

30  
2es.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
CUAUTITLAN

*Presentada por*

"FARMACIA HOSPITALARIA Y COMUNITARIA"

"REVISION BIBLIOGRAFICA DE LAS REACCIONES  
ADVERSAS DESENCADENADAS POR  
MEDICAMENTOS ANTIMICOTICOS AZOLES DE  
ACTIVIDAD SISTEMICA"

TRABAJO DE SEMINARIO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA  
P R E S E N T A  
OFELIA CATALINA GONZALEZ VELA

ASESOR O.F.B. MA. EUGENIA R. POSADA GALARZA

CUAUTITLAN IZCALLI. EDO. DE MEXICO.

1998

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

265555



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AVIÓNOMA DE  
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN  
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR  
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN



Departamento de  
Exámenes Profesionales

DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO  
DIRECTOR DE LA FES-CUAUTITLAN  
PRESENTE.

AT'N: Q. MA. DEL CARMEN GARCIA MIJARES  
Jefe del Departamento de Exámenes  
Profesionales de la FES-C.

Con base en el art. 51 del Reglamento de Exámenes Profesionales de la FES-Cuautitlán, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el Trabajo de Seminario:

Farmacia Hospitalaria y Comunitaria:

"Revisión bibliográfica de las reacciones adversas desencadenadas por medicamentos antimicóticos azoles de actividad sistémica".

que presenta la pasante: Ofelia Catalina González Vela.

con número de cuenta: 9361412-2 para obtener el Título de:  
Química Farmacéutica Bióloga.

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VISTO BUENO.

ATENTAMENTE.

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Edo. de México, a 11 de Junio de 1998.

MODULO:

PROFESOR:

FIRMA:

I QFB Ma. Eugenia R. Posada Galarza

II MenC. Beatriz de J. Maya Monroy

IV QFB Cecilia Hernández Barba

## EL RIESGO

REIR ES ARRIESGARSE A PARECER UN TONTO.

LORAR ES ARRIESGARSE A PARECER UN SENTIMENTAL.

BUSCAR AL OTRO ES ARRIESGARSE A COMPROMETERSE.

EXPRESAR LOS SENTIMIENTOS ES ARRIESGARSE A SER RECHAZADO.

EXPONER LOS SUEÑOS ANTE UNA MULTITUD ES ARRIESGARSE A  
SER RIDICULO.

AMAR ES ARRIESGARSE A NO SER CORRESPONDIDO.

AVANZAR ANTE OBSTACULOS ABRUMADORES ES ARRIESGARSE A  
FRACASAR.

--

PERO SE DEBE CORRER EL RIESGO PORQUE EL PELIGRO MAS GRANDE EN LA VIDA ES NO ARRIESGAR NADA. LA PERSONA QUE NO ARRIESGA NADA, NO HACE NADA Y NO ES NADA. TAL VEZ PUEDA EVITAR EL SUFRIMIENTO Y LA TRISTEZA, PERO NO VA HA APRENDER, A SENTIR, A CAMBIAR, A CRECER NI AMAR. SOLO LA PESONA QUE ARRIESGA ES LIBRE Y LOGRA LAS METAS QUE SE PROPONE ALCANZAR EN ESTA VIDA.

## AGRADECIMIENTOS

### *A DIOS*

Por haberme brindado la mejor oportunidad que solo él puede dar:  
*LA VIDA*, por darme la fuerza y la esperanza para salir adelante. gracias  
ahora se que teniendo fe y amor todo se puede lograr.

## *A MIS PADRES*

Filiberto González Acosta:

Que ha sido el pilar más grande y fuerte que yo he tenido en la vida, que siempre me inculco los deseos de superación, de llegar hacer alguien en la vida, pero sobre todo por el amor, cariño y apoyo que siempre me ha brindado y que me repitió tantas veces la palabra "mágica": *¡Tu puedes!*

Esther Vela Arias:

Mil gracias por todo tu amor, apoyo y sacrificios que siempre has estado dispuesta a dar por mí, te agradezco que me escucharas tantas y tantas veces que necesitaba hablarte, por darme el mejor consejo, el mejor ejemplo, por ser mi mejor amiga, por darme ánimos cuando parecía que ya no podía más, hoy quiero que sientas este logro como si fuera tuyo, ya que sin ti no hubiera sido posible.

Gracias a los dos por haberme dado la vida y creer siempre en mí.

## *A MIS HERMANOS*

Horacio y Fili:

Espero que este trabajo les sirva como un ejemplo de superación y que sepan que todo se puede hacer en esta vida, basta que lo queramos hacer y luchar día a día contra las barreras que se nos presenten, les doy las gracias por el amor, cariño y apoyo que siempre he encontrado en ustedes, por lo que han ayudado siempre que se los he pedido, a ustedes les dedico este trabajo. Los quiero mucho.

## UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

### FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN:

Le doy las gracias a esta institución por que me dio la oportunidad de poder seguir estudiando, de creer en mi cuando todas las puertas parecían cerrarse, de ayudarme a tener confianza y en mi misma, gracias por hacerme el día de hoy una Profesionista.

### *A LAS PROFESORAS (ES):*

Les agradezco infinitamente a todas y cada una de ustedes el haberme enseñado a hacer útil a la sociedad ya que todas colaboraron con un granito de arena en mi formación académica. Gracias por enseñarme algo nuevo día con día, pues sin ustedes no podría existir la superación que como hombres y mujeres todos buscamos.

Gracias a los profesores del Seminario:

QFB Ma. Eugenia R. Posada Galarza.

QFB Cecilia Hernández Barba.

M.en C. Beatriz de J. Maya Monroy.

QFB Ricardo Oropeza Cornejo.

### *A MIS AMIGAS:*

Les agradezco todo el apoyo y la ayuda que me dieron cada una de ustedes en los momentos que pasamos juntas, porque sé que trabajar en equipo no es fácil, sin embargo con ustedes fue posible hacerlo. Gracias por su amistad a todas ustedes ya que también les dedico este trabajo como una muestra de gratitud y cariño a:

Maru, Jenyfer, Diana, Tere, Mariela, Arce, Angélica, Chamacona, Mari y a todas aquellas que saben que las quiero y estimo mucho.

### *A RICARDO CRUZ PALESTINA:*

No tengo palabras para agradecerte todo el amor que me has brindado en este tiempo, todo lo que hemos pasado durante estos años, gracias por estar junto a mí en las buenas y en las malas.

Hoy te doy las gracias por haberme ayudado a realizar este trabajo, a ti también lo dedico con amor y cariño.



# INDICE

I. Resumen.....	1
I. Introducción.....	2
II. Justificación.....	4
III. Objetivos.....	5
IV. Generalidades	
4.1 Definición de reacción adversa y factores que contribuyen a la aparición de esta.....	6
4.2 Clasificación de las RAM.....	12
4.3 Antimicóticos Azoles	
4.3.1 Definición y clasificación de los azoles.....	28
4.3.2 Clasificación de las vías de administración.....	28
4.4 Aspectos farmacocinéticos más relevantes de los imidazoles y triazoles.....	31
4.5 Aspectos farmacodinámicos más relevantes de los imidazoles y triazoles.....	33
4.6 Mecanismo de acción en general de los imidazoles y triazoles.....	35
4.6.1 Inhibición del citocromo P-450 por acción de los azoles.....	37
4.7 Usos terapéuticos de los imidazoles y triazoles.....	39
V. Desarrollo.....	42
5.1 Mecanismo de la reacción adversa provocada por el ketoconazol.....	44
VI. Análisis de Resultados.....	49
VII. Conclusiones.....	53
VIII. Bibliografía.....	55

# INDICE

I. Resumen.....	1
I. Introducción.....	2
II. Justificación.....	4
III. Objetivos.....	5
IV. Generalidades	
4.1 Definición de reacción adversa y factores que contribuyen a la aparición de esta.....	6
4.2 Clasificación de las RAM.....	12
4.3 Antimicóticos Azoles	
4.3.1 Definición y clasificación de los azoles.....	28
4.3.2 Clasificación de las vías de administración.....	28
4.4 Aspectos farmacocinéticos más relevantes de los imidazoles y triazoles.....	31
4.5 Aspectos farmacodinámicos más relevantes de los imidazoles y triazoles.....	33
4.6 Mecanismo de acción en general de los imidazoles y triazoles.....	35
4.6.1 Inhibición del citocromo P-450 por acción de los azoles.....	37
4.7 Usos terapéuticos de los imidazoles y triazoles.....	39
V. Desarrollo.....	42
5.1 Mecanismo de la reacción adversa provocada por el ketoconazol.....	44
VI. Análisis de Resultados.....	49
VII. Conclusiones.....	53
VIII. Bibliografía.....	55

## RESUMEN

Las reacciones adversas causadas por los antimicóticos son principalmente debidas a el propio mecanismo de acción que siguen estos fármacos, ya que como sabemos inhiben el paso de lanosterol a ergosterol, *componente fundamental de las células micóticas*, en el humano el colesterol también es un esteroles que es bloqueado por la acción de estos medicamentos , esto va a afectar la síntesis de esteroides y la producción de hormonas que es reflejado en las reacciones adversas que producen tales como, ginecomastia, disminución de la libido, impotencia sexual, baja cuenta de espermatozoides y azoopermia entre otros.

La información bibliográfica que se recolecto para llevar este trabajo a cabo fue principalmente de artículos, que se enfocaran a las manifestaciones adversas que presentaban los pacientes durante el tratamiento con estos medicamentos azoles de actividad sistémica. Para que se desarrolle una reacción adversa se necesitara de factores propios del paciente como son la edad, el sexo, el grupo étnico, el funcionamiento de sus órganos así como también de las características farmacocinéticas del propio medicamento.

El antimicótico más utilizado hasta la fecha es el ketoconazol, ya que es un medicamento potente y muy eficaz, se puede utilizar en un gran numero de pacientes, la desventaja es que también es el que presenta efectos adversos mas graves, el miconazol es utilizado para tratamientos parenterales, es poco común que se utilize para tratamientos orales, el itraconazol es el medicamento con un amplio espectro antifúngico y menores efectos adversos (la mayoría son de carácter leve) .es utilizado para todo tipo de pacientes; el fluconazol ha sido empleado con gran éxito en el tratamiento de pacientes con SIDA y cáncer.

## I. INTRODUCCION

El estudio de las reacciones adversas a medicamentos (RAM) es de gran importancia, debido a que la información existente en estos tiempos es poca, escasa y la mayor parte de la población no tiene acceso a ella, todos sin excepción alguna vez hemos padecido una reacción adversa, quizá no nos hemos dado cuenta o simplemente no le damos importancia a aquellos signos y síntomas que son totalmente ajenos a nuestra enfermedad y que sin saberlo podría ser el comienzo de una reacción adversa que esta desarrollando el medicamento que estamos utilizando.

Las reacciones adversas pueden o no presentarse dependiendo de cada persona pues se deben tomar en cuenta factores como son la edad, sexo, grupo étnico e incluso el funcionamiento de los sistemas enzimáticos de cada uno y no podemos olvidar los factores extrínsecos que contribuyen a este problema como es el abuso y mal uso de las medicaciones prescritas y de venta libre<sup>(37)</sup>.

Cuando hablamos de enfermedades es común escuchar, que se trata "de una infección bacteriana, viral o parasitaria", pero es poco frecuente "que sea de origen micótico", sí los hongos son microorganismos causantes de enfermedades micóticas importantes, algunas de ellas sino es que la mayoría son mortales. En el norte de México, el índice de mortalidad es en un alto porcentaje producido por estos microorganismos.

De ahí que los medicamentos para tratar este tipo de patologías son llamados agentes antimicóticos y en este trabajo me enfocaré especialmente a los del grupo "azol" en donde son clasificados los imidazoles y los triazoles, los cuales pueden ser utilizados por vía tópica y sistémica, ya que como sabemos los hongos son microorganismos que pueden atacar tanto a nivel superficial (como es el caso de una tiña (manos, pie, uñas, barba o cualquier parte del cuerpo) o de una micosis profunda (como la Cromomicosis, Histoplasmosis, Coccidioidomicosis o Candidiasis). Estos medicamentos causan reacciones adversas que van desde alteraciones gastrointestinales como náusea y vómito hasta alteraciones hepáticas y hematológicas.

El farmacéutico es el profesional que tiene los conocimientos y elementos necesarios para vigilar la terapia medicamentosa del paciente en estudio, también es responsable de orientar al Médico para que se prescriba el medicamento más adecuado, más eficiente, la dosis correcta, la presentación farmacéutica indicada y la vía de administración que más convenga a cada paciente, aún cuando dos pacientes presenten la misma patología no se puede dar exactamente el mismo tratamiento ya que requieren del ajuste de dosis adecuada, pues debe hacerse en base al peso de estos, también es nuestra función detectar estas reacciones adversas a tiempo y evitar un daño irreversible y esto lo conseguiremos estando al tanto de la terapia del paciente a través de entrevistas y charlas que puedan hacerse en el transcurso de la terapia. Los Farmacéuticos, Médicos y Enfermeras debemos concientizarnos de la importancia y responsabilidad que tenemos cada uno de nosotros en la elaboración, dispensación, dosificación y administración de los medicamentos a nuestros pacientes y saber que una reacción adversa puede prevenirse o detectarse a tiempo siempre y cuando exista una comunicación entre el equipo de Salud y el paciente.

## II. JUSTIFICACION

El estudio de las reacciones adversas es fundamental hoy en día, para la Farmacia Hospitalaria y Comunitaria, porque el equipo de Salud debe estar informado y debe ser capaz de identificar y reconocer la presencia de una reacción adversa medicamentosa, debemos concientizarnos de que nuestro trabajo no termina cuando se prescribe (Médico), se dispensa (Farmacéutico) y se administra al paciente (Enfermera) sino que debemos llevar a cabo un seguimiento del paciente hasta la recuperación de su salud, estando al tanto de lo que pueda estarle ocurriendo.

Las RAM pueden convertirse en una de las mas importantes categorías de enfermedades iatrogénicas en expresión de morbilidad y mortalidad. Se ha determinado que estas reacciones son inevitables en algunos casos, ya que el efecto terapéutico es necesario, pero también se sabe que una gran proporción de RAM pueden ser prevenibles(8).

Recientemente se ha examinado que los microorganismos fúngicos son aislados de un 1 a un 12% de los pacientes hospitalizados con factores de riesgo para contraer una infección fúngica. El factor de riesgo mayor es la disminución de los mecanismos de defensa en el hospedero (p. ej. Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida) o las maniobras terapéuticas utilizadas hoy en día ( p. ej. la quimioterapia utilizada para el cáncer, la radioterapia y la inmunosupresión iatrogénica por transplantes de órganos)(8).

## **OBJETIVO GENERAL**

- Llevar a cabo la revisión bibliográfica de las reacciones adversas que se presentan por la utilización de medicamentos antimicóticos azoles de actividad sistémica.

## **OBJETIVOS PARTICULARES**

- Conocer la importancia de las reacciones adversas en el tratamiento terapéutico de los pacientes.
- Identificar los principales factores que contribuyen a la presencia de las reacciones adversas.
- Concientizar al equipo de salud a través de este trabajo, para evitar o prevenir la presencia de reacciones adversas en nuestros pacientes.

## **IV. GENERALIDADES.**

### **4.1. DEFINICION DE REACCION ADVERSA Y FACTORES QUE CONTRIBUYEN A LA APARICION DE ESTAS.**

La organización Mundial de la Salud (O.M.S.), ha definido como **reacción adversa** a un medicamento a "todo efecto no intentado o no deseado que se observa después de la administración de un fármaco, en las dosis comúnmente empleadas en el hombre, con fines de diagnóstico, profilaxis o tratamiento"<sup>(11)</sup>.

El uso de medicamentos potentes, como los que existen en la actualidad ofrecen la perspectiva de una rápida recuperación por parte del paciente, pero también ofrecen el riesgo a desencadenar reacciones indeseables que, después de un tiempo pueden ocasionar tanto o más daño que la enfermedad por sí misma<sup>(39)</sup>.

De esta manera los medicamentos que actualmente se prescriben, dispensan y administran deberán llevarse a cabo solo y únicamente en el caso de que realmente se requieran y bajo supervisión del Médico, del Farmacéutico y las Enfermeras<sup>(37)</sup>.

Las primeras investigaciones son las de Schimmel y de Cluff. Schimmel encontró una incidencia de reacciones adversas a los medicamentos del 10% en un grupo de pacientes hospitalizados que seleccionó previamente. Esto viene a ser apoyado tiempo después por los estudios realizados por Cluff y colaboradores los cuales reafirmaron que "las RAM eran un problema grave y que este iba en aumento, esto lo compararon con la punta de un témpano" <sup>(39)</sup>.



Los RAM representan un 0,3-3% de los ingresos al hospital (principalmente pediatría) y al menos un 5% de pacientes hospitalizados desarrollan una reacción adversa e incluso llegan a morir por esta causa (37).

Los datos estadísticos mencionados anteriormente, no podrían conocerse si no existiera quien nos los proporcionara y es precisamente la farmacoepidemiología que se define como "la aplicación del conocimiento, métodos y razonamientos epidemiológicos al estudio de las reacciones (benéficas o adversas) y usos de los medicamentos en las poblaciones humanas", quien a través de sus técnicas y metodologías, nos permiten conocerlos(11).

De aquí se origina el papel del Farmacéutico en la Farmacia Clínica que es una ciencia de la Salud, cuya responsabilidad es asegurar mediante la aplicación de conocimientos y funciones relacionadas con el cuidado de los pacientes, que el uso de medicamentos sean seguros y apropiados, y que necesita una educación especializada y/o adiestramiento estructurado. Requiere además, que la recolección e interpretación de datos sean juiciosas, que exista la motivación para el paciente y que existan interacciones profesionales."(11).

Como farmacéuticos debemos desarrollarnos más en nuestro campo y colaborando con el equipo de Salud, podemos conocer y prevenir las RAM que pueden desencadenar los diferentes medicamentos prescritos. También se podrían racionalizar el uso de medicamentos (como los antibióticos) lo que se lograría a través del cumplimiento del tratamiento y la educación al paciente.

Es necesario que se tenga en cuenta que cuando se utiliza un medicamento para prevenir, diagnosticar o atenuar una patología se esta expuesta a que el efecto benéfico no sea el único y se presente también algún efecto adverso<sup>(4)</sup>.

Los cuidados farmacéuticos tienen como tarea prevenir la enfermedad o sintomatología en el paciente, de curar la enfermedad y de disminuir el progreso de está, actuando en equipo con el Médico y profesionales de la salud.

La frecuencia con que se han detectado las RAM en estudios clínicos es diferente en cada lugar porque se tienen diferentes estilos de vida, de prescripción, de utilización de medicamentos, diferentes poblaciones estudiadas, es decir la edad, el sexo, la alimentación y sobre todo la patología que presenten en común<sup>(4)</sup>.

Para entender la presencia de las RAM, es necesario que conozcamos el mecanismo que desencadena la misma. Desde el punto de vista del mecanismo se conocen dos tipos de reacciones<sup>(1),4)</sup>:

- a) Reacciones dosis dependientes (Tipo I o A)
- b) Reacciones dosis independientes (Tipo II o B)

Las reacciones de tipo I o A son las más frecuentes y pueden estudiarse a través de animales de experimentación en donde se observan la presencia de las RAM en la etapa previa a la comercialización del medicamento además se pueden conocer la frecuencia y gravedad de dichas reacciones si se cambian las dosis administradas<sup>(1)</sup>.

Las reacciones tipo II o B son menos comunes y no van a depender de las dosis administradas. En la mayoría de los casos van a detectarse cuando el medicamento ha sido lanzado al mercado y ya estuvieron al alcance de la población<sup>(1)</sup>.

Las reacciones no solo van a depender del medicamento como tal sino que también deben existir ciertos factores que contribuyen a la presencia de este fenómeno, como son:

### **EDAD:**

Los casos mas importantes a evaluar son los recién nacidos y en los individuos mayores de 60 años, porque las funciones fisiológicas van a influir directamente en el proceso de la farmacocinética (durante la absorción, distribución, metabolismo y excreción), por ejemplo en los neonatos existe una falta de madurez de las funciones de los órganos de absorción, metabolismo y excreción hacia un determinado medicamento, por el contrario en los pacientes geriátricos van disminuyendo estas funciones, como es el caso de la filtración glomerular que contribuye a una mayor incidencia de RAM en esta etapa de la vida<sup>(4,32)</sup>.

### **SEXO:**

Los estudios estadísticos que se han llevado a cabo han demostrado que la incidencia de las RAM es mayor en mujeres, que en comparación con los hombres, como se observó con la frecuencia de discrasias sanguíneas con el consumo de cloramfenicol, que tuvo una proporción de 3:1 a favor de las mujeres:hombres<sup>(1)</sup>.

Otra enfermedad que se acentúa con mayor gravedad en el hombre que en la mujer, es la hipertensión arterial, razón por la cual es necesario utilizar fármacos mas potentes en el hombre.

#### **PESO:**

Es otro factor que influye en la aparición de RAM como es el caso del pentobarbital, un fármaco no polar, que tiene como característica la facilidad de acumularse rápidamente en tejido adiposo, el cual se libera poco a poco para actuar en el Sistema Nervioso Central. Por lo tanto el peso y la composición corporal pueden variar las alteraciones de un efecto farmacológico<sup>(11)</sup>.

#### **MAL FUNCIONAMIENTO RENAL O HEPATICO:**

Los individuos que presentan alteraciones de la función renal o hepática tienen mayor posibilidad de provocar RAM ya que sus órganos no están trabajando en un 100% de su normalidad y esto los hace mas susceptibles a los fármacos que se eliminan por estas vías<sup>(18)</sup>.

#### **POLIFARMACIA:**

Los pacientes que por su tratamiento terapéutico deben administrarse más de un medicamento, tienen una mayor posibilidad de presentar una RAM, ya que pueden interaccionar los medicamentos entre sí y producir un efecto indeseable<sup>(11)</sup>.

Y es que no podemos olvidar que ningún medicamento carece de RAM, algunas son ligeras y otras graves como las que pueden ocasionar la muerte. Existen reacciones que aparecen rápidamente casi inmediatamente después de haber administrado el medicamento como es el choque anafiláctico, y otras solo después de una larga administración del medicamento(4,32).

## **4.2 CLASIFICACION DE LAS RAM (SEGÚN PLUTARCO NARANJO).**

De acuerdo a su naturaleza, su mecanismo, podrían agruparse de la siguiente manera:

### **I GRUPO**

#### **REACCIONES DE TIPO TOXICO**

1. Reacciones por intoxicación.
2. Reacciones idiosincráticas.

### **II GRUPO**

#### **EFFECTOS COLATERALES O SECUNDARIAS**

1. Un mismo efecto producido por distintos medicamentos.
2. Efectos producidos por un mismo grupo farmacodinámico.

### **III GRUPO**

#### **REACCIONES POR DISTORCION DEL METABOLISMO NORMAL.**

1. Por alteraciones enzimáticas.
2. Por deficiencias inducidas.

### **IV GRUPO**

#### **REACCIONES POR ACOSTUMBRAMIENTO.**

1. Hábito.
2. Adicción.

### **V GRUPO**

#### **REACCIONES POR SENSIBILIZACION**

1. Reacciones alérgicas.
  - a) Reacciones de tipo inmediato.
  - b) Reacciones de tipo tardío.
2. Reacciones anafilácticas.
3. Trastornos alergosímiles por liberación de histamina.

## **VI GRUPO**

### **REACCIONES FOTOINDUCIDAS.**

1. Fenómenos fototóxicos.
2. Fotosensibilización.

## **VII GRUPO .**

### **REACCIONES TERATOGENAS Y EMBRIOTOXICAS.**

1. Efectos teratógenos.
2. Toxicidad embriotrópica.
3. Toxicidad neonatal.
4. Toxicidad selectiva en el recién nacido.

## **4.2.1 DESCRIPCION GENERAL DE LA CLASIFICACION DE LAS RAM.**

### **GRUPO I REACCIONES DE TIPO TOXICO.**

#### **1.- REACCIONES POR INTOXICACION.**

Son aquellas provocadas por dosis relativamente grandes de un fármaco y provocan cambios bioquímicos y tisulares que interfieren en el funcionamiento de un tejido, órgano o sistema, o del organismo en conjunto.

Las reacciones de este grupo pueden ser desencadenadas por el medicamento o sus metabolitos y son originadas por una dosis excesiva, por encima de la dosis terapéutica y otras, que aparecen a dosis terapéuticas e incluso subterapéuticas, cada uno de estas dependerá de la naturaleza biológica del paciente.

La intoxicación puede ser aguda o crónica, la primera se da cuando el paciente se administra una dosis alta de medicamento, las reacciones adversas se manifiestan rápida y violentamente incluso puede producirse la muerte. La intoxicación crónica es aquella que se da a pequeñas, pero frecuentes dosis de un medicamento, los trastornos son leves, pero de tipo progresivo(35).

Sin embargo las reacciones de tipo tóxico pueden ser causadas también por dosis terapéuticas y se dice son inesperadas e indeseables. Las reacciones por intoxicación deben considerarse, como fenómenos naturales y previsible.



## 2.- REACCIONES IDIOSINCRATICAS.

La idiosincracia es "la capacidad cuantitativamente aumentada de la reactividad ante fármacos"<sup>(35)</sup>.

Si se administra la dosis terapéutica media de un fármaco, a un grupo de individuos diferentes se observará que el efecto producido por el mismo fármaco y por la misma dosis varía proporcionalmente al peso. En la mayoría se producen, los efectos terapéuticos esperados, pero en unos pocos el efecto es mínimo (subterapéutico), mientras que en otro pequeño grupo de individuos se producen efectos tóxicos.

Por lo que pueden clasificarse tres tipos de reactividad individual:

1. Normalidad (Normo-reactividad)
2. Tolerancia (Hipo-reactividad)
3. Idiosincracia (Hiper-reactividad)

La reactividad de los fármacos, varía de acuerdo a los factores que modifican la velocidad de absorción, de eliminación o de metabolización de los mismos.

## **GRUPO II EFECTOS COLATERALES O SECUNDARIOS.**

La mayoría de los fármacos provocan cambios o modificaciones funcionales a nivel de varios tejidos y órganos, algunos efectos son de interés terapéutico en tanto que otros pueden ser nocivos y son llamados "efectos colaterales"<sup>(35)</sup>.

La mayoría de los efectos colaterales dependen de las propiedades farmacodinámicas de los fármacos. Se clasifican en dos grupos:

### 1.- UN MISMO EFECTO PRODUCIDO POR DISTINTOS FÁRMACOS:

Los efectos colaterales y alteraciones morfológicas pueden ser producidas por una variedad de fármacos, independientemente de su estructura, lo que trae como consecuencia que una misma alteración morfofuncional sea producida por más de un mecanismo bioquímico.

Por consiguiente las siguientes alteraciones pueden ser ocasionadas por más de un grupo farmacológico:

- Alteraciones de la médula ósea
- Hepatopatías
- Nefropatías
- Osteopatías
- Trastornos cardíacos, gástricos o electrolíticos y del pH
- Trastornos neurológicos

### 2.- EFECTOS COLATERALES PRODUCIDOS POR UN MISMO GRUPO FARMACODINÁMICO.

Los fármacos de estructura química semejantes producen efectos colaterales parecidos, en base a las características farmacodinámicas pueden ser estudiadas las RAM producidas por un mismo grupo farmacológico.

A continuación se da una lista de cómo pueden agruparse los fármacos para estudiar sus RAM:

- Antibióticos
- Corticoesteroides
- Tranquilizantes
- Antihistamínicos

### **GRUPO III REACCIONES POR DISTORCION DEL METABOLISMO NORMAL.**

#### **1.- ALTERACIONES DE LA ACTIVIDAD ENZIMATICA.**

Algunos fármacos actúan como substratos enzimáticos, es decir el metabolito se fija a la enzima y la unión es poco reversible o irreversible. Se dice entonces que la enzima ha sido "bloqueada", por lo que el fármaco que recibe el nombre de "bloqueante" o inhibidor.

#### **2.- DEFICIENCIAS INDUCIDAS.**

Existen fármacos que mediante un mecanismo pueden inducir ciertas deficiencias, sobre todo cuando se administran por tiempos prolongados, ocasionando una serie de trastornos no ligados a la acción terapéutica del medicamento.

### **GRUPO IV REACCIONES POR ACOSTUMBRAMIENTO.**

La OMS a definido a la "Adicción a medicamentos como un estado de intoxicación, periódica o crónica, perjudicial para el individuo y la sociedad producida por el consumo repetido de un medicamento"<sup>(35)</sup>.

Sus características son principalmente:

1. Un deseo incontenible (compulsión) para continuar administrándose el medicamento y lo obtiene por cualquier medio.
2. Tendencia a aumentar las dosis.
3. Dependencia psíquica y física de los efectos que les producen esos medicamentos (fármacos).

Se calcula que un 10-15% de los adictos por prescripción facultativa comienzan a usar un medicamento al que, a la larga desarrollan dependencia.<sup>(35)</sup>

El acostumbramiento consiste, en la administración repetida de un medicamento, sin que este origine una verdadera necesidad y que la falta de administración no ocasione un trastorno al paciente.

La dependencia a ciertos fármacos sucede cuando el paciente comienza a acostumbrarse a ellos, comienza también un equilibrio psíquico y luego bioquímico dependiendo entonces del medicamento.

El hábito es la dependencia psíquica al medicamento, es decir, la necesidad compulsiva por el fármaco. Este es un fenómeno que puede acarrear al paciente cierta tolerancia por un fármaco, ya que el organismo aprende a metabolizar cantidades cada vez mayores de éste.

## **GRUPO V REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD.**

La hipersensibilidad es una respuesta del organismo exagerada y específica a sustancias que normalmente son inocuas a la mayor parte de la población. Estos fenómenos se producen en determinados pacientes que muestran una predisposición hereditaria.

Es importante mencionar que mientras mayor sea la dosis desencadenante de la reacción adversa de hipersensibilidad, mayor es también la reacción.(35)

En estos fenómenos de hipersensibilidad se produce un mecanismo antigénico, es decir, el fármaco puede dar lugar a la formación de anticuerpos, con los cuales reacciona en la fase conocida como desencadenante, esto provoca efectos graves e incluso mortales.

El anticuerpo de la anafilaxis es muy adhesivo ya que al producirse la reacción antígeno anticuerpo, más la intervención de un complemento tisular y el ion calcio, activan una enzima que pone en libertad grandes cantidades de histamina (la cual puede encontrarse en forma ligada o conjugada en los mastocitos y otras células).

A continuación se muestran los principales síndromes por sensibilización a fármacos

### 1.- REACCIONES ALERGICAS.

a) Reacción de tipo inmediato (ligadas a la presencia de anticuerpos circulantes)

- eritema
- urticaria
- asma

b) Reacción de tipo tardío (no ligadas necesariamente a la presencia de anticuerpos)

- dermatitis de contacto.
- la reacción de tipo tuberculínico.

### 2.-REACCIONES PROBABLEMENTE ALERGICAS.

En este tipo de reacción no se ha demostrado la presencia de anticuerpos, por lo que no se pueden clasificar como de tipo tardío o inmediato.

- Erupción cutánea generalizada eritemopapulosa.
- Erupción localizada, erifermatosa.
- Exantema fijo.

### 3.-REACCIONES CUYA NATURALEZA ALERGICA NO HA SIDO SUFICIENTEMENTE DEMOSTRADA.

- Alteraciones hemáticas (por alteraciones de la médula ósea).
- Eritema poliformo.
- Afecciones vasculares.
- Inflamación local en el sitio de inyección.

### 4.-REACCIONES INDIRECTAS.

- Reacción de Herxheimer.

### 5.-REACCIONES DE TIPO SERICO.

- Son de tipo tardío y ligadas a la presencia de anticuerpos.
- Enfermedad del suero.
- Reacción sérica acelerada.

### 6.-REACCIONES ANAFILACTICAS.

Son de tipo inmediato y están ligadas a la presencia de anticuerpos.

- Choque anafiláctico.

### **GRUPO VI. REACCIONES FOTOINDUCIDAS.**

- Fenómenos fototóxicos.
- Fotosensibilización.

Los rayos UV son aún más potentes que los violetas de la luz visible. Los rayos de menor longitud son capaces de penetrar hasta las capas celulares de la dermis, los de mayor longitud van quedando retenidos en las capas más superficiales de la epidermis.

El organismo posee varios mecanismos de adaptación y defensa contra los efectos nocivos de la luz. De esta manera podemos hablar del engrosamiento de la piel que se encarga de detener parte de la radiación. Otro es la melanina ya que es una excelente absorbidora de la luz solar, particularmente de las ondas de poca longitud y da lugar a tres fenómenos:

1. La melanina preexistente se oscurece y absorbe mejor la luz.
2. Hay aumento de la producción de la melanina.
3. Se produce la migración de la melanina hacia las capas superficiales de la piel.

La fotodermatosis se puede deber a:

#### A) FOTOTOXICIDAD

Estas reacciones se dan cuando por acción de la luz el fármaco puede convertirse en un producto tóxico o el fármaco actúa como "fotosensibilizador" o fotocatalizador, que acelera y potencializa los efectos nocivos de la luz.

La reacción fototóxica depende la localización y concentración del fármaco a nivel de las diferentes capas de la piel.

Dentro de este tipo de fototoxicidad podemos mencionar a:

- Reacción de urticaria (inmediata).
- Eritema (retardada).
- Otras (Hiperpigmentación de la piel, retinopatía, etc.).



## B) FOTSENSIBILIZACIÓN ALERGICA.

Se conoce también como reacciones fotoalérgicas y se refieren principalmente a las que por acción de la luz y a nivel de piel puede producir sustancias que actúan como antígeno. En algunos casos hay la intervención de fármacos, mientras que en otros, la reacción fotoalérgica puede producirse sin la mediación de fármacos.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes de la fotoalergia corresponden a una dermatitis eccematoide.

En la reacción fotoalérgica, la dermatopatía puede producirse no precisamente en la zona de irradiación solar, sino en cualquier otro sitio del organismo y se produce en pacientes con tendencia o predisposición alérgica.

Entre los casos más característicos de la fotosensibilización se encuentran:

- I. Por mediación de fármacos fotosensibilizadores: Dermatitis eccematoide
- II. Sin mediación demostrable de fármaco (generalmente eliminan ácido indol-acrílico).

A) Tipo tardío.

- Fotoerupción crónica polimorfa.

B) Tipo inmediato.

- Urticaria Solar.

## GRUPO VII REACCIONES TERATOGENAS Y EMBRIOTOXICAS.

### TERATOGENICIDAD.

Existe una gran variedad de medicamentos o sus propios metabolitos que pueden alterar o interferir en el proceso embriogénico, es decir afectan etapas del embarazo fundamentales como puede ser la formación de órganos y sistemas provocando una alteración al ser que esta en formación.

Lo que podría hacerse para evitar esta problemática es precisamente el de evitar la administración de medicamentos durante el embarazo, cualquiera que este pueda ser, de ser muy necesaria su administración, deberá hacerse bajo estricta vigilancia médica y con plena responsabilidad de! daño que se puede causar al producto en gestación.

A continuación se muestra una lista de fármacos y sustancias teratógenas de la especie humana:

- Sedantes antieméticos.
- Talidomida.
- Medicamentos antileucémicos.
- Hormonas sexuales (andrógenos, estrógenos, progesterónicos).
- Corticoides y ACTH (cortisona, hidrocortisona, ACTH).
- Medicamentos antiolesterémicos (Triparanol).
- Otros: como los virus de la rubéola e influenza, los isótopos radiactivos (radiaciones ionizantes) y los rayos X penetrantes.

## TOXICIDAD EMBRIOTROPICA.

Según estudios de Friedse a considerado que los metabolitos de peso molecular de 100 a 500 g/mol, pueden atravesar la placenta e incluso la mayoría de los fármacos de un peso molecular de hasta 1000 g/mol, pueden atravesar sin dificultad la placenta.

La toxicidad selectiva de ciertos fármacos para el feto puede deberse a varias causas y existe más de un mecanismo bioquímico para que estas se desarrollen.

En este tipo de toxicidad las características del feto más importantes son el ritmo biológico, su actividad metabólica y citogenética ya que de esto dependerá la selectividad del feto a desarrollar un efecto tóxico mientras que en la madre podrá provocar cambios leves.

La actividad metabólica y biológica del feto es deficiente tanto cuantitativamente como cualitativamente a la un adulto.

En los fetos la eliminación de los fármacos depende de la disminución de la concentración de estos, en la sangre materna ya que el feto no cuenta con una eliminación renal como en el caso de los adultos, por lo que la eliminación de el feto es más lenta y tardía.

Lista de medicamentos que producen toxicidad embriotóxica:

- cloramfenicol
- estreptomycin
- sulfonamidas
- vitamina K
- medicamentos adictivos (morfina, nicotina)

## TOXICIDAD NEONATAL.

Este tipo de toxicidad es principalmente desencadenado por los fármacos que se utilizan en el llamado "parto dirigido", ya sea que se utilicen para inducir o estimular las concentraciones uterinas, como, para disminuir el dolor y para facilitar la relajación del cuello uterino.

Los fármacos analgésicos producen depresión de los centros respiratorios que pueden provocar cianosis e incluso la muerte del recién nacido, mientras que en la madre no produce efectos secundarios.

A continuación se muestra una serie de fármacos que son tóxicos en el recién nacido.

### Antibióticos:

Estreptomicina

Tetraciclina

Penicilina G

### Otros:

Acido Bórico

Clorpromazina

Progesterona

## TOXICIDAD DEL RECIEN NACIDO.

Esta toxicidad se debe principalmente a la inmadurez en la respuesta farmacológica a la acción de los fármacos y al efecto de los fármacos sobre el proceso de desarrollo y crecimiento del recién nacido.

El metabolismo de la mayoría de los fármacos se encuentra disminuido en el recién nacido por lo que la fase I, que se conoce como la detoxificación incluye reacciones de oxidación, reducción e hidrólisis y la fase 2 son las llamadas reacciones de conjugación ambas están disminuidas en el recién nacido.

Otro factor es la disminución de las coenzimas de los nucleótidos, ya que se sabe se encuentran en menor concentración en los tejidos del recién nacido. Así mismo el desarrollo glandular va a influir directamente en el metabolismo de ciertos fármacos.

La excreción es otro importante factor en la acción de los medicamentos, su toxicidad y duración del efecto. La excreción renal del recién nacido no está totalmente desarrollada.

La toxicidad de muchos medicamentos se debe entonces a una lenta conjugación y por lo tanto a una lenta eliminación.

## 4.3 MEDICAMENTOS ANTIMICOTICOS AZOLES

### 4.3.1 DEFINICION Y CLASIFICACION DE LOS AZOLES

Los azoles son conocidos como agentes antifúngicos son compuestos sintéticos formados por estructuras cíclicas y con el N-sustituido como característica principal. También cuentan con un anillo de cinco miembros, presentando dos nitrogenos en el caso de los imidazoles (miconazol, ketoconazol, econazol, butoconazol y sulconazol) y los triazoles cuentan con tres nitrógenos en el anillo (itraconazol, fluconazol y terconazol)<sup>(20)</sup>.

Las estructuras químicas de los imidazoles y triazoles de acción sistémica pueden verse en la figura 1.

### 4.3.2 CLASIFICACIÓN DE LOS ANTIMICOTICOS.

#### Clasificación I.

#### 1) Antibióticos, antimicóticos o antifúngicos.

La procedencia de estos medicamentos es a partir de otros microorganismos.

- Antibióticos poliénicos: Anfotericina B, Nistatina, Pimaricina, Alílaminas (terbinafine).
- Benzofuranos: Griseofulvina.

#### 2) Quimioterápicos antimicóticos:

La obtención de estos medicamentos deriva de una síntesis química.

- Pirimidias fluoradas: la flucitosina.
- Azoles: ketoconazol, miconazol, itraconazol y fluconazol.

## Clasificación II

En base a su utilización se dividen en:

1) Tópicos: antimicóticos que se emplean directamente sobre la lesión.

- cremas y soluciones a concentraciones de 1-2 %.

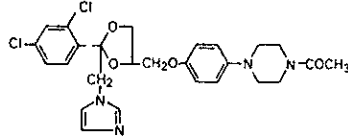
2) Sistémicos: antimicóticos utilizados por vía oral o parenteral.

- vía intravenosa, vía intramuscular, vía subcutánea, vía intratecal.

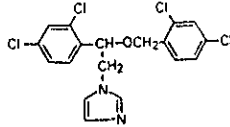
FIGURA 1. ESTRUCTURAS QUIMICAS DE MEDICAMENTOS ANTIMICOTICOS AZOLES.

IMIDAZOLES

• KETOCONAZOL

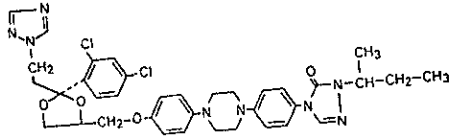


• MICONAZOL

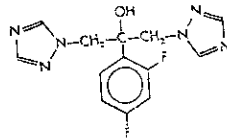


TRIAZOLES

• ITRACONAZOL



• FLUCONAZOL





#### **4.4 ASPECTOS FARMACOCINETICOS MAS RELEVANTES DE LOS IMIDAZOLES Y TRIAZOLES.**

##### **KETOCONAZOL**

La absorción oral varía de una persona a otra. Para que el medicamento se disuelva requiere un medio ácido, administrando dosis de 200, 400 y 800 mg, las cifras plasmáticas máximas de medicamento son 4, 8 y 20µg/ml respectivamente. La vida media aumenta con la dosis y puede llegar hasta 7-8 hrs, si la dosis es 800 mg respectivamente. En sangre, el 84% del fármaco se liga a proteínas plasmáticas, principalmente albúmina, 15% a eritrocitos y 1% circula en forma libre. Se metaboliza extensamente en el hígado, apenas del 2-4% de la dosis se excreta en la orina y heces<sup>(7,18)</sup>

##### **MICONAZOL.**

En la administración oral el miconazol es pobremente absorbido en el tracto gastrointestinal, en dosis orales de 500 y 1000 mg que producen concentraciones plasmáticas pico de 0.37 y 1.16 mg/L de 2-4 hr después de la administración. Alrededor del 40% de la dosis oral aparece en heces en forma no alterada y otro 40% es excretado en forma de metabolitos. Alrededor de 20% de la dosis oral es transformada y excretada en orina, pero menos del 1% se elimina en forma no alterada. El miconazol es metabolizado en el hígado. Alrededor del 14-22% de la dosis intravenosa es excretada en orina<sup>(6,7,18)</sup>.

## **ITRACONAZOL**

La absorción del itraconazol después de la administración oral es inmediata principalmente después de las comidas. Una dosis de 100 mg. de este fármaco penetra al líquido cerebroespinal, orina y peritoneo en bajas dosis. En todo caso, el significado terapéutico de esto dificulta la evaluación de niveles tisulares que son producidos por el fármaco que pueden exceder las concentraciones séricas aumentandolas dos o tres veces, algunas veces más dependiendo el órgano. La biodisponibilidad es ligeramente aumentada en presencia de enfermedades hepáticas crónicas (P. ej. cirrosis). Las concentraciones plasmáticas son inalterables en pacientes con falla renal y el fármaco es pobremente dializado. Del 3-18% del fármaco es excretado en heces, la vida media es de 30 horas<sup>(7,29)</sup>

## **FLUCONAZOL.**

Se absorbe casi por completo en vías gastrointestinales y las concentraciones en plasma son esencialmente las mismas después de administrarlo por vía oral o intravenosa; la presencia de alimentos o de acidez gástrica no modifica su biodisponibilidad. Las concentraciones plasmáticas máximas son de 4-8  $\mu\text{g/ml}$  después de dosis repetidas de 100 mg. La vida media es de 25-30 horas. La excreción renal abarca más de 90% de la eliminación. Este fármaco penetra con facilidad en líquidos corporales, por ejemplo en el esputo, saliva, líquido cerebroespinal y líquidos vaginales, en promedio 11 a 12% del fármaco en plasma esta ligado a proteínas.

Las características farmacocinéticas mas importantes de cada uno de los azoles se muestra en cuadro I.

**CUADRO I. CARACTERISTICAS FARMACOCINETICAS MAS IMPORTANTES DE LOS ANTIMICOTICOS AZOLES**

<b>NOMBRE</b>	<b>ADMINISTRACION</b>	<b>ABSORCIÓN ORAL</b>	<b>TIEMPO DE VIDA MEDIA</b>	<b>VOLUMEN DE DISTRIBUCION</b>	<b>UNION A PROTEINAS</b>
KETOCONAZOL	Oral, Tópico	Buena	8 horas	0.36 L/Kg	99%
MICONAZOL	I.V., Tópica	Escasa	0.5 horas	20L/Kg	90%
ITRACONAZOL	Oral, I.V.	Buena	20 horas	10.7 L/kg	99%
FLUCONAZOL	Oral, I.V.	Buena	25-30 horas	***	12%

## 4.5 ASPECTOS FARMACODINAMICOS MAS RELEVANES DE LOS ANTIMICOTICOS AZOLES Y TRIAZOLES.

### **KETOCONAZOL**

Altera la permeabilidad de las levaduras y membranas celulares de hongos (o fúngicas), inhibiendo la biosíntesis de ergosterol, el principal esteroide de estas membranas celulares, es acompañado por la acumulación de 14 $\alpha$ -metilesterol.

El ketoconazol causa una rápida depresión de la testosterona sérica, alrededor del 25% de los niveles basales después de 4 horas de ser ingerida. La caída de niveles plasmáticos de la androstenodiona durante el tratamiento con ketoconazol ocurre paralelamente con la caída de los niveles de testosterona y es acompañado por la elevación de los niveles de 17 $\alpha$ -hidroxiprogesterona lo que indica que el ketoconazol afecta a la enzima C17-20 liasa.

### **MICONAZOL:**

A bajas concentraciones el miconazol actúa con el citocromo P-450 fúngico con resultados en la inhibición en el paso de la desmetilación en la biosíntesis del ergosterol. El agotamiento de ergosterol y la acumulación concomitante de lanosterol conduce a las alteraciones en las funciones de la membrana.

Si se aumentan las concentraciones de miconazol actúa entre sí con la membrana lipídica causando daño directamente a la membrana con el resultado de escape de componentes de la célula fúngica. Esto parece ser el resultado de los efectos fungistáticos de la inhibición de la síntesis de esteroides en la membrana y los efectos fungicidas del daño de las funciones de la barrera de ésta(7).

### **ITRACONAZOL:**

Actúa por inhibición del sistema enzimático dependiente del citocromo P-450 que sintetiza al ergosterol, el primer esteroide en hongos. La consecuencia mayor de esta interacción es la ruptura de membranas intracelulares y la formación deficiente de membranas celulares fúngicas con inhibición del lanosterol desmetilasa que dirige la acumulación de lípidos precursores de la membrana semejantes al lanosterol.

### **FLUCONAZOL:**

Actúa en la inhibición de la desmetilación enzimática que está involucrada en la síntesis de ergosterol, la supresión de ergosterol causa daño a la membrana y por consiguiente detiene el crecimiento de células micóticas(13)

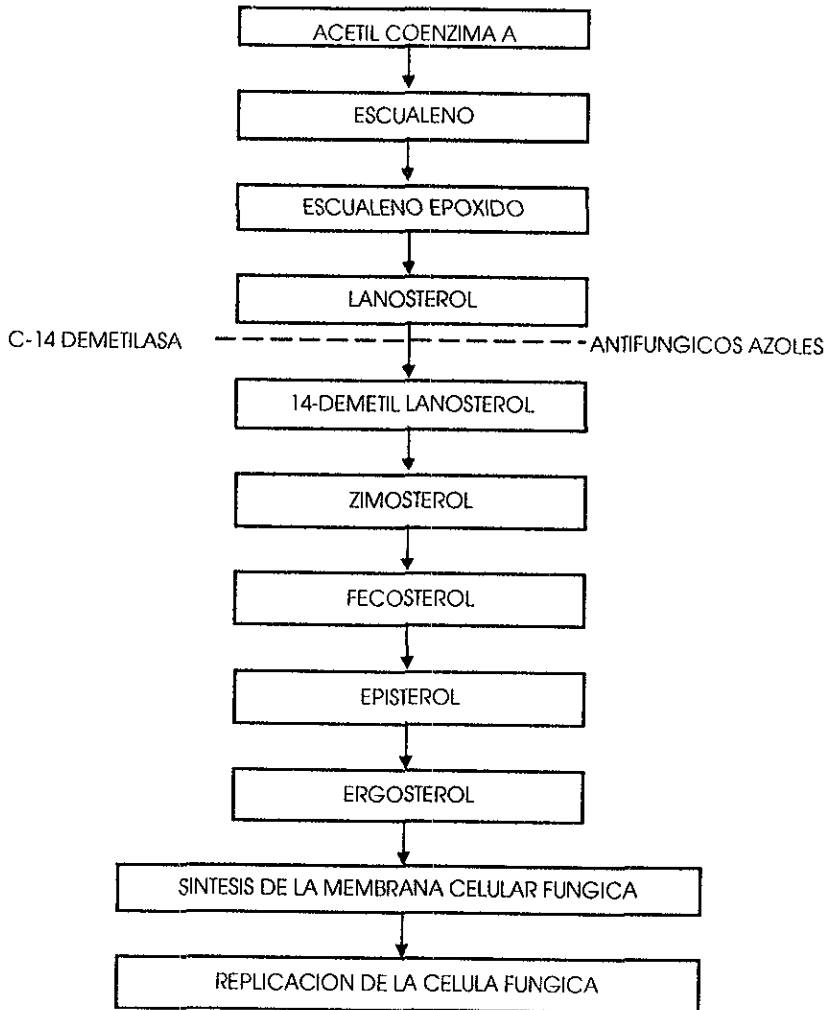
## **4.6 MECANISMO DE ACCION DE LOS FARMACOS ANTIMICOTICOS AZOLES DE ACCION SISTEMICA**

Los azoles de actividad sistémica actúan primariamente como fungistáticos llevando a cabo la inhibición de la síntesis de ergosterol, componente esencial de la membrana celular fúngica. La actividad fungicida es bien conocida, cuando se utilizan altas concentraciones del medicamento por inhibición de las reacciones catalizadas por el citocromo P-450, los antifúngicos azoles evitan la conversión de lanosterol a ergosterol (reacción mediada por 14- $\alpha$ -demetilasa). Posteriormente el agotamiento de ergosterol y la acumulación de varios 14- $\alpha$ -metilesteroles llevan a anomalías en la permeabilidad de la membrana celular, limitan la actividad enzimática de la membrana, inhibiendo el crecimiento de las células y por lo tanto la muerte de esta. Ver figura 2.

Los agentes antifúngicos azoles también inhiben la respiración endógena, causada por la acumulación de fosfolípidos y por la insaturación de ácidos grasos dentro de las células fúngicas y rompen la síntesis de quitina (polisacárido que es el principal componente de la membrana).

Otro mecanismo propuesto de acción antifúngica incluye la inhibición del citocromo P-450, oxidación y enzimas peroxidadas del hongo (resultado de la acumulación intracelular del peróxido de hidrógeno) y el rompimiento de fosfolípidos de la célula fúngica.

FIGURA 2. MECANISMO DE ACCION DE LOS ANTIMICOTICOS AZOLES



#### 4.6.1 INHIBICION DEL CITOCROMO P-450 POR ACCION DE LOS ANTIMICOTICOS AZOLES SISTEMICOS

La 14- $\alpha$ -desmetilación de los esteroides depende del citocromo P-450; esta supresión resulta de la unión del nitrógeno del azol (imidazoles y/o triazoles) a la porción hemo del citocromo P-450 del hongo. Los imidazoles o triazoles bloquean el sitio ocupado por el oxígeno a la porción heterocíclica de la molécula, inhibiendo la acción de la enzima C-14 demetilasa y evitando la 14-desmetilación de lanosterol<sup>(46)</sup>.

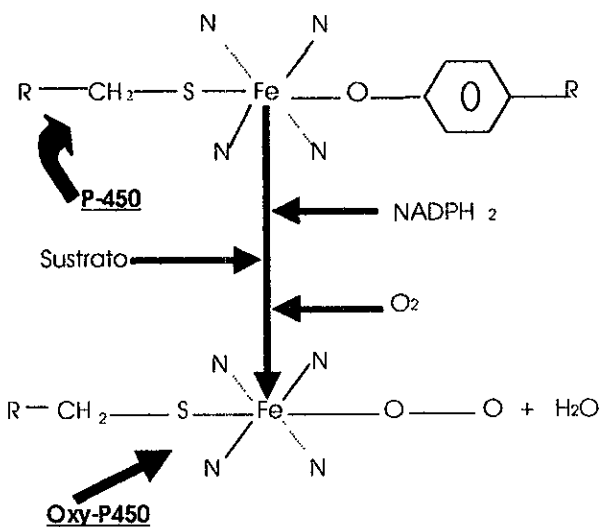
El citocromo P-450 está presente en bacterias, hongos, insectos, peces, plantas y mamíferos, una de sus funciones es metabolizar a los esteroides y productos de la cascada de ácido araquidónico entre otras.

En los organismos eucarióticos, el citocromo P-450 está localizado en el retículo endoplásmico, en el interior de la membrana mitocondrial y la envoltura nuclear<sup>(21)</sup>.

Las enzimas citocromo P-450 y NADPH2 insertan un átomo de oxígeno al interior del sustrato, dicha reacción necesita una reducción equivalente y oxígeno molecular. Un oxígeno de un átomo de dióxígeno para la inserción al interior del sustrato, el otro es reducido en una molécula de agua y el hemo metal Fe 3+ es oxidado a Fe 2+<sup>(23)</sup>. Ver figura 3.



FIGURA 3. ACCION DE LOS AZOLES EN EL CITOCROMO P-450



La habilidad de activar el oxígeno para la síntesis al interior del sustrato es también la llave que involucra la 14- $\alpha$ -desmetilación de lanosterol a ergosterol. El nitrógeno de los antimicóticos azoles (N-3 en el anillo de los imidazoles y N-4 en el anillo de los triazoles) sustituidos son capaces de competir con el oxígeno en el sitio de unión en la reducción del hemo metal (Fe<sup>2+</sup>).

## 4.7 USOS TERAPEUTICOS DE LOS AZOLES DE ACCION SISTEMICA

### **KETOCONAZOL** (6.24.26)

Acción: fungistática.

- Micosis sistémicas: Paracoccidioidomicosis, Coccidioidomicosis, Blastomicosis, Histoplasmosis.
- Candidiasis mucocutánea crónica severa.
- Micosis del tracto gastrointestinal.
- Candidiasis vaginal crónica (que no haya respondido a otra terapia).
- En pacientes inmunosuprimidos (como profilaxis).
- En infecciones por dermatofitos.

DOSIS:

Niños: 50-100 mg/día

Adultos: 200-400 mg/día

### **MICONAZOL:** (7.18)

Acción: fungistática

- En el tratamiento oral de la candidiasis (esofágica), es decir del tracto que va de la boca al estómago.
- En el tratamiento parenteral de infecciones fúngicas profundas.

DOSIS:

I.V. 200 mg

Intratecal 200 mg/ 4 días.

**ITRACONAZOL:** (7,18,24,26)

Acción: fungistática.

- Para el tratamiento de Histoplasmosis no meníngea.
- En el tratamiento de pacientes con SIDA y pacientes inmunodeficientes.
- En Esporotricosis cutánea.
- Candidiasis bucofaringea, esofágica o vaginal.
- Onicomiosis.
- En el tratamiento de dermatofitos
- Micosis subcutáneas: Esporotricosis, Cromomicosis.
- Micosis sistémicas: Paracoccidiodomicosis, Blastomicosis americana, Histoplasmosis.
- Micosis sistémicas oportunistas: Aspergillosis, Candidiasis, Criptococosis.

DOSIS:

Niños: 25-50 mg/ día

Adultos: 100-300 mg/ día

**FLUCONAZOL:** (24,26)

Acción: fungistática

- Candidiasis.
- Criptococosis
- Meningitis por coccidioides.
- Histoplasmosis.
- Blastomicosis.
- Esporotricosis.

DOSIS:

Niños: 15-25 mg/día

Adultos: 50-200 mg/día

Los usos terapéuticos más importantes de los antimicóticos azoles de actividad sistémica se resumen en el cuadro II.

**CUADRO II. RESUMEN DE LOS USOS TERAPEUTICOS MAS IMPORTANTES DE LOS AZOLES SISTEMICOS**

HONGO	ENFERMEDAD	TRATAMIENTO DE ELECCION
<i>Aspergillus fumigatus</i>	Aspergillosis invasora a: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inmunodeficientes</li> <li>• Inmunocomprometidos</li> </ul>	Am B Am B, Itraconazol
<i>Blastomyces dermatitidis</i>	Blastomicosis: <ul style="list-style-type: none"> <li>• No Inmunosuprimidos</li> <li>• Ataque al SNC</li> <li>• Sin ataque al SNC</li> </ul>	Ketoconazol Am B Itraconazol ketoconazol
<i>Coccidioides Immitis</i>	Coccidioidomicosis: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Meníngea</li> <li>• De evolución rápida</li> </ul>	Fluconazol Am B
<i>Cryptococcus neoformas</i>	Criptococosis: <ul style="list-style-type: none"> <li>• no tienen SIDA</li> <li>• si tienen SIDA</li> </ul>	Am B, Flucitosina Fluconazol
<i>Histoplasma capsulatum</i>	Histoplasmosis: <ul style="list-style-type: none"> <li>• No meníngea</li> <li>• Pulmonar crónica</li> <li>• Ataque al SNC</li> <li>• Sin ataque al SNC</li> <li>• SIDA</li> </ul>	Ketoconazol Itraconazol Am B Itraconazol Itraconazol Fluconazol
<i>Paracoccidioides sp*</i>	Paracoccidioidomicosis	Am B Ketoconazol
<i>Sporothrix schenkii</i>	Esporotricosis: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cutánea</li> <li>• Extracutánea</li> </ul>	Itraconazol, Yoduro Am B.
<i>Candida albicans</i>	Candidiasis <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bucofaríngea</li> </ul>	Fluconazol (S) Ketoconazol(S) Clotrimazol (T) Nistatina (T)

\* *brasiliensis*  
Am B= Anfotericina B  
(S)= Sistémico

SIDA= Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida  
(T)= Tópico  
SNC= Sistema Nervioso Central

## **V. DESARROLLO.**

En base a la bibliografía consultada se obtuvieron las RAM más comunes y características de cada antimicótico azol, como se muestran en las tablas III A, III B, III C y III D.

### **KETOCONAZOL.**

Duarte Patricia y colaboradores reportaron el primer caso de hepatitis fatal asociada a la terapia de ketoconazol en una mujer de 67 años para el tratamiento de onicomycosis<sup>(12)</sup>

Heiberg Jens y colab. reportaron como efectos adversos más frecuentes, vómito, náusea, dolor de cabeza y vértigo<sup>(20)</sup>.

Kitching reportó el caso de dos pacientes que desarrollaron hipertiroidismo después del tratamiento con ketoconazol para tratamiento de Candidiasis mucocutánea<sup>(27)</sup>

Glake-Bakaar realizó un estudio de las reacciones hepáticas asociadas con el ketoconazol entre las más frecuentes encontró el daño hepatocelular, ictericia y hepatitis<sup>(16)</sup>

Pont Allan y colab. realizaron un estudio en donde se demostró que el ketoconazol es un bloqueador de la síntesis de testosterona y como tal produce ginecomastia<sup>(38)</sup>

Oates A. John y colab. llevaron a cabo un estudio en donde demostraron que el ketoconazol es un inhibidor de la producción de esteroides adrenales in vivo e in vitro(26)

Dismukes William. y colab. reportaron las RAM mas frecuentes que produce Ketoconazol como náusea, vomito, anorexia, diarrea, dolor de cabeza, malestar abdominal(10).

Glass Alan observó que la disminución de testosterona sérica es una RAM dosis-independiente de ketoconazol(17).

Kraemer Fredric reporto que el ketoconazol es responsable de la inhibición de la síntesis de colesterol in vivo e in vitro(29)

Best Timothy y colab. reportaron que el ketoconazol causa insuficiencia suprarrenal y produce la inhibición de síntesis de esteroides(5).

Macnair A. llevó a cabo un estudio hecho con 2500 pacientes y mostraron los siguientes efectos adversos, durante el tratamiento(33)

<b>EFECTO ADVERSO</b>	<b>% DE PACIENTES</b>
No presentaron efectos adversos	67
náusea, vómito y anorexia	21
Salpullido en piel	4
Fotofobia	2
Malestar abdominal	2
Sangrado de encías	2
Ginecomastia	2
Disfunción hepática	2
Trombocitopenia	2
Efectos que provocaron la suspensión del tratamiento	2

## 5.1 MECANISMO DE LA REACCION ADVERSA QUE PRODUCE EL KETOCONAZOL.

### ESTEROIDOGENESIS.

- El sitio de acción más sensible en donde actúa el ketoconazol es aparentemente la C17-20 liasa, lo cual hace que se suprima la secreción de testosterona<sup>(5)</sup>.
- Al inhibir la C17-20 liasa, aumenta la concentración de 17- $\alpha$ -hidroxiprogesterona necesaria para producir androstenodiona o testosterona.
- La biosíntesis de esteroides adrenocorticales son también inhibidos en los pasos de la 11- $\beta$ -hidroxilación y la 18-hidroxilación.
- El ketoconazol inhibe a la 17- $\alpha$ -hidroxilasa.
- Es necesario tomar en cuenta que para inhibir las enzimas dependientes del citocromo P-450, la concentración de ketoconazol debe ser aumentada (es decir, a dosis mayores de 200 mg/día). Ver figura 4

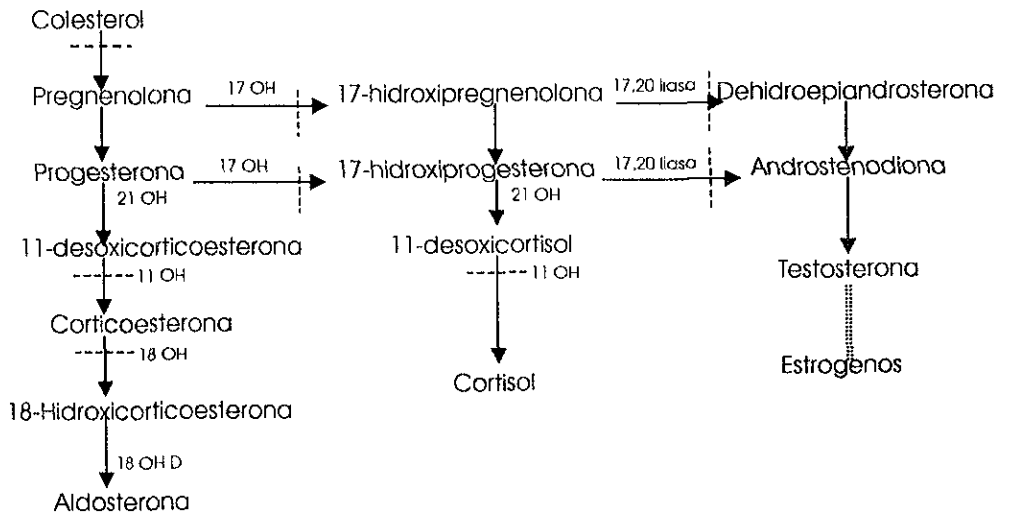
### INHIBICION DE LA PRODUCCIÓN DE ANDROGENOS.

- El ketoconazol produce la disminución de testosterona, lo cual se observa en la reducción de la cuenta de espermatozoides, azoospermia disminución de la libido, impotencia y ginecomastia<sup>(5)</sup>

### INHIBICION DE LA PRODUCCION DE CORTISOL.

- Si el ketoconazol es administrado a pacientes con una función normal del hipotálamo-pituitaria-corteza suprarrenal los niveles de cortisol en plasma no son afectados o son solamente levemente disminuidos durante el tratamiento con altas dosis y por largo tiempo. Los signos de insuficiencia suprarrenal son poco comunes, probablemente porque aumenta la compensación de niveles de adrenocorticotropina<sup>(5)</sup>.

**FIGURA 4. KETOCONAZOL INHIBIDOR DE LA PRODUCCION DE ESTEROIDES**



----- Enzimas inhibidas por Ketoconazol



## ITRACONAZOL.

Haria Malini y colab. reportaron los resultados de más de 15,000 pacientes que presentaron durante la terapia disturbios gastrointestinales, vértigo, prurito y dolor de cabeza como los efectos adversos más comunes. Se observó un incremento de enzimas hepáticas, normalizándose en 1-7% de pacientes después de la discontinuación de la terapia<sup>(19)</sup>.

Lavrijsen A.P. y colab. reportaron los efectos adversos observados en sus pacientes y los más frecuentes fueron, malestar, náusea, dolor en flanco derecho, aumento de enzimas hepáticas, aumento de bilirrubinas, aumento de la LDH.<sup>(31)</sup>

Moller Heilesen reportó el caso de una paciente que con una dosis de 200 mg/día presentó un incremento de pérdida del cabello y fue resuelto al suspender el tratamiento<sup>(34)</sup>.

Smith y colab. llevaron a cabo un estudio comparativo del ketoconazol e itraconazol en un tratamiento por cuatro semanas y observaron que durante este tiempo solo un paciente presentó salpullido en el caso del itraconazol, cinco pacientes discontinuaron la terapia por náusea, hepatotoxicidad y salpullido en el caso del ketoconazol<sup>(42)</sup>.

Kamei y colab. reportaron un daño hepático moderado y transitorio en cinco casos con dosis de 100 y 200 mg/día<sup>(25)</sup>.

Horst y Parwaresch observaron que el tratamiento con itraconazol por 200 mg/día durante seis semanas, es responsable del desarrollo de trombocitopenia y leucopenia después de dicho tratamiento<sup>(22)</sup>.

Tucker Richard y colab. llevaron a cabo un estudio con la terapia de itraconazol en la meningitis coccidial crónica, las RAM más frecuentes fueron náusea y vómito, en general fueron mínimas<sup>(45)</sup>

## **FLUCONAZOL**

Agarwal Anupam y colab. reportaron que el fluconazol era responsable del desarrollo de trombocitopenia, ya que así se observó en un paciente<sup>(1)</sup>.

Anaisie E, Kontoyiannis y colab. reportaron como RAM más frecuentes aumento de las pruebas de funcionamiento hepático, náusea, vómito y eritema multiforme<sup>(3)</sup>.

Krcmery V, Koza I. y colab. reportaron dolor abdominal en uno de 23 pacientes tratados con fluconazol<sup>(28)</sup>.

Kowalsky y colab. observaron que el fluconazol presenta efectos adversos infrecuentes y son principalmente gastrointestinales<sup>(30)</sup>.

Sugar Alan reportaron como efectos adversos de fluconazol náusea, vómito, malestar abdominal, aumento de enzimas (TGO, TGP, Fosfatasa alcalina), diarrea, rash, anorexia, prurito, flatulencia, eosinofilia, decremento de plaquetas<sup>(44)</sup>.

Galgiani John observó que las reacciones cutáneas y la hepatitis desarrolladas en el tratamiento con fluconazol, son totalmente inducidas por éste<sup>(13)</sup>.

Stern John reportó las RAM más frecuentes, como náusea, hinchazón, rash, aumento de las transaminasas<sup>(43)</sup>.

## **VI. ANALISIS DE RESULTADOS.**

Una vez que ya hemos estudiado los efectos adversos de los antifúngicos azoles, podemos analizar que el éxito de la terapia y la prevención de RAM se basan en:

1. La identificación de la enfermedad que presenta el paciente así como conocer si se trata de un caso agudo o crónico, esto será trabajo del Médico, lo cual involucra conocer su historia clínica (para saber qué otros medicamentos han sido prescritos por el Médico).
2. Conocer el estado inmunológico del paciente ya que recordemos podrían estar inmunodeficientes o inmunocomprometidos con otra enfermedad.
3. Con base a lo anterior podemos sugerir el medicamento con mayor espectro antifúngico que ayude a tratar la enfermedad.

Nosotros como Farmacéuticos debemos ser capaces de orientar al médico de cual o cuales son los medicamentos más adecuados para cierta enfermedad y determinado paciente, debemos valorar el riesgo/beneficio que presenta el medicamento pues si ésta se inclina sobre el beneficio, podríamos pensar que los efectos adversos a los medicamentos son necesarios y el efecto terapéutico ayudará al paciente a combatir su enfermedad, ya que no podemos olvidar que los medicamentos sin excepción presentaran efectos adversos, lo que es importante es resaltar que estas RAM pueden ser leves o moderadas, e incluso hasta las que ponen en riesgo la vida del paciente. Si por el contrario el riesgo es mayor que el beneficio de paciente, entonces

debemos buscar otras opciones que nos ayuden a tener nuevas alternativas de tratamiento.

Los medicamentos antimicóticos tienen el mismo mecanismo de acción, lo que los hace diferentes es el espectro antifúngico de cada uno de ellos, y la afinidad hacia los sistemas enzimáticos dependientes del citocromo P-450, ya que no son selectivos, debido a que bloquean la conversión de lanosterol a ergosterol (hongos) y también la conversión de lanosterol a colesterol (humanos), como sucede con el ketoconazol, sin embargo el itraconazol y fluconazol no siguen este mismo patrón terapéutico.

No debemos olvidar que en ocasiones el efecto adverso puede ayudar a ciertas enfermedades.

El ketoconazol es el antimicótico que presenta un número mayor de reacciones adversas, su mecanismo de acción terapéutico es paralelo al de la reacción adversa causada, los efectos adversos mas importantes son las alteraciones endócrinas que provocan, en las que se destacan:

- Inhibición de síntesis de testosterona.
- Inhibición de secreción de esteroides.
- Inhibición de producción de andrógenos.
- Inhibición de producción de cortisol.
- Bloqueador suprarrenal y testicular.
- Inhibición de síntesis de colesterol.
- Produce cambios en las concentraciones de esteroides sexuales.
- Produce disminución de glucocorticoides.

La hepatotoxicidad es reflejada en la elevación asintomática de las transaminasas (TGO,TGP),  $\gamma$ -Glutamil transferasa, fosfatasa alcalina y bilirrubinas, estas se elevan por un tiempo y frecuentemente vuelven a niveles normales por lo que es posible mantener el tratamiento con ketoconazol. Esta hepatotoxicidad es rara, se ha estimado sucede en 1 de cada 15000 pacientes<sup>(16)</sup>.

La hepatitis causada por el ketoconazol es generalmente reversible, cuando el tratamiento es suspendido, al igual pasa con los niveles sericos de las transaminasas, el desarrollo de la ginecomastia, todos ellos son resueltos cuando el tratamiento es detenido o en ocasiones llegan a resolverse espontáneamente durante el mismo.

El ketoconazol tiene la capacidad de disminuir los niveles de colesterol (principalmente HDL), como ya se había mencionado anteriormente, esto podría ser benéfico en el caso de la aterosclerosis y en pacientes con hipercolesterolemia. También su actividad como inhibidor de esteroides puede ayudar a suprimir la producción de hormonas suprarrenales y testiculares , en enfermedades como el cáncer de próstata y en el Síndrome de Cushing<sup>(26)</sup>.

El síndrome de Cushing es el cuadro clínico producido en el ser humano por el exceso de glucocorticoides lo que ocasiona alteraciones metabólicas que se acompañan de un exceso de andrógenos<sup>(14)</sup>.

Este medicamento es ampliamente utilizado hoy en día, pese al numero de RAM que produce, porque su espectro antimicótico es amplio para combatir micosis profundas, como la Histoplasmosis y la Coccidioidomicosis<sup>(18)</sup>.

La reacción es lenta, esto ha hecho que sea inadecuado en individuos con micosis graves o de evolución rápida, es por esto que presenta baja eficacia en pacientes inmunodeficientes ( como en el SIDA) y en pacientes con quimioterapia, además no es aconsejable para el tratamiento de la meningitis<sup>(18)</sup>.

El miconazol es utilizado en tratamientos parenterales, para micosis profundas y los efectos adversos que presentan son mas bien atribuidos a la vía de administración y todos los riesgos que acompaña el tratamiento intravenoso, como la tromboflebitis, infecciones, reacciones pirogénicas e irritación en la zona de administración.

El itraconazol es un agente antimicótico que actualmente ofrece un mayor beneficio en el tratamiento de infecciones fúngicas, pues se ha visto un mejor efecto terapéutico que con el ketoconazol, con la ventaja que el itraconazol posee menos efectos adversos y su espectro antimicótico es aun mayor. Además tiene una gran eficacia y mayor tolerabilidad que sus antecesores, la griseofulvina y el ketoconazol<sup>(19)</sup>.

El itraconazol guarda una relación estructural muy estrecha con el ketoconazol. El itraconazol presenta una alta penetración al liquido cerebroespinal, así se ha comprobado en animales de laboratorio y en humanos, esta característica es importante para el tratamiento de meningitis coccidial<sup>(45)</sup>.

El itraconazol ha sido bien aceptado en pacientes con inmunodeficiencias y en pacientes con inmunosupresión, ya que se ha comprobado ha tenido una buena respuesta terapéutica.

El fluconazol representa una nueva alternativa para la terapia oral de criptococosis y meningitis criptococcial en individuos con SIDA, ya que tienen la capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica, alcanzando una concentración en el líquido cerebroespinal de un 80% de la concentración sérica. Además su largo tiempo de vida media permite que se administre una sola dosis, y esto permite optimizar la terapia para los pacientes<sup>(44)</sup>.

El fluconazol es útil para el tratamiento de candidiasis oral y esofágica en pacientes con SIDA. El fármaco es bien tolerado por los pacientes, además puede penetrar en las meninges.

El único inconveniente es que no se ha determinado la utilidad en pacientes que no tienen SIDA.

La presencia de las RAM en antimicóticos azoles dependerá en gran medida de la vía de administración (oral o intravenosa), las dosis y el tiempo de administración de estos medicamentos. En base a lo anterior podemos decir que la elección del antimicótico azol dependerá del estado inmunológico del paciente, de la enfermedad que presente y de los tratamientos que haya tenido anteriormente.

Para pacientes con micosis sistémicas es recomendable la utilización del ketoconazol, pero debe estarse monitoreando el funcionamiento hepático y hormonal para evitar efectos adversos irreversibles. El itraconazol parece ser hasta ahora el fármaco con mayor efectividad y menos efectos adversos y se puede utilizar en cualquier tipo de pacientes, lo que hace posible que se prescriba con mayor frecuencia.



**CUADRO III A. DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS ANTIMICOTICOS DE ACTIVIDAD SISTEMICA**

<u>MEDICAMENTO</u>	<u>REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTO</u>
Ketoconazol	<p>Gastrointestinales:                      Intolerancia gástrica(10,26,29), náusea(10,26,29,33), vómito(10,26,29,31)                      anorexia(12), dolor abdominal(10,26,29), diarrea(12,10), constipación(2)</p> <p>Hepáticos:                      Aumento de transaminasas(10,29) hepatopatía reversible(10),                      hepatitis(10,23) hepatotoxicidad(26,42), necrosis hepática(12),                      ictericia(12,16), hiperbilirubinemia(12,16), daño hepatocelular(16),                      elevación de enzimas hepáticas(10,26,33).</p> <p>Hematológicos:                      Trombocitopenia(10).</p> <p>Alergias:                      Angioderma(37), Shock anafiláctico(5,26), disnea(37), erupción                      alérgica(18), eosinofilia periférica(16).</p> <p>Dérmicas:                      Rash cutáneo(10,42), Prurito(10,26), urticaria(7).</p> <p>Nerviosas:                      Cefalea(10,20), vértigo(2,20), somnolencia(2), letargia(12), mareos(20)                      insomnio(32).</p> <p>Endocrinológicas:                      Ginecomastia(10,26,36), Impotencia(37,39), disminución de la                      libido(37,39), anomalidades menstruales(37,18), disminución de                      cortisol(37), oligospermia(37,39), azoospermia(18,37), supresión de                      andrógenos(26), hipotiroidismo(27), disminución de                      tetosterona(17,29), aumento de LH y FSH(17), estas dos últimas en                      hombres. Inhibición de esteroidogénesis(5).</p> <p>Otros:                      Cansancio(20), fatiga(20), gingivitis(10), sangrado de encías(10)                      fotofobia(10), disminución del colesterol(29), aumento de los                      niveles de lanosterol(29).</p>

**CUADRO III B. REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS ANTIMICOTICOS DE ACTIVIDAD SISTEMICA**

<u>MEDICAMENTO</u>	<u>REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS</u>
Miconazol	<p>Gastrointestinales: Náusea<sup>(49)</sup>, vómito<sup>(49)</sup>, alteraciones gastrointestinales<sup>(15)</sup>, diarrea<sup>(7)</sup>, anorexia<sup>(7)</sup>.</p> <p>Hematológicas: Trombocitopenia<sup>(15)</sup>, trombosis<sup>(26)</sup>, tromboflebitis<sup>(26)</sup>, anemia<sup>(49)</sup>, febrilis<sup>(49)</sup>, leucopenia<sup>(26)</sup></p> <p>Alergias: Reacciones anafilácticas<sup>(40)</sup>, Reacciones de hipersensibilidad<sup>(26)</sup></p> <p>Endocrinológicas: Ginecomastia<sup>(15)</sup></p> <p>Otros: Taquicardia<sup>(40)</sup>, fiebre<sup>(49)</sup>, escalofríos<sup>(40)</sup>, febrilis<sup>(49)</sup>, Hiperlipidemia<sup>(26)</sup>, arritmias cardíacas<sup>(7)</sup>, rubor<sup>(7)</sup></p>

**CUADRO III C. REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS ANTIMICOTICOS DE ACTIVIDAD SISTEMICA**

<u>MEDICAMENTO</u>	<u>REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTO</u>
Itraconazol	<p><b>Gastrointestinales:</b>  Náusea<sup>(19,31,45)</sup>, vómito<sup>(19,45)</sup>, dolor abdominal<sup>(2,19)</sup>,  diarrea<sup>(2,19)</sup>, gastralgias leves y transitorias<sup>(7)</sup></p> <p><b>Hepáticas:</b>  Aumento de enzimas hepáticas<sup>(19)</sup>,  hepatotoxicidad<sup>(18)</sup>, hepatitis<sup>(18)</sup>, hiperbilirubinemia<sup>(31)</sup>,  moderado daño hepática<sup>(25)</sup></p> <p><b>Hematológicas:</b>  Trombocitopenia<sup>(22)</sup>, Leucopenia<sup>(22)</sup></p> <p><b>Alergias:</b>  Asma<sup>(19)</sup></p> <p><b>Neurológicas:</b>  Dolor de cabeza<sup>(19,31)</sup>, vértigo<sup>(19)</sup>, depresión<sup>(19)</sup>,  insomnio<sup>(31)</sup></p> <p><b>Dermicas:</b>  Erupciones<sup>(18)</sup>, prurito<sup>(19,31)</sup>, eccema<sup>(19)</sup>, rash<sup>(19,31)</sup></p> <p><b>Endocrinológicas:</b>  Insuficiencia suprarrenal<sup>(18)</sup>, impotencia sexual<sup>(40)</sup></p> <p><b>Otros:</b>  Hipertigliceridemia<sup>(18)</sup>, hipopotasemia<sup>(18)</sup>,  hiperfensión<sup>(18)</sup>, hipocalcemia<sup>(2,19)</sup>, otitis<sup>(18)</sup>,  conjuntivitis<sup>(18)</sup>, hipocalcemia<sup>(40)</sup>, pérdida del  cabello<sup>(34)</sup>.</p>

**CUADRO III D. DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS ANTIMICOTICOS DE ACTIVIDAD SISTEMICA**

<u>MEDICAMENTO</u>	<u>REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTO</u>
Fluconazol:	<p>Gastrointestinales: Náusea (30,43,44), Vómito (30,44), Malestar abdominal (2), Diarrea (30), Flatulencia (40), Dolor abdominal (28,30).</p> <p>Hepáticas: Aumento de enzimas hepáticas(43,44), Hepatitis (44), Insuficiencia Hepática(18)</p> <p>Hematológicas: Trombocitopenia (1,44)</p> <p>Alergicas: Eritema multiforme (3)</p> <p>Dérmicas: Rash(43), Exantema(2),Prurito(2), reacciones cutáneas(44), erupciones(44) cutáneas(44)</p> <p>Neurológicas: Vértigo(40), cefalea(40)</p>

## VII. CONCLUSIONES.

- En base a la bibliografía consultada fue posible conocer las RAM mas frecuentes y características de los medicamentos de actividad sistémica.
- Las reacciones adversas que presentaron los medicamentos antimicóticos azoles, en general fueron: náusea, vómito, dolor abdominal, diarrea, aumento de las transaminasas, de la fosfatasa alcalina, hepatitis, prurito, rash, cefalea, vértigo, ginecomastia, impotencia sexual y disminución de la libido.
- El ketoconazol fue el antimicótico que presento efectos adversos mas severos, ya que actúa a nivel endocrino y por lo tanto inhibe la esteroidogénesis, supresión de andrógenos alterando la síntesis de testosterona y de colesterol en glándulas suprarrenales.
- Es importante conocer las reacciones adversas que desencadena el medicamento, ya que en base a esto el Farmacéutico y el Médico, deberán evaluar el riesgo/beneficio de dicho fármaco, pero sobre todo podemos ayudar a prevenir la presencia de efectos adversos graves que pueden llegar a poner en riesgo la vida del paciente.
- Los objetivos de este trabajo se cumplieron, ya que actualmente existe una gran gama de información relacionada con las RAM de los antimicóticos de acción sistémica y en su mayoría los estudios se basan en pacientes con patologías micóticas (in vivo).

## VIII. BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Agarwal Anupan, Sakhuja V., et al. FLUCONAZOLE INDUCED THROMBOCYTOPENIA. Annals of Internal Medicine. 113(11):1990. p 899.
- 2.-American Medical Association. DRUG EVALUATIONS ANNAL 1993. 7a. Ed. United States of America. 1993. p 1635-1647.
- 3.-Anassie E, Kantoyiannis D, et al. SAFETY, PLASMA CONCENTRATIONS, AND EFFICACY OF HIGH-DOSE FLUCONAZOLE IN INVASIVE MOLD INFECTIONS. Journal Infections Disease. 172:1995. p 599-602.
- 4.-Bacardí. N.R. Bada A. REACCIONES ADVERSAS DE LOS MEDICAMENTOS Y ENFERMEDADES YATROGENAS. Tora S.A. Barcelona, 1a. Edición. 1980. España. p 50-71, 359-3
- 5.- Best R. Timothy, John K. Jenkins. et al. LOW DOSE KETOCONAZOLE THERAPY. The American Journal of Medicine. 82:1987. p 676-680.
- 6.-Bevan John. A. FUNDAMENTOS DE FARMACOLOGIA .2a.Ed. México.Harla-México. 1982. p 674-684.
- 7.-Boobis Alan R, Denis Burley, David Margerison. THERAPEUTIC DRUGS. Ed. Churchill Livingstone. Edinburg London Melbourne. 1991. Printed in Great Britain by William Clowes Limited. Vol 1 y 2. p 1169-1172,1175-1177.

8.- Branch Robert A. PREVENTION OF AMPHOTERICIN B-INDUCED RENAL IMPAIRMENT. Arch Inter Med. 148:1998. p 2389-2394.

9.-Calvo, A. M.J. Sacristán R.A.Terol G.E. REVISTA OFIL PUBLICACION OFICIAL DE LA ORGANIZACIÓN DE FARMACEUTICOS IBEROAMERICANOS. PAPEL DEL FARMACEUTICO DE ATENCION PRIMARIA EN UN PROGRAMA DE CUIDADOS. VOL. 3,6. 1993, P 364-367.

10.-Dismukes E. William, Alan M. Stam, et al. TREATMENT OF SYSTEMIC MYCOSIS WITH KETOCONAZOLE; EMPHASIS ON TOXICITY AND CLINICAL RESPONSE IN 52 PATIENTS. Annals of Internal Medicine. 98:1983. p 13-20.

11.- Domecq,J.C; Ruíz A.I.FARMACIA CLINICA. Editorial Plade. Facultad de Ciencias Económicas y Administrativas. Universidad de Chile.1993,Santiago de Chile. 1730 p.

12.-Duarte A. Patricia. FATAL HEPATITIS ASSOCIATES WITH KETOCONAZOLE THERAPY. Arch Intern Med. 144:1984. p 1069-1070.

13.-Galgiani John. FLUCONAZOLE, A NEW ANTIFUNGAL AGENT. Annals of Internal Medicine. 113:1990. p 177-179.

14.-Ganong William F. FISILOGIA MEDICA.9a.Ed.Manual Moderno, 1984. p295-310.

15.-Girwood Ronald H, James C. Petrie. TERAPEUTICA MEDICA. México. Manual Moderno. 1987. p 593-594.

16.-Glake-Bakaar, Schever P.J., et al. HEPATIC REACTIONS ASSOCIATED WITH KETOCONAZOLE IN THE UNITED KINGDOM. British Medical Journal. 294:1987. p 419-422

17.-Glass R. Alan .KETOCONAZOLE-INDUCED STIMULATION OF GONADOTROPIN OUTPUT IN MEN,BASIS FOR A POTENTIAL TEST OF GONADOTROPIN RESERVE.Journal of Clinical Endocrinology and Metabolismo. 63:1986. p 1121-1124.-

18.-Goodman,L. Guilmain A. BASES FARMACOLOGICAS DE LA TERAPEUTICA. Nueva Editorial Interamericana. 9a. Edición. México .p 1247-1262.

19.-Haria Malini, Harriet Bryson, et. al. ITRACONAZOLE A REAPPRAISAL OF ITS PHARMACOLOGICAL PROPERTIES AND THERAPEUTICA USE IN THE MANAGEMENT OF SUPERFICIAL FUNGAL INFECTIONS. Drugs. 51(4):1996. P 585-620.

20.-Heiberg K. Jens,Else Sveijgaard. TOXIC HEPATITIS DURING KETOCONAZOLE TREATMENT. British Medical Journal. 283:1981. p 825-826.

21-Hideyo Yamaguchi, Kobayashi S. George, et al. RECENT PROGRESS IN ANTIFUNGAL CHEMOTERAPY, NEW YORK, Ed. Hideyo Yamaguchi, 1991. 850 p.

22.-Horst H., Parwaresch R. et al. TROMBOCYTOPENIA AND LEUKOPENIA ASSOCIATED WITH ITRACONAZOLE.Annals of Internal Medicine. 125:1996. p 156-157.



23.-<http://www.betweenrounds.com/volume1/issue3/dialogue>  
index, htn. Journal the American Pharmaceutical Association.  
274:1995. p 29-43.

24.-Kalant Harold,M.D., Walter H.E. PRINCIPLES OF MEDICAL  
PHARMACOLOGY. 5a. Ed. Decker Incor. 1989. Philadelphia. p 552-556.

25.- Kamei K, Kohno N. et al. THE TREATMENT OF PULMONARY  
ASPERGILLOMA WITH ITRACONAZOLE. Kansenshogaku-Zasshi.  
65(7):1991.. p 808-812.

26.-Katzung Bertram. Farmacologia Basica y Clínica. 4a. Ed. México.  
El Manual Moderno. 1991. p 598-602.

27.-Kitching N.H. HYPOTHYROIDISM AFTER TREATMENT WITH  
KETOCONAZOLE. British Medical Journal. 293:1986. p 993-994.

28.- Krcmerky V. Koza I. et al. FLUCONAZOLE IN THE TREATMENT OF  
MYCOTIC OROPHARYNGEAL STOMATITIS AND ESOPHAGITIS IN  
NEUTROPENIC CANCER PATIENTS. Chemotherapy. 37:1991. p 343-345

29.-Kraemer B. Fredic. INHIBITION OF CHOLESTEROL SYNTHESIS BY  
KETOCONAZOLE. The American Journal of Medicine. 80:1986. p 616-  
622

30.-Kowalsky S. Dixon K. FLUCONAZOLE: A NEW ANTIFUNGAL AGENT.  
Clinical Pharmacy. 10:1991. p 179-194.

31.-Lavrijsen A.P, J. Balmus, et al. HEPATIC INJURY ASSOCIATED WITH ITRACONAZOLE. The Lancet. 340:1992. p 251-252.

32.-Litter, M. MANUAL DE FARMACOLOGIA. El Ateneo. 4a. Edición. Argentina. 1991.p 785-790.

33.-Macnair A.L. Gascoigne E., et al. HEPATITIS AND KETOCONAZOLE THEAPY. British Medical Journal. 283:1981. p 1058-1059.

34.-Moller Heilsen Aina. HAIR LOSS DURING ITRANCONAZOLE TREATMENT. British Medical Journal. 293:1986. p 823.

35.-Naranjo P. MANUAL DE FARMACOSOLOGIA.REACCIONES INDESEABLES POR DROGAS. 2a. Edición. La prensa mexicana. 1968. México, D.F. 246 p.

36.-Oates A. John Alastair J. Wood, et al. THE USE OF KETOCONAZOLE AS AN IHBITOR OF STEROID PRODUCTION. The New England Journal of Medicine. 317:1987. p 812-818.

37.-Pelta, F.R. Vivas R.E. REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS.VALORACIÓN CLINICA. 2a. Edición. 1992. Díaz de Santos. Madrid.España. p 3-22.

38.-Pont Allan, Paul L. Williams, et al. KETOCONAZOLE BLOCKS TESTOSTERONE SYNTHESIS. Arch Intern Med. 142:1982. p 2137-2140.

39.-Remington A.G. FARMACIA. 17 ava. Edición. Editorial Panamericana. 1987. Buenos Aires, Argentina. p 1667-1803.

- 40.-Remo Bergoglio M. ANTIBIOTICOS. 5a.Ed.Medica Panamericana. Argentina. 1993. p 367-375.
- 41.-Schumock Glen T. John Thorton. FOCUSING ON THE PREVENTABILITY OF ADVERSE DRUG REACTIONS. Hospitalary Pharmacy.27: 1992. p 538.
- 42.-Smith D, Midgley, et al. ITRACONAZOLE VERSUS KETOCONAZOLE IN THE TREATMENT OF ORAL AND OESOPHAGEAL CANDIDIOSIS IN PATIENTS INFECTED WITH HIV. AIDS. 5(11):1991. P 1367-1371.
- 43.-Stern John, Barry Hartman, et al. ORAL FLUCONAZOLE THERAPY FOR PATIENTS WITH ACQUIRED IMMUNODEFICIENCY SYNDROME AND CRYPTOCOCCOSIS: EXPERIENCE WITH 22 PATIENTS. The Americal Journal of Medicine 85:1988. p 477-480.
- 44.-Sugar Alan, Carol Saunders. ORAL FLUCONAZOLE AS SUPPRESIVE THERAPY OF DISSEMINATED CRYPTOCOCCOSIS IN PATIENTS WITH ACQUIRED IMMUNODEFICIENCY SYNDROME. The American Journal of Medicine. 85:1988. p 481-489
- 45.-Tucker N. Richard, David Denning, et al. ITRACONAZOLE THERAPY FOR CHRONIC COCCIDIOIDAL MENINGITIS. 112(2):1990. P 108-111.
- 46.-Vanden Bossche Hugo.IMPORTANCE AND ROLE OF STEROLS IN FUNGAL MEMBRANES, BIOCHEMISTRY OF CELL WALLS MEMBRANES IN FUNGY.,Springer. 1990. p135.

47.-Wertheimer Albert, Mickey Smith.PHARMACY PRACTICE. Ed.  
University Park Press. 1981. p 28,92,147.