



EPIDEMIOLOGÍA

Itraconazol e interacciones farmacológicas

El uso de itraconazol con diferentes esquemas de tratamiento, tanto continuos como en pulsos, se encuentra ampliamente difundido para el manejo de micosis exclusivamente tegumentarias. Asimismo, se emplea en el tratamiento de algunas micosis subcutáneas como la esporotricosis y en algunas formas profundas, especialmente, la histoplasmosis y la coccidioidomicosis. Durante su empleo, pocas veces se piensa en las interacciones que pueden presentarse con antimicrobianos, otros antimicóticos y otros fármacos. El empleo de claritromicina asociado a itraconazol puede duplicar las concentraciones séricas de itraconazol. En un estudio realizado en ocho pacientes con SIDA que tomaban una dosis diaria de itraconazol de 200 mg y claritromicina 500 mg dos veces al día, las concentraciones séricas máximas de itraconazol se incrementaron por arriba de 90%. El evento farmacológico se explica porque tanto la claritromicina como el itraconazol compiten a nivel hepático por la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450, que produce una reducción en el aclaramiento de itraconazol. Esto indica la necesidad de reducir la dosis cuando se empleen simultáneamente ambos fármacos. El uso de antituberculosos como la rifampicina e itraconazol de forma simultánea es capaz de reducir e, incluso, suprimir los efectos del itraconazol. Existen varios estudios que han mostrado esta interacción. Un estudio realizado en ocho pacientes confirmó que la rifampicina reducía las concentraciones de itraconazol. En este estudio, dos pacientes con coccidioidomicosis no respondieron al tratamiento y dos con criptococosis sufrieron una recaída. En otro paciente con SIDA que estaba tomando itraconazol a dosis de 400 a 600 mg al día, las concentraciones séricas de itraconazol fueron prácticamente indetectables mientras tomaba la rifampicina y tardaron cinco días en recuperarse una vez que se suspendió la rifampicina. En otro estudio, se observó que las concentraciones de itraconazol

disminuyeron hasta 20% después de la administración de rifampicina. La disminución de los niveles de itraconazol se ha reportado en algunos casos a niveles casi indetectables. La causa de esta interacción se debe muy probablemente a que la rifampicina incrementa el metabolismo hepático del itraconazol y acelera su eliminación.

Por otro lado, pocas veces se considera dentro de la interacción con el itraconazol el consumo de bebidas con cola, lo anterior en función de que estas bebidas hacen descender el pH gástrico. Debido a que el itraconazol es una base poco soluble, debe transformarse en el estómago en un hidrocloruro soluble, de esta manera, una disminución del pH incrementa la absorción del antimicótico y un pH alcalino la disminuye. Los casos con aclorhidria presentan poca absorción del medicamento, por el contrario, la ingestión de bebidas con cola puede incrementar su absorción. Esta interacción debe tenerse en cuenta como precaución para evitar incrementos que puedan producir toxicidad. En un estudio realizado en ocho individuos sanos que recibieron itraconazol y refresco de cola, las concentraciones séricas de itraconazol se incrementaron casi al doble. En otro estudio, realizado en 18 pacientes con SIDA que absorbían deficientemente el itraconazol, se confirmó que la administración simultánea con una bebida de cola restablecía la absorción del antimicótico y la absorción se comportaba como en los individuos sanos. Bebidas como Coca-Cola clásica, Pepsi-Cola y Canada Dry Ginger son las que pueden utilizarse para disminuir el pH, porque alcanzan concentraciones de pH gástrico inferiores a tres.

Por otra parte, otros fármacos que reducen la concentración plasmática de itraconazol y que son inductores enzimáticos son la rifabutina, fenitoína, isoniazida, fenobarbital, carbamazepina, nevirapina y la isoniazida. Los fármacos inhibidores enzimáticos que incrementan la concentración plasmáti-

ca de itraconazol incluyen al indanivir, eritromicina y ritonavir. Además, la absorción de itraconazol se reduce cuando se administra con medicamentos que disminuyen la acidez gástrica, como son los inhibidores de la bomba de protones, antiácidos, antihistamínicos y antimuscarínicos. El itraconazol también puede actuar aumentando la concentración de algunos medicamentos: los antagonistas del calcio (como los derivados de la dihidropiridina), quinidina, midazolam, sironolox, felodipino, pimozida, sildenafilo y otros como ciclosporina, astemizol, cisaprida, simvastatina, atorvastatina, lovastatina, triazolam, warfarina, tracolimus, verapamilo y terfenadina. Cabe señalar que el itraconazol también afecta a los inhibidores de la proteasa del VIH como son el ritonavir e indinavir, que incrementan su concentración plasmática. Asimismo, el itraconazol reduce la eficacia de los anticonceptivos orales. Otros fármacos que también se ven afectados son los hipoglicemiantes orales, digoxina, diazepam, busulfano, carbamazepina, alprazolam, docetaxel, buspirona, rifabutina, metilprednisolona, alcaloides de la vinca y trimetrexano. Debido al riesgo de que se presente arritmia cardíaca, se debe evitar la administración concomitante de itraconazol con cisaprida, terfenadina, dofetilida, astemizol, pimozida y quinidina. La interacción de los medicamentos mencionados con el itraconazol hace necesario que el médico que los prescribe y los Comités de Farmacia y Terapéutica en las instituciones de salud, estén atentos ante la aparición de efectos de toxicidad o baja respuesta terapéutica, según sea el caso, cuando se administran concomitantemente.

Dr. Oscar Vázquez Tsuji¹

Dra. Teresita Campos Rivera²

¹. Vicepresidente del Comité de Farmacia y Terapéutica del Instituto Nacional de Pediatría. Investigador Facultad de Medicina de la Universidad La Salle, México.

². Vocal del Comité de Farmacia y Terapéutica del Instituto Nacional de Pediatría. Instituto Mexicano del Seguro

Bibliografía

1. Heykants J, Michiels M, Meuldermans W, Monbaliu J, Lavrijsen K, Van Peer A, Levron JC, Woestenborghs R, Cauwenbergh G. The pharmacokinetics of itraconazole in animals and man: an overview. In: recent trends in the discovery, development, and evaluation of antifungal agents. Fromling RA (Ed). *JR Prous Science Publishers*, 1987. p. 223-49.
2. Hardin TC, Summers KS, Rinaldi MG, Sharkey PK. Evaluation of the pharmacokinetic interaction between itraconazole and clarithromycin following chronic oral dosing in HIV- infected patients. *Pharmacotherapy* 1997;17:195.
3. Tucker RM, Denning DW, Hanson LH, Rinaldi MG, Graybill JR, Sharkey PK, Pappagianis D, Stevens DA. Interaction of azoles with rifampin, phenytoin and carbamazepine: in vitro and clinical observations. *Clin Infect Dis* 1992;14:165-74.
4. Drayton J, Dickinson G, Rinaldi MG. Coadministration of rifampin and itraconazole leads to undetectable levels of serum itraconazole. *Clin Infect Dis* 1994;18:266.
5. Blomley M, Teare EL, de Belder A, Thway Y, Weston M. Itraconazole and anti-tuberculosis drugs. *Lancet* 1990;II:1255.
6. Jaruratanasirikul S, Sriwiriyajan S. Effect of rifampicina on the pharmacokinetics of itraconazole in normal volunteers and AIDS patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1997;52(Suppl):A133.
7. Jaruratanasirikul S, Kleepkaew A. Influence of an acidic beverage (Coca-Cola) on absorption of itraconazole. *Eur J Clin Pharmacol* 1997;52:235-7.
8. Sweetman SC. Antimicóticos. En: Martindale. Guía completa de consulta farmacoterapéutica. 1^a Edición. Pharma Editores. México, 2003. p. 558-84.