



Facultade de Enfermaría e Podoloxía
UNIVERSIDADE DA CORUÑA

GRAO EN PODOLOXÍA

Curso académico 2012/2013

TRABALLO DE FIN DE GRAO

**Revisión de las principales reacciones
adversas e interacciones medicamentosas
descritas tras el uso clínico de antimicóticos
azólicos**

David Balsa Prado

27 de Julio del 2013

Trabajo tutorizado por:
Dra. Lucía Núñez Fernández

**Revisión de las principales reacciones
adversas e interacciones medicamentosas
descritas tras el uso clínico de antimicóticos
azólicos**

**Revisión das principais reaccións adversas e
interaccións medicamentosas descritas
despois do uso clínico de antifúngicos azóis**

**Review of main adverse reactions and drug
interactions described after the clinical use of
azole antifungals**

ÍNDICE

Resumen	1
1. Introducción	3
1.1. Infecciones fúngicas en podología	3
1.2. Tratamiento farmacológico de las infecciones fúngicas	6
1.2.1. Antifúngicos azólicos	7
1.2.1.2. Mecanismo de acción	8
1.2.1.3. Espectro	9
1.2.1.4. Resistencia a antifúngicos azólicos	9
1.2.1.5. Farmacocinética	11
1.2.1.6. Usos clínicos	12
1.3. Definición de las reacciones adversas y las interacciones	12
1.3.1. Reacciones adversas	12
1.3.2. Interacciones	15
2. Formulación de la pregunta de estudio	15
3. Metodología	16
3.1. Búsqueda bibliográfica	16
3.2. Comparación con Fichas técnicas	20
4. Resultados	20
4.1. Reacciones adversas de antifúngicos azólicos	20
4.1.1. Reacciones adversas en tratamientos de podología	21
4.1.2. Reacciones adversas en otros tratamientos	27
4.1.3. Reacciones adversas en situaciones especiales: teratogenia ..	34
4.2. Interacciones de antifúngicos azólicos	36
4.2.1. Otras interacciones medicamentosas	40
5. Discusión	42
6. Conclusión	47
7. Bibliografía	48
8. Agradecimientos	53

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla I	12
Tabla II	14
Tabla III	21
Tabla IV	27
Tabla V	29
Tabla VI	33
Tabla VII	36
Tabla VIII	41

INTRODUCCIÓN:

Los antimicóticos azólicos se utilizan en gran medida en la clínica podológica para tratar micosis del pie. Sin embargo, estos fármacos no están exentos de presentar reacciones adversas e interacciones medicamentosas con otros fármacos.

MÉTODOS:

Esta revisión se ha realizado mediante la búsqueda de artículos en Pubmed. Los artículos seleccionados describen las reacciones adversas producidas en diferentes sistemas fisiológicos y las interacciones medicamentosas que se produjeron en la co-administración de los antimicóticos azólicos con otros fármacos.

RESULTADOS:

La frecuencia de aparición de las reacciones adversas se manifestó principalmente en el sistema gastrointestinal (48,83%), el sistema nervioso (16,27%) y el sistema dérmico (11,62%), entre otros.

Las interacciones se produjeron con varios grupos farmacológicos como son los antihistamínicos, anticoagulantes, antihipertensivos, anestésicos y antiarrítmicos, entre otros.

DISCUSIÓN:

Los antimicóticos azólicos pueden producir diferentes reacciones adversas en diversos sistemas fisiológicos. El fluconazol puede tener efectos teratogénicos a dosis altas. Los antifúngicos azólicos pueden interactuar con otros fármacos. Es importante realizar una buena anamnesis para evitar las reacciones adversas e interacciones en la medida de lo posible.

INTRODUCTION:

The azole antifungals are used largely in the foot clinic to treat fungal infections of the foot. However, these drugs are not exempt from producing side effects and drug interactions with other drugs.

METHODS:

This review was performed by searching articles in PubMed. The selected ones describe the main side effects in different physiological systems and several drug interactions that occurred in the co-administration of azole antifungals with other drugs.

RESULTS:

The frequency of adverse reactions are in the gastrointestinal system (48,83%), the nervous system (16,27%) and dermatological system (11,62%), among others.

The interactions occurred with various pharmacological groups such as antihistamines, anticoagulants, antihypertensives, anesthetics and antiarrhythmics, among others.

DISCUSSION:

Azole antifungals can produce different reactions in different organ systems. Fluconazole may have teratogenic effects at high doses. Azole antifungals may interact with other drugs. It is important to perform an exhaustive anamnesis in order to avoid side effects and interactions.

1. Introducción

1.1. Infecciones fúngicas en podología

Las infecciones dérmicas con mayor incidencia en la clínica podológica son las micosis, que se dividen en dos grupos principales:

a) las micosis superficiales que suelen tener como agente etiológico un hongo dermatofito que puede pertenecer a diferentes géneros tales como *Trichophyton*, *Microsporum* y *Epidermophyton*, o una levadura, como por ejemplo las diferentes especies de *Candida*.

b) las micosis profundas o sistémicas que presentan como agente etiológico un hongo filamentoso no dermatofito como *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Histoplasma*, *Blastomyces*, *Coccidioides*, *Mucor*, entre otros.

Las infecciones micóticas más comunes son aquellas de afectación superficial. Se estima que afecta a un 20-25% de la población mundial en el ámbito clínico general y que su incidencia se está incrementando constantemente¹.

Las diversas micosis que encontramos en el pie a nivel dérmico son²:

A. Tiña del pie, también conocida como pie de atleta. Está causada principalmente por hongos dermatofitos. La tiña del pie presenta tres variantes clínicas con afectación en distintas regiones anatómicas:

A.1. Tiña pedis intertriginosa: Se caracteriza por una descamación, maceración y eritema a nivel del tercer y cuarto espacio interdigital. Se acompaña de un olor característico a “queso curado”. A menudo se acompaña de fisuras en el surco interdigital.

A.2. Tiña pedis vesicular subaguda o aguda: Se caracteriza por la presencia de vesículas en el empeine y en ocasiones en el talón o base del primer dedo. Estas vesículas se van volviendo purulentas. Suele asociarse a fisuras, maceración y descamación a nivel de la zona interdigital. Esta patología suele ir acompañada de hiperhidrosis (Figura 1).



Figura 1. Tiña pedis vesicular³.

A.3. Tiña pedis hiperqueratósica escamosa: Es una manifestación crónica de la tiña pedis. Suele ir acompañada de lesión hiperqueratósica. Se manifiesta en prácticamente todo el pie con excepción del dorso. La invasión suele ser bilateral y simétrica y las lesiones son de color rojo-rosáceas.

B. Onicomycosis: Afectación micótica del aparato ungueal. El agente etiológico más común son los hongos dermatofitos aunque también pueden estar producidas por candidas y otros hongos. Los diferentes agentes etiológicos pueden manifestarse en diversas formas clínicas (Figura 2):

B.1. Onicomycosis subungueal distal y lateral: Suele aparecer hiperqueratosis subungueal, onicolisis y paroniquia. El agente causal típico es un hongo dermatofito.

B.2. Onicomycosis superficial: En este subtipo existe afectación dorsal de la lámina ungueal.

B.3. Onicomycosis subungueal proximal: Se puede presentar acompañada de paroniquia o no. En el primer caso, el agente etiológico podría ser una cándida provocando tiras opacas de onicolisis en los bordes de la lámina ungueal o bien estar producida por un hongo no dermatofito como *Fusarium* y el *Scopulariopsis brevicaulis* que en este caso provocan decoloración blanquecina. Si el agente etiológico es *Aspergillus* observamos una coloración negruzca o verdosa. Si no existe paroniquia el agente causal suele ser el *Trichophyton rubrum*.

B.4. Onicomycosis de endonix: En esta forma clínica el hongo dermatofítico penetra en la queratina de la lámina ungueal dónde forma placas blancas sin hiperqueratosis ni onicolisis.

B.5. Onicomycosis distrófica total: Existe una afectación total de la lámina ungueal. Puede ser el resultado de la progresión micótica de las onicomycosis anteriores (onicomycosis distrófica total secundaria) o bien puede estar causada por una invasión rápida de *Candida* dando lugar a una lámina engrosada y de color amarillo-marrón (onicomycosis distrófica total primaria).

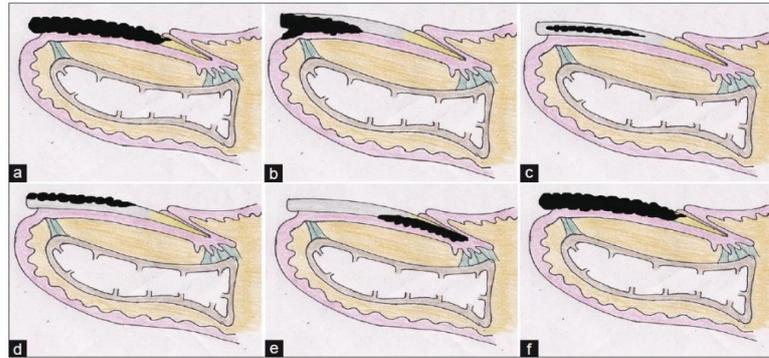


Figura 2: Patogénesis de la onicomycosis (a) Estructura anatómica normal de la lámina ungueal. (b) Patrón en una onicomycosis subungueal lateral distal. (c) Patrón en una onicomycosis en endonix. (d) Onicomycosis con invasión superficial. (e) Patrón en una onicomycosis subungueal proximal. (f) Patrón en una onicomycosis distrófica total⁴.

1.2. Tratamiento farmacológico de las infecciones fúngicas

Actualmente para el tratamiento de las infecciones fúngicas en el campo de la podología, contamos con diversos grupos de antimicóticos que podemos clasificar de la siguiente manera⁵:

- Antibióticos:
 - Nistatina: Se obtiene del *Streptomyces noursei*. Su acción es fungistática o fungicida dependiendo de la concentración alcanzada. Este antibiótico actúa alterando la permeabilidad de la membrana. Es eficaz en infecciones producidas por candidas. Su acción sobre dermatofitos es moderada.

- Azoles:

Se dividen en imidazoles y triazoles en función de su estructura química.

Hoy en día los antifúngicos azólicos comercializados en España son:

Imidazoles de uso tópico:

- Bifonazol, clotrimazol, eberconazol, ketoconazol, econazol, fenticonazol, flutrimazol, miconazol, oxiconazol, sertaconazol y tioconazol: Son derivados imidazólicos con acción fungistática, presentan amplio espectro contra candidas y dermatofitos.

El miconazol y fenticonazol también son útiles en micosis sobreinfectadas con bacterias gram positivas.

Imidazoles de uso oral:

- Ketoconazol: Presenta acción fungistática alterando la permeabilidad del hongo. Presenta amplio espectro antifúngico. Se puede aplicar también en solución tópica.

Triazoles de uso oral:

- Itraconazol, fluconazol, voriconazol y posaconazol: Su acción es fungistática ya que alteran la permeabilidad de la membrana micótica. Estos azoles presentan un amplio espectro contra dermatofitos y cándidas y otros hongos causantes de micosis profundas como en el caso de aspergillus e histoplasma entre otros.

Los principios activos más utilizados en podología son el itraconazol y el fluconazol.

- Aliaminas:
 - Naftifina y terbinafina: Presentan acción fungicida alterando la permeabilidad de la membrana de los hongos mediante el bloqueo de la síntesis de ergosteroles. Estos antimicóticos son activos frente a dermatofitos, siendo menor su actividad frente a cándidas. La terbinafina se puede administrar de manera oral o tópica.
- Otros Antifúngicos tópicos:
 - Amorolfina: Deriva de la morfolina y presenta acción fungicida. Este principio activo presenta sinergia con otros antifúngicos, tales como ketoconazol, itraconazol, terbinafina y griseofulvina, frente a dermatofitos. Es eficaz frente a dermatomicosis y onicomosis causadas por cándidas, dermatofitos y mohos.
 - Ciclopirox: Pertenece al grupo de las piridinonas. En su espectro de acción se incluyen las dermatofitosis y candidiasis.

1.2.1. Antifúngicos azólicos

Actualmente los antimicóticos azólicos, representan la familia de antimicóticos más utilizada y la más estudiada. Estos antifúngicos impiden la síntesis del ergosterol, principal componente de las membranas de los hongos y que es el equivalente al colesterol humano. Dentro de los azoles,

existen 2 grupos, los imidazoles y triazoles, dependiendo de si los anillos químicos que presentan en la molécula constan de dos o tres nitrógenos respectivamente. Los principales principios activos pertenecientes a ambos grupos y que son comercializados en España se recogen en el apartado 1.2. A excepción del ketoconazol, los imidazoles son de aplicación tópica, por lo que su uso está limitado al tratamiento de las micosis superficiales, mientras que los triazoles tienen diversas aplicaciones tanto en el tratamiento de las infecciones sistémicas como en micosis superficiales. En todo caso, los azoles que más se utilizan en el tratamiento tópico de las infecciones fúngicas superficiales son los de tipo imidazol.

Generalmente, los antifúngicos tópicos se emplean para las infecciones más leves, mientras que los antifúngicos sistémicos se utilizan para las infecciones fúngicas más graves y extensas. Así, el tratamiento tópico es útil en muchas infecciones fúngicas superficiales localizadas, que incluyen las dermatofitosis y las candidiasis. Sin embargo, este tipo de tratamiento no siempre tiene éxito en casos de onicomycosis y no resulta útil en las micosis subcutáneas. La eficacia de los agentes tópicos en las micosis superficiales no sólo depende del patógeno causal, el tipo de lesión y el mecanismo de acción del fármaco, sino de la viscosidad, hidrofobicidad y pH de la formulación. A veces la penetración en las lesiones es pobre y resulta útil la eliminación de la queratina parasitada, asociada a la terapia tópica, para facilitar la acción del antifúngico aplicado⁶.

1.2.1.2. Mecanismo de acción

Los azoles actúan sobre las formas del citocromo P-450 propias de los hongos, incluidos los que se encuentran en fase de levadura. Esto conlleva a que se inhiban enzimas oxidativas asociadas a este citocromo, entre las cuales destaca la que ocasiona la 14-desmetilación del lanosterol para convertirlo en ergosterol apareciendo acumulación de esteroides 14 α -metilados en el interior de la célula. Existe una relación directa entre la actividad fungostática y la capacidad de inhibir la síntesis de ergosterol.

Esta inhibición conlleva, además, la alteración de la permeabilidad de la membrana de las células fúngicas y, por lo tanto, la modificación del ambiente intracelular necesario para el desarrollo y la división celular⁷ (Figura 3).

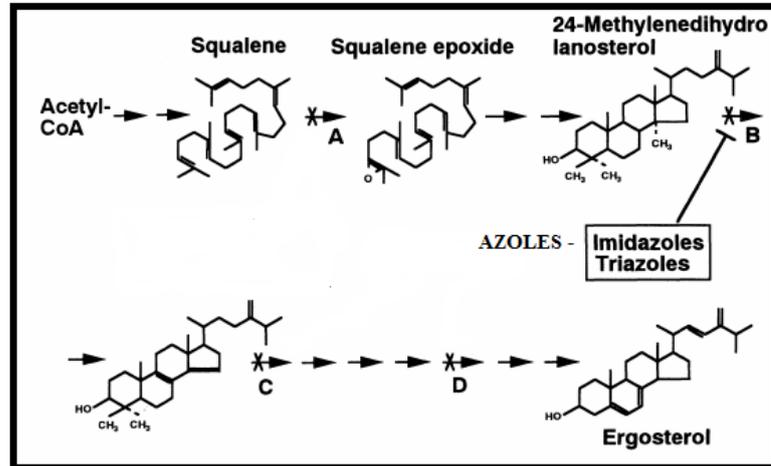


Figura 3. Mecanismo de acción de los azoles⁸.

1.2.1.3. Espectro

El espectro antifúngico de este grupo farmacológico es muy amplio e incluye⁹:

- Hongos filamentosos: En este grupo se incluyen los dermatofitos.
- Levaduras: Entre las que se incluyen las diferentes especies de cándidas.
- Hongos dimórficos: Donde encontramos los microorganismos que causan la blastomicosis, esporotricosis, coccidiomicosis, paracoccidiomicosis e histoplasmosis entre otros.

1.2.1.4. Resistencia a Antifúngicos azólicos

Es importante conocer las posibles resistencias a los antimicóticos para poder elegir la mejor alternativa de tratamiento en el caso de que aparezca un fracaso terapéutico.

Los diversos mecanismos por los cuáles una célula micótica que en principio era sensible, se hace resistente a un agente citotóxico son los siguientes¹⁰:

- Incapacidad del fármaco para alcanzar la diana dentro de la célula, que puede ser debido a que existen barreras de permeabilidad al fármaco o sistemas de bombeo que lo expulsan al exterior.
- Cambios en la interacción fármaco-diana, aumentando el número de copias de la diana o bien mediante mutaciones de la misma.
- Modificaciones en las enzimas de las vías metabólicas.
- Alteraciones en el procesamiento intracelular del principio activo, degradándolo o modificándolo.

Si nos centramos en la resistencia a los antifúngicos azólicos tenemos que, en el caso de *Candida*, se conocen 15 determinantes genéticos asociados a la resistencia a antimicóticos. El mecanismo descrito con más frecuencia está relacionado con la disminución del fármaco debido al aumento de la expresión o activación de los genes que codifican bombas de eliminación activa. Las mutaciones del gen que afecta a la diana de los azoles, es el segundo mecanismo en frecuencia de la resistencia de las levaduras a estos antimicóticos.

En cuanto a la resistencia de los hongos filamentosos, se desconocen la mayoría de mecanismos moleculares y bioquímicos que explican la resistencia de estos a los azoles.

La prevención de la resistencia se debe aplicar a varios niveles¹⁰:

- Epidemiológico: Mediante estudios de vigilancia que ayuden a determinar la frecuencia de las resistencias para poder alertar a los clínicos y aconsejar sobre otras alternativas terapéuticas.

- Diagnóstico: Introduciendo técnicas de laboratorio que ayuden al diagnóstico precoz de las micosis y que ayuden a identificar los hongos a nivel de especie, ya que existen especies con una sensibilidad predecible a ciertos antifúngicos.
- Profiláctico: La profilaxis con fluconazol podría producir un incremento en la regulación de algunos genes y ocasiones resistencia o tolerancia a los antimicóticos.
- Terapéutico: Aumentando las dosis o realizando formulaciones menos tóxicas. También se podrían buscar nuevas fórmulas o estudiar combinaciones entre antimicóticos en las que el resultado terapéutico sea más eficaz.

1.2.1.5. Farmacocinética

Los antifúngicos azólicos administrados por vía tópica penetran en el estrato córneo, la absorción sistémica por esta vía es mínima. En el caso de los antifúngicos azólicos sistémicos, es importante conocer los diferentes parámetros farmacocinéticos, al menos de los 2 más utilizados en la práctica clínica (Tabla I):

- El itraconazol es insoluble en agua. La biodisponibilidad se ve reducida en dos terceras partes con el estómago vacío. El itraconazol alcanza pequeñas proporciones en el líquido cefalorraquídeo y la saliva aunque en otros tejidos, como el cerebro, alcanza grandes concentraciones; si existe insuficiencia hepática, es necesario ajustar las dosis.
- Por otra parte el fluconazol es muy hidrosoluble, su absorción es rápida y no se modifica por la alimentación. Una característica destacable es su alta penetración en los líquidos biológicos. La insuficiencia renal altera la excreción de fluconazol, por lo cual, en estos casos es necesario ajustar la dosis.

	Biodisponibilidad oral	UPP (%)	C _{máx} (µg/mL)	t _{1/2} (h)	Eliminación biliar (%)	Eliminación renal (%)
Itraconazol	>70	>99	0,19	20-30	60-70	30-40
Fluconazol	>80	11	2	24	2	>80

Tabla I. Farmacocinética de algunos fármacos azólicos¹¹. UPP: Unión a proteínas plasmáticas. C_{máx}: Concentración máxima. t_{1/2}: Tiempo de vida media.

1.2.1.6. Usos clínicos

Los principales antifúngicos azólicos de uso tópico son:

- Bifonazol, clotrimazol, econazol y ketoconazol entre otros: Tienen buena respuesta para la dermatomycosis del pie (pie de atleta), sin embargo presenta pobre eficacia para las onicomycosis. Son útiles en candidiasis cutáneas superficiales.
- Miconazol: Tiene una respuesta similar a los anteriores pero es útil frente a micosis sobreinfectadas con bacterias gram positivas.

Los principales antifúngicos azólicos de uso sistémico son:

- Itraconazol y fluconazol: Son eficaces para tratar onicomycosis por dermatofitos y cándidas. También son fármacos de elección en dermatofitosis del pie (pie de atleta) que por su localización (plantar) o su virulencia no respondan al tratamiento tópico.

También se indica para candidiasis agudas que no respondan al tratamiento tópico⁵.

1.3. Definición de las reacciones adversas y de las interacciones:

1.3.1. Reacciones adversas

Los diferentes fármacos, entre los que por supuesto se incluyen los antimicóticos azólicos, pueden presentar reacciones adversas.

Se define como reacción adversa producida por un medicamento a cualquier efecto perjudicial o indeseado que se presente tras la

administración de las dosis normalmente utilizadas en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de una enfermedad¹².

Algunos de los efectos indeseables que se pueden presentar son:

- **Sobredosis relativa:** Reacción debida a concentraciones más altas que las habituales cuando un fármaco es administrado de forma correcta. En general son alteraciones farmacocinéticas.
- **Efectos colaterales:** Son aquellos inherentes a la propia acción del fármaco administrado pero cuya aparición resulta indeseable. Por ejemplo, la aparición de broncoespasmos por el uso de bloqueadores β -adrenérgicos.
- **Efectos secundarios:** Son debidos a la consecuencia producida por la acción principal del fármaco. Por ejemplo, la alteración de la flora intestinal tras el uso de antibióticos.

Las reacciones adversas se pueden clasificar en¹²:

- **Reacciones de tipo A:** Son consecuencia inseparable del fármaco y ocurre a dosis terapéuticas. Se incrementarán a medida que se aumente la dosis, es decir, son dosis-dependiente (Tabla II).
- **Reacciones de tipo B:** No son consecuencia de la acción del fármaco, aparecen en casos circunstanciales y cuando el enfermo tiene características especiales (Tabla II).
- **Reacciones de tipo C:** Aparecen tras el tratamiento crónico prolongado del fármaco.
- **Reacciones de tipo D:** Son efectos de aparición diferida en el tiempo, principalmente efectos carcinogénicos y teratogénicos.

TIPOS DE REACCIONES ADVERSAS	A	B
Farmacológicamente predecible	Sí	No
Dosis-dependiente	Sí	No
Incidencia y morbilidad	Elevada	Baja
Mortalidad	Baja	Elevada
Tratamiento	Ajuste de dosis	Retirada del fármaco

Tabla II. Tipos de reacciones adversas. Características más relevantes⁷.

Los podólogos como profesionales sanitarios debemos recordar que las reacciones adversas deben de ser notificadas por el sanitario mediante un formulario denominado tarjeta amarilla y en el que constará toda la información relativa al paciente y a la medicación utilizada. Previamente es necesario comprobar lo siguiente:

- Hay que asegurarse de que el paciente estaba tomando el fármaco antes de que surgiera la reacción.
- Comprobar que la secuencia temporal entre la exposición al fármaco sospechoso y la aparición de la reacción sea lógica o biológicamente plausible.
- Observar que no hayan sido otros factores los que han hecho aparecer las reacciones.
- Analizar si las propiedades del fármaco pueden provocar la reacción.
- Valorar si el paciente mejora después de la suspensión del tratamiento.
- Observar si la reacción reapareció después de la readministración del fármaco.
- Investigar si en anteriores administraciones del mismo fármaco se sucedieron las mismas reacciones.

- Si fuera necesario, se debería de comprobar los niveles plasmáticos del principio activo, realización de pruebas diagnósticas y cualquier otro examen de interés.

1.3.2. Interacciones

Se define como interacción farmacológica a la acción que un fármaco ejerce sobre otro de modo que éste experimenta un cambio cuantitativo o cualitativo en sus efectos. En toda interacción existe pues un fármaco cuya acción es modificada y otro u otros que actúan como desencadenantes de la interacción. En algunas ocasiones este proceso se produce bidireccionalmente¹¹.

En algunos casos las interacciones pueden potenciar los efectos terapéuticos. Sin embargo en otros casos más preocupantes, el efecto conjunto es perjudicial ya que se originan efectos adversos.

Los tipos de interacciones que podemos encontrar son los siguientes:

a) De carácter farmacéutico: Se refiere a aquellas incompatibilidades de carácter físico-químico entre fármacos.

b) Farmacodinámicas: Serían aquellos cambios en la respuesta del órgano efector como son la sinergia, el antagonismo o la potenciación.

c) Farmacocinéticas: Son aquellas modificaciones del fármaco sobre los procesos de absorción, distribución y eliminación del otro fármaco cuyo efecto es modificado.

2. Formulación de la pregunta de estudio

En la terapéutica actual de una clínica podológica es frecuente encontrarse con patologías como las micosis, que son tratadas en muchos casos con antifúngicos de uso tópico, oral o una combinación de ambos en los casos más resistentes. Para ello, los azoles son una familia de antimicóticos muy utilizada para lograr este objetivo, por lo que es conveniente que todos los profesionales sanitarios que prescriben estos fármacos, incluyendo a los podólogos, conozcan las posibles complicaciones que pueden surgir tras la

administración de los mismos, es decir las reacciones adversas y las interacciones.

Así pues, en este trabajo nos planteamos dos preguntas de estudio:

A) ¿Cuáles son aquellas reacciones adversas que pueden desencadenarse tras el uso clínico de los antimicóticos azólicos?

B) ¿Qué interacciones medicamentosas pueden surgir tras el uso clínico de los antifúngicos azólicos?

3. Metodología

Para responder a las 2 preguntas formuladas en el apartado anterior, en este trabajo se realizará una búsqueda bibliográfica de artículos publicados al respecto, completando la información obtenida con los datos recogidos en las fichas técnicas de los antimicóticos azólicos estudiados en esta revisión.

3.1. Búsqueda bibliográfica

La información de esta revisión bibliográfica se ha obtenido utilizando el motor de búsqueda Pubmed, que dispone de acceso a la base de datos de Medline, entre otras.

Para la siguiente revisión, hemos utilizado los siguientes criterios:

Criterios de inclusión:

- Artículos de los últimos 25 años.
- Pacientes humanos.
- Pacientes tratados a nivel ambulatorio.
- Utilización de azoles de uso frecuente en el ámbito podológico.
- Descripción de las reacciones adversas.
- Descripción de las interacciones.

Criterios de exclusión:

- Pacientes que reciban tratamiento intravenoso.
- Estudios en animales.
- Estudios “*in vitro*”.
- Utilización de azoles de nueva generación o aquellos no comercializados en España.

Los términos de búsqueda utilizados para obtener la información sobre los tratamientos con todos los grupos farmacológicos de antimicóticos para las patologías podológicas han sido los siguientes:

- “Topic treatment side effects feet dermatomycosis”, obteniendo 17 artículos, que tras aplicar los criterios de exclusión, no hemos seleccionado ninguno de ellos.
- “Topic treatment side effects onychomycosis”, con un resultado de 31 artículos, de los cuáles no hemos utilizado ninguno de ellos.
- “Oral treatment side effects feet dermatomycosis”, obteniendo 68 artículos, de los cuáles utilizamos 4.
- “Oral treatment side effects feet onychomycosis”, con 59 resultados, sin encontrar ningún artículo relevante porque algunos artículos de interés ya habían sido seleccionados previamente utilizando otros términos de búsqueda.

En el caso de la búsqueda de tratamientos con antimicóticos azólicos de uso oral para patologías podológicas, los términos utilizados fueron:

- “Itraconazole feet side effects”, con 61 artículos encontrados, de los cuáles nos hemos quedado con uno.
- “Fluconazole feet side effects”, obteniendo 24 artículos donde finalmente no nos hemos quedado con ninguno ya que los artículos

de interés ya habían sido seleccionados previamente con otros términos de búsqueda.

- “Fluconazole for tinea pedis”, con un resultado de 40 artículos de los cuáles hemos analizado uno de ellos.

Para encontrar artículos sobre antimicóticos azólicos de uso tópico para tratar las patologías podológicas, se han utilizado los siguientes términos:

- “Tioconazol feet side effects”, hemos encontrado 3 artículos respectivamente, de los cuales hemos seleccionado 2 de ellos.
- “Bifonazole feet side effects”, obteniendo 4 artículos, sin embargo ninguno de ellos presentaba interés para esta revisión.
- “Clotrimazole feet side effects”, con 2 artículos sin especial relevancia para este trabajo.
- “Econazole feet side effects”, hemos encontrado 2 resultados utilizando este término de búsqueda, sin seleccionar ningún artículo de interés para esta revisión bibliográfica.

Para la búsqueda de reacciones adversas a los antimicóticos azólicos por sistemas u órganos afectados tanto para tratar patologías podológicas como no podológicas, hemos seleccionado artículos utilizando los siguientes términos:

- “Cardiac side effects of itraconazole”, obteniendo 84 resultados, de los cuáles hemos seleccionado 1.
- “Cardiac side effects of fluconazole”, con un resultado de 67 artículos de los cuáles no hemos escogido ninguno.
- “Pancreatitis caused by itraconazole”, obteniendo 2 artículos de los cuáles hemos seleccionado uno de ellos.
- “Skin side effects of itraconazole”, obteniendo 119 resultados de los cuáles hemos seleccionado uno de los artículos.

- “Skin side effects of fluconazole”, con 93 resultados encontrados, sin seleccionar ningún artículo.
- “Oedema itraconazole”, obteniendo 46 artículos, quedándonos finalmente con dos de ellos.
- “Oedema fluconazole”, obteniendo 35 artículos de los cuáles no hemos seleccionado ninguno de interés para la revisión.
- “Photosensitivity itraconazole”, con 7 artículos obtenidos, seleccionamos uno de ellos.
- “Pancreatitis itraconazole”, obteniendo 5 resultados de los cuáles analizamos uno de ellos.

Por otra parte, para realizar la búsqueda de reacciones adversas a antimicóticos azólicos orales en condiciones especiales como el embarazo hemos utilizado los siguientes términos:

- “Pregnancy effects of itraconazole”, con 23 resultados sin interés para esta revisión.
- “Pregnancy effects of fluconazole”, obteniendo 58 resultados, de los cuáles hemos analizado 2 artículos.

Términos de búsqueda de interacciones con antimicóticos azólicos de uso oral:

- “Itraconazole interaction”, con 344 artículos encontrados, seleccionando 6 de ellos.
- “Fluconazole interaction” con 341 resultados obtenidos, de los cuáles hemos analizado 4 de los artículos.

3.2. Comparación con Fichas técnicas

Para completar la información sobre las reacciones adversas y las interacciones medicamentosas, hemos buscado las fichas técnicas del itraconazol, fluconazol y tioconazol sirviéndonos para ello de la página oficial de la Agencia española de medicamentos y productos sanitarios^{13,14,15}. Los apartados revisados en cada ficha técnica son:

- Itraconazol:
 - Reacciones adversas (Apartado 4.8 de la ficha técnica).
 - Interacciones (Apartado 4.5 de la ficha técnica).
- Fluconazol:
 - Reacciones adversas (Apartado 4.8 de la ficha técnica).
 - Interacciones (Apartado 4.5 de la ficha técnica).
- Tioconazol:
 - Reacciones adversas (Apartado 4.8 de la ficha técnica).
 - Interacciones (Apartado 4.5 de la ficha técnica).

4. Resultados

4.1. Reacciones adversas de antifúngicos azólicos

En la presente revisión hemos analizado las reacciones adversas descritas en 17 artículos. A continuación se describirán en función de las reacciones adversas que se produjeron tras utilizar tratamientos antimicóticos para patologías podológicas, de las reacciones adversas que se dieron en otras patologías no podológicas y por último detallaremos aquellas que se produjeron en otras situaciones especiales.

4.1.1. Reacciones adversas en tratamientos de podología

Tras la búsqueda bibliográfica realizada centrada en las patologías podológicas, hemos encontrado 10 artículos (Tabla III). Los artículos analizados estudian las reacciones adversas que se produjeron tras el uso de antimicóticos orales, en 8 de los artículos, y tópicos, en 2 de ellos, para el tratamiento de las diversas micosis podológicas. En el conjunto de los artículos se describen 304 pacientes de los cuáles 32 de ellos sufrieron reacciones adversas, es decir, el 10,52% de la muestra total analizada.

Las principales micosis analizadas fueron la tinea pedis, la onicomycosis y la esporotricosis.

Tres de los artículos revisados recogen aquellas reacciones adversas padecidas tras el uso clínico de fluconazol. Cinco de ellos se centran en las reacciones adversas ocurridas tras el uso clínico de itraconazol y por último, dos de ellos analizan los casos ocurridos tras la administración tópica del antimicótico tioconazol.

AUTOR	PATOLOGÍA PODOLÓGICA	PRINCIPIO ACTIVO UTILIZADO	VÍA DE ADMINISTRACIÓN	NÚMERO DE PACIENTES O ESTUDIOS ANALIZADOS	NÚMERO DE PACIENTES QUE PADECIERON REACCIONES ADVERSAS
Hay et al; 1990 ¹⁶	Diferentes dermatofitosis	Itraconazol	Oral	55	5
Del Aguila et al; 1992 ¹⁷	Tinea pedis	Fluconazol	Oral	70	5
Nozickova et al; 1998 ¹⁸	Tinea pedis, entre otras	Fluconazol	Oral	145	6

Tabla III. Reacciones adversas de los azoles en patologías podológicas.

AUTOR	PATOLOGÍA PODOLÓGICA	PRINCIPIO ACTIVO UTILIZADO	VÍA DE ADMINISTRACIÓN	NÚMERO DE PACIENTES O ESTUDIOS ANALIZADOS	NÚMERO DE PACIENTES QUE PADECIERON REACCIONES ADVERSAS
Castro et al; 1993 ¹⁹	Esporotricosis	Fluconazol	Oral	2	1
Gupta et al; 2001 ²⁰	Onicomycosis	Itraconazol	Oral	24	7
Okamoto et al; 2007 ²¹	Onicomycosis	Itraconazol	Oral	1	1
Tuccori et al; 2008 ²²	Onicomycosis	Itraconazol	Oral	1	1
Passier et al; 2010 ²³	Onicomycosis y tinea pedis	Itraconazol	Oral	4	4
Piletta et al; 1993 ²⁴	Tinea pedis	Tioconazol	Tópica	1	1
Gibson et al; 1994 ²⁵	Tinea pedis y ungueal	Tioconazol	Tópica	1	1

Tabla III. Continuación I. Reacciones adversas de los azoles en patologías podológicas.

A continuación se describirá cada uno de los artículos encontrados de manera más detallada en función del año de publicación, la patología y el antimicótico utilizado:

Hay y colaboradores¹⁶ realizaron un estudio en el que incluyeron a 55 pacientes que presentaban diferentes micosis entre los cuales se encontraban dos de interés podológico, la tinea pedis y la onicomycosis. En el tratamiento se administró 100 mg de itraconazol diario con la comida, incrementando la dosis a 400 mg diarios después de cuatro meses en el caso de que no existiera mejora de las patologías. Cinco de los pacientes sufrieron malestar abdominal descrito por algunos como una sensación de plenitud. Sin embargo esta no fue la única reacción adversa en estos

pacientes ya que uno de ellos sufrió diarrea y otro de ellos presentó náuseas. Además dos de los cinco pacientes, tuvieron una ganancia de peso como consecuencia de un aumento de apetito. Por último otro de los pacientes sufrió cefaleas. Con estos datos se puede concluir que el 9,09% de la muestra presentó reacciones adversas al antimicótico empleado.

Del Águila y colaboradores¹⁷ realizaron un estudio con 70 pacientes a los que se les prescribió una dosis semanal de 150 mg de fluconazol para tratar su patología, la tinea pedis. Cinco de los sujetos presentaron reacciones adversas al fluconazol, lo que supone el 7,14% de la muestra. De este porcentaje, 2 pacientes sufrieron alteraciones gastrointestinales tales como dolor abdominal y dispepsia, 2 pacientes sufrieron acné y el último padeció cefaleas.

Nozickova y colaboradores¹⁸, en el año 1998, analizaron en un estudio con 145 pacientes, la eficacia del fluconazol para tratar diferentes micosis como son la tinea corporis, tinea cruris, tinea pedis y candidiasis cutánea. Los pacientes fueron divididos entre aquellos que tomaron una dosis de 150 mg a la semana y aquellos que tomaron una dosis diaria de 50 mg de fluconazol. Así pues, en 2 de los pacientes que tomaron la dosis semanal de 150 mg, se produjeron diversas alteraciones entre las que se encuentran una función hepática alterada y la presencia de cefaleas y erupciones cutáneas. Otro paciente abandonó el tratamiento tras la erupción cutánea. Por otra parte, tres de los pacientes que tomaron la dosis de 50 mg de fluconazol diarios presentaron hiperlipemia, náuseas y cefaleas. Con estos datos vemos que, de toda la muestra analizada, las reacciones adversas ocurrieron en el 4,13% de la muestra total.

Castro y colaboradores¹⁹ describieron dos casos de esporotricosis a nivel del pie, uno de los cuales no presentó ninguna reacción adversa tras el uso del fluconazol. En el otro de los casos, el paciente tenía 29 años y presentaba una lesión en el tercer dedo desde hacía 16 meses. El paciente estuvo 126 días con una dosis de fluconazol de 200 mg diarios. A partir de la segunda semana, el paciente empezó a sufrir impotencia.

Gupta y colaboradores²⁰ estudiaron el efecto de diversos antimicóticos, entre los que se encontraban el itraconazol y el fluconazol para tratar una onicomycosis provocada por un hongo no dermatofito, el *Scopulariopsis brevicaulis*. En este estudio se administró a doce de los pacientes, 200 mg de itraconazol dos veces al día durante una semana, interrumpiendo tres semanas el tratamiento hasta el siguiente ciclo y a otros doce pacientes de la muestra se les administró 150 mg de fluconazol diarios durante 12 semanas. Las reacciones adversas surgieron en el 29,16% de la muestra total. De este porcentaje, 2 de los pacientes que tomaron itraconazol sufrieron náuseas y vómitos y 5 de los pacientes que tomaron fluconazol sufrieron problemas gastrointestinales.

Okamoto y colaboradores²¹ describieron un caso clínico de un hombre de 30 años que tomaba una dosis de 400 mg de itraconazol todos los días durante una semana en intervalos de 3 semanas. Este paciente desarrolló arritmias desencadenadas por contracciones ventriculares prematuras que se manifestaban como palpitaciones. Al interrumpir el uso de itraconazol, el paciente dejó de percibir las palpitaciones.

Tuccori y colaboradores²² publicaron un caso de una mujer de 61 años que presentaba onicomycosis en el pie izquierdo. A esta paciente le prescribieron 200 mg de itraconazol dos veces al día durante una semana y con un intervalo libre de tratamiento durante 3 semanas entre cada ciclo, durante un tiempo máximo de 12 semanas. Una semana después de la dosis final, la paciente relató síntomas de náuseas y diarrea con desarrollo de ictericia y orina muy oscura. En los análisis de laboratorio mostró hiperbilirrubinemia e hipertransaminasemia. La paciente había desarrollado una hepatitis de origen no vírico que le obligó a someterse a un trasplante de hígado que finalmente fracasó, provocándole la muerte.

Passier y colaboradores²³ describieron cuatro casos de pancreatitis tras el uso de itraconazol. Dos de ellos relacionados con el tratamiento de la tinea pedis y otros dos para el tratamiento de onicomycosis:

- En el primero de los casos descritos, una mujer de 50 años se sometió a una terapia con 400 mg diarios de itraconazol durante una semana para tratar su onicomicosis, la paciente empezó a padecer un dolor en el área epigástrica que en ocasiones se irradiaba a la espalda y se asociaba con náuseas, vómitos y fiebre. Nueve días después de empezar el siguiente ciclo, la paciente sufrió más dolores abdominales severos con fiebre alta y malestar. La paciente, después de la realización de las pruebas médicas oportunas fue diagnosticada con pancreatitis.

- El siguiente caso es de un hombre de 50 años que tomaba una dosis de 400 mg de itraconazol diarios para el tratamiento de su tinea pedis. El paciente finalmente también desarrolló pancreatitis.

- El tercer caso consta de un niño de 15 años al que se le prescribió una dosis de 400 mg al día para tratar su tinea pedis. El paciente presentó molestias abdominales y fue diagnosticado de una pancreatitis necrotizante.

- Otro de los casos se trataba de una mujer de 67 años que tras dos semanas de la prescripción de 400 mg diarios de itraconazol para tratar su onicomicosis, empezó a padecer dolores abdominales y pancreatitis. Finalmente la paciente falleció tras un fallo hepático y una acidosis metabólica.

Los 2 últimos artículos que se han revisado son casos de tratamientos tópicos:

Piletta y colaboradores²⁴ describieron una dermatitis de contacto en un hombre de 52 años tras el uso de tioconazol utilizado en aplicaciones regulares durante 2 meses para el tratamiento de la tinea pedis que padecía.

Gibson y colaboradores²⁵ estudiaron el caso de un hombre de 44 años que desarrolló dermatitis en la piel periungueal posterior al uso de una solución para uñas que contenía como principio activo tioconazol.

Una vez analizados cada uno de los artículos individualmente vemos que la frecuencia de aparición es de entre 4,13-29,16% en función de las cohortes analizadas. A continuación vamos a agrupar las reacciones adversas según el sistema fisiológico afectado:

- En seis de los artículos se encontraron reacciones adversas que afectaban al aparato gastrointestinal. Los síntomas incluían malestar abdominal, náuseas, vómitos, dispepsia, diarrea y ganancia de peso.
- Entre las alteraciones del sistema nervioso central se observaron cefaleas, mareos y desórdenes del gusto.
- En las alteraciones del sistema cardiovascular se incluyen una arritmia cardíaca.
- Entre las alteraciones hepáticas encontramos un caso de hepatitis con consecuencias mortales.
- Las alteraciones pancreáticas ocurrieron en 4 de los casos con la presencia de pancreatitis, uno de esos casos tuvo un desenlace fatal.
- También se produjeron alteraciones en el aparato respiratorio en uno de los casos escritos, con la presencia de infección respiratoria.
- En el sistema dérmico también se produjeron erupciones cutáneas en uno de los casos y acné en 2 casos por el uso de fluconazol. Por otro lado se produjeron 2 casos de dermatitis de contacto en el caso del antimicótico tópico tioconazol.
- Otras alteraciones han sido la presencia de impotencia, hiperlipemia, hiperbilirrubinemia e hipertransaminasemia.

4.1.2. Reacciones adversas en otros tratamientos

Ya hemos revisado las reacciones adversas de los antimicóticos en patologías podológicas. Sin embargo esta información no está completa ya que no se han publicado los artículos suficientes al respecto.

Para completar la búsqueda bibliográfica, vamos a revisar las reacciones adversas presentes en las fichas técnicas de los antimicóticos anteriormente citados, es decir, el itraconazol, el fluconazol y el tioconazol^{13,14,15}.

A continuación se muestran las reacciones adversas que se recogen en la ficha técnica tras el uso de itraconazol en función del sistema afectado y de su frecuencia de aparición (Tabla IV).

REACCIONES ADVERSAS	FRECUENTES	POCO FRECUENTES	RARAS	FRECUENCIA NO CONOCIDA
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Leucopenia	Neutropenia, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad*		Reacciones anafilácticas, reacciones anafilactoides, edema angioneurótico, enfermedad del suero
Trastornos del metabolismo de la nutrición		Hiperpotasemia, hipertrigliceridemia		
Trastornos del sistema nervioso*		Dolor de cabeza, mareos, parestesia	Hipoestesia	Neuropatía periférica

Tabla IV. Ficha técnica de reacciones adversas al itraconazol¹³. Los sistemas fisiológicos y las reacciones adversas marcados con asterisco (*) se han descrito en esta revisión bibliográfica.

REACCIONES ADVERSAS	FRECUENTES	POCO FRECUENTES	RARAS	FRECUENCIA NO CONOCIDA
Trastornos oculares			Trastornos visuales	Visión borrosa y diplopía
Trastornos del oído y del laberinto			Tinnitus	Pérdida auditiva permanente o transitoria
Trastornos cardiacos*				Insuficiencia cardiaca congestiva
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Disnea	Edema pulmonar, rinitis, infección del tracto respiratorio superior, sinusitis.
Trastornos gastrointestinales*	Dolor abdominal*, náuseas*	Vómitos*, diarrea*, estreñimiento, dispepsia, disgeusia, flatulencia	Pancreatitis*	
Trastornos hepatobiliares*		Hiperbilirrubinemia*, aumento de la alanino aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa	Aumento reversible de las enzimas hepáticas	Insuficiencia hepática aguda, hepatitis, hepatotoxicidad grave*, función hepática anormal*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Exantema	Urticaria, alopecia, prurito		Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson*, pustulosis exantémica aguda generalizada, eritema multiforme*, dermatitis exfoliativa*, vasculitis leucocitoclástica, fotosensibilidad*

Tabla IV. Continuación I. Ficha técnica de reacciones adversas al itraconazol¹³. Los sistemas fisiológicos y las reacciones adversas marcados con asterisco (*) se han descrito en esta revisión bibliográfica.

REACCIONES ADVERSAS	FRECUENTES	POCO FRECUENTES	RARAS	FRECUENCIA NO CONOCIDA
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				Mialgia, artralgia
Trastornos renales y urinarios			Poliaquiuria	Incontinencia urinaria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Trastornos menstruales		Disfunción eréctil
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Edema*	Pirexia	
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos				Lesión

Tabla IV. Continuación II. Ficha técnica de reacciones adversas al itraconazol¹³. Los sistemas fisiológicos y las reacciones adversas marcados con asterisco (*) se han descrito en esta revisión bibliográfica.

En la siguiente tabla observamos las reacciones adversas que se pueden producir tras el uso de fluconazol (Tabla V):

REACCIONES ADVERSAS	FRECUENTES	POCO FRECUENTES	RARAS
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Agranulocitosis, leucopenia, trombocitopenia, neutropenia

Tabla V. Ficha técnica de reacciones adversas al fluconazol¹⁴. Los sistemas fisiológicos y las reacciones adversas marcados con asterisco (*) se han descrito en esta revisión bibliográfica.

REACCIONES ADVERSAS	FRECIENTES	POCO FRECUENTES	RARAS
Trastornos del sistema inmunológico			Anafilaxia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición*			Hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hipocalcemia
Trastornos psiquiátricos		Insomnio, somnolencia	
Trastornos del sistema nervioso*	Cefalea*	Convulsiones, parestesia*, alteración del gusto	Tremor
Trastornos cardiacos*			<i>Torsade de pointes</i>
Trastornos gastrointestinales*	Dolor abdominal*, vómitos*, diarrea y náuseas*	Estreñimiento, dispepsia*, flatulencia, sequedad de boca	
Trastornos hepatobiliares*	Aumento de alanina aminotransferasas, aumento de aspartato aminotransferasas, aumento de fosfatasa alcalina sérica	Colestasis, ictericia, aumento de bilirrubina	Insuficiencia hepática*, necrosis hepatocelular, hepatitis, daño hepatocelular
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo*	Erupción*	Erupción medicamentosa, urticaria, prurito, aumento de la sudoración	Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson*, pustulosis exantémica aguda generalizada, dermatitis exfoliativa*, angioedema*, edema facial, alopecia

Tabla V. Continuación I. Ficha técnica de reacciones adversas al fluconazol¹⁴. Los sistemas fisiológicos y las reacciones adversas marcados con asterisco (*) se han descrito en esta revisión bibliográfica.

REACCIONES ADVERSAS	FRECUENTES	POCO FRECUENTES	RARAS
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Mialgia	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga, debilidad, astenia, fiebre	

Tabla V. Continuación II. Ficha técnica de reacciones adversas al fluconazol¹⁴. Los sistemas fisiológicos y las reacciones adversas marcados con asterisco (*) se han descrito en esta revisión bibliográfica.

En cuanto a las reacciones adversas al tioconazol, atendiendo a la ficha técnica, se han descrito síntomas de irritación local. Se observan generalmente durante la primera semana de tratamiento, siendo ligeros y transitorios¹⁵.

Tal y como hemos visto en el apartado anterior y como se refleja en las tablas IV y V, en los artículos que recogen las reacciones adversas en patologías podológicas se han descrito:

- Reacciones adversas al itraconazol que atendían al sistema gastrointestinal, cardiaco, nervioso, metabólico y hepatobiliar, entre otros.
- Reacciones adversas al fluconazol afectando al aparato gastrointestinal, hepático y epidérmico, entre otros.

Sin embargo, comparando nuestros datos con la información de las reacciones adversas recogidas en las fichas técnicas, vemos que tras tratamientos con antifúngicos azólicos se podrían dar otras reacciones adversas en nuestros pacientes. Por ello, para completar la información de esta revisión bibliográfica, hemos incluido reacciones adversas en tratamientos no podológicos, ya que, al ser tratadas con las mismas dosis de antimicóticos azólicos, pueden producirse en el ámbito de la podología

clínica. A continuación describiremos los 5 artículos encontrados para este apartado:

Rosen y colaboradores²⁶ estudiaron el caso de una mujer de 74 años que padecía lupus eritematoso. Esta paciente presentaba una onicomiosis subungueal distal en el primero, segundo y quinto dedos de su mano derecha. A consecuencia de esto, se le prescribió una dosis de 200 mg diarios de itraconazol. Al cabo de 20 días de tratamiento, la paciente desarrolló edemas en ambas extremidades inferiores, que se extendían hasta la mitad de la pantorrilla. Al suspenderle el tratamiento con el antimicótico, los edemas se resolvieron.

Álvarez-Fernández y colaboradores²⁷ estudiaron un caso en el que una mujer de 70 años desarrolló fotosensibilidad después de estar con un tratamiento de itraconazol durante 5 días para solucionar la candidiasis oral que padecía. La paciente presentó eritema, edema y vesículas en las zonas expuestas al sol.

Castellsague y colaboradores²⁸ observaron que en otro estudio realizado con pacientes que tomaban antifúngicos orales entre los que se encontraban el itraconazol, fluconazol y ketoconazol, se describieron 9 casos de desórdenes en la piel mientras se estaba administrando el antimicótico. El angioedema apareció en mayor proporción seguido del eritema multiforme. Dos de los casos presentaron el síndrome de Stevens-Johnson y otro de ellos presentó dermatitis exfoliativa. Uno de los angioedemas y otro de los eritemas multiformes surgieron tras el uso de fluconazol, y los demás casos de angioedema y eritema multiforme durante el uso de itraconazol (Tabla VI).

Diagnóstico	Nº de casos (durante el tratamiento antimicótico)
Angioedema	3
Eritema multiforme	3
Síndrome de Stevens-Johnson	2
Dermatitis exfoliativa	1

Tabla VI. Patologías cutáneas y número de casos durante el tratamiento antimicótico²⁸.

Karadi y colaboradores²⁹ describieron el caso de un hombre de 72 años de raza caucásica que tras el uso clínico de 200 mg dos veces al día de itraconazol para tratar una micosis pulmonar por *Aspergillus fumigatus*, desarrolló edemas en ambos tobillos. Progresivamente, el paciente fue perdiendo la debilidad de sus cuatro miembros, lo que se conoce como cuadriparesia. A mayores también se había afectado su sensibilidad. Estudios de conducción nerviosa revelaron que existían daños en los axones sensitivos y motores.

Nakai y colaboradores³⁰ estudiaron 16 casos en la literatura de lengua inglesa sobre erupciones cutáneas al fluconazol. En uno de esos casos, una mujer canadiense de 34 años se despertó con dos máculas eritematosas en los codos (Figura 5), con sensación de quemazón. Al realizársele una biopsia de la piel, se descubrió un infiltrado linfocítico intraepidérmico y la existencia de pequeñas verrugas en la zona. La mujer describió dos casos similares ocurridos anteriormente, que finalmente se asociaron al uso de fluconazol para el tratamiento de las candidiasis vaginales que había sufrido. Entre las otras 16 personas afectadas, se encontraban 2 hombres, 13 mujeres y una persona de género no identificado. Sus edades estaban comprendidas entre los 19 y los 64 años y la mayoría habían utilizado el fluconazol para el tratamiento de diversas candidiasis. Las dosis utilizadas comprendían entre los 150 y 400 mg. Las erupciones se sucedían pronto, entre las 2 horas y los 2 días aunque

también se resolvían pronto (una media de 13,5 días). Las erupciones ocurrían en varias partes del cuerpo y se trataron principalmente con antihistamínicos y esteroides tópicos.



Figura 5. Erupción cutánea en codos tras el uso de fluconazol³⁰.

Por lo tanto, en esta pequeña revisión de reacciones adversas de antifúngicos en patologías no podológicas, hemos descrito otros sistemas fisiológicos que podrían afectarse por el uso de antimicóticos azólicos.

4.1.3. Reacciones adversas en situaciones especiales: teratogenia

Para complementar la información aportada anteriormente, también se han revisado artículos en los cuales las reacciones adversas se produjeron en condiciones especiales, como por ejemplo durante el embarazo. En este caso por ser reacciones adversas de aparición diferida se clasificarían dentro de las reacciones de tipo D. Es necesario conocer el efecto teratogénico, ya que las mujeres embarazadas con alguna patología de origen micótico también pueden acudir a la clínica podológica y como profesionales sanitarios debemos conocer los tratamientos adecuados en cada circunstancia.

A continuación se describen los dos artículos encontrados en esta categoría:

Pursley y colaboradores³¹ han descrito 3 casos en los cuales los fetos presentaban anomalías congénitas (Figura 4) debidas al uso de fluconazol a dosis de 400 mg diarios durante el embarazo. En todos los casos las madres estaban siendo tratadas para superar una meningitis. La primera mujer de 25 años, tuvo como resultado un hijo que presentaba

malformaciones a nivel general, como braquiocefalia, trigonocefalia, suturas craneales abiertas, orejas en hélice y manos y pies con tamaños inapropiados entre otras. La segunda de las mujeres, de 22 años, tuvo 4 hijos. Esta paciente padeció meningitis de etiología micótica durante alguno de sus embarazos que fue tratado con fluconazol, así pues, 2 de los hijos nacieron sanos y los otros dos fallecieron a causa de las malformaciones sufridas tras el uso de fluconazol para el tratamiento de la meningitis padecida. Los defectos que se observaron en los fetos fallecidos se localizaban en el cráneo, observándose un alargamiento, en el resto del esqueleto y en el corazón, entre otros.



Figura 4. Niño con anomalías craneales³¹.

King y colaboradores³² observaron que existe una evidencia de que el fluconazol presenta efectos teratogénicos que son dosis-dependientes. Su uso es más seguro a dosis menores de 150 mg/día. En este artículo se recogieron varios casos de mujeres embarazadas que estaban tomando dosis iguales o superiores a 400 mg para tratar patologías tales como la coccidioidomicosis y la meningitis de origen micótico. Todas las mujeres del estudio tuvieron hijos con anomalías congénitas.

4.2. Interacciones de antifúngicos azólicos

En esta revisión se han analizado 10 artículos (Tabla VII) con información sobre interacciones de antimicóticos con diferentes principios activos. Su interés radica en conocer los efectos producidos en una coadministración de estos antifúngicos con otros fármacos con la intención de conocer y prevenirlos en la medida de lo posible, ya que muchos de los pacientes que acuden a la clínica podológica son pacientes polimedicados.

En los artículos revisados se describen interacciones con 2 principios activos: 6 casos tras el uso de itraconazol y otros 6 casos tras el uso de fluconazol:

AUTOR	ANTIMICÓTICO UTILIZADO	PRINCIPIOS ACTIVOS COADMINISTRADOS	ÁCCION DEL PRINCIPIO ACTIVO COADMINISTRADO	EFECTO PRODUCIDO
Pohjola-Sintonen et al; 1993³³	Itraconazol	Terfinadina	Antihistamínico	<i>Torsade de Pointes</i> (Arritmia cardiaca)
Varhe et al; 1996³⁴	Fluconazol	Triazolam	Benzodiacepina	Aumento del efecto hipnótico
Oikkola et al; 1996³⁵	Itraconazol y fluconazol	Midazolam	Benzodiacepina	Aumento del efecto hipnótico
Kremens et al; 1999³⁶	Fluconazol	Nifedipino	Antihipertensivo	Aumento del efecto hipotensor
Palkama et al; 1999³⁷	Itraconazol	Bupivacaína	Anestésico local	Aumento de la duración anestésica

Tabla VII. Interacciones farmacológicas entre antimicóticos azólicos y otros fármacos.

AUTOR	ANTIMICÓTICO UTILIZADO	PRINCIPIOS ACTIVOS COADMINISTRADOS	ACCIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO COADMINISTRADO	EFECTO PRODUCIDO
Lebrun-Vignes et al; 2001 ³⁸	Itraconazol	Metilprednisolona	Glucocorticoide	Supresión de hormonas adrenales
Skov et al; 2002 ³⁹	Itraconazol	Budesonida	Glucocorticoide	Supresión del eje hipofisario adrenal (Síndrome de Cushing)
Hynninen et al; 2006 ⁴⁰	Fluconazol	Ibuprofeno	Antiinflamatorio no esteroideo	Gastritis, úlcera péptica, retención de líquidos, entre otros.
Brüggemann et al; 2009 ⁴¹	Itraconazol y fluconazol	Ciclosporina y gentamicina	Inmunosupresor y antibiótico (respectivamente)	Disminución de la excreción renal
Malhotra Bimal et al; 2011 ⁴²	Fluconazol	Fesoterodina	Antimuscarínico	Náuseas

Tabla VII. Continuación I. Interacciones farmacológicas entre antimicóticos azólicos y otros fármacos.

A continuación se describen cada uno de los artículos encontrados detalladamente en función de su año de publicación:

Pohjola-Sintoten y colaboradores³³ describieron un caso de una mujer de 26 años que presentó síncope tras el uso de 200 mg de fluconazol tomados a dosis diarias para tratar una vaginitis que padecía en ese momento. Los síncope se asociaron a la presencia de un *Torsades de pointes*. Los autores relacionan esta arritmia a la utilización conjunta de

itraconazol y terfinadina, un antihistamínico. En el caso estudiado, el electrocardiograma mostraba una prolongación del intervalo QT significativa.

Varhe y colaboradores³⁴ publicaron que el fluconazol también puede interaccionar con el triazolam, una benzodiazepina utilizada como sedante, incrementado el efecto hipnótico de este último. Estos efectos farmacodinámicos son dosis-dependientes y se dan a partir de dosis mayores a 100 mg de antimicótico administrado. En este caso, se debe de disminuir la dosis de triazolam entre un 50-75%.

Oikkola y colaboradores³⁵ describieron que existe un aumento de los efectos de midazolam cuando se administra conjuntamente con fluconazol, siendo aún mayor el efecto si se administra con itraconazol.

Kremens y colaboradores³⁶ analizaron que el fluconazol también puede presentar interacciones con la nifedipino, un conocido antihipertensivo. Su efecto conjunto puede disminuir la presión en más de 10 mmHg, con lo cual se debe tener cuidado con su administración, sobre todo en aquellos pacientes que presenten riesgo hipotensivo.

Palkama y colaboradores³⁷ estudiaron que el uso de itraconazol reduce la eliminación de bupivacaína, con lo cual los efectos de este anestésico local de tipo amida, tardan más en desaparecer.

Lebrun-Vignes y colaboradores³⁸ publicaron que la coadministración de itraconazol y metilprednisolona, un glucocorticoide con función anti-inflamatoria e inmunosupresora, puede aumentar la supresión de hormonas adrenales.

Skov y colaboradores³⁹ describieron que se debe de tener precaución con la combinación de itraconazol y budesonida, otro glucocorticoide utilizado para el asma y enfermedad de Crohn entre otros, ya que se ha manifestado la supresión del eje hipofisario adrenal, incluso el paciente puede desarrollar el síndrome de Cushing.

Hynninen y colaboradores⁴⁰ observaron que el uso de fluconazol e ibuprofeno, un antiinflamatorio no esteroideo, puede alterar significativamente la farmacocinética de este último, incrementándose sus niveles plasmáticos y por lo tanto las reacciones adversas asociados al ibuprofeno tales como la gastritis, úlcera péptica, retención de líquidos, entre otros. Por ello, se debería de alertar e informar sobre estos riesgos a los pacientes que estuvieran tomando o pudiesen automedicarse con ibuprofeno.

Brüggemann y colaboradores⁴¹ observaron que hay fármacos que pueden competir con el sistema de transporte en los túbulos renales para su final excreción. Por ejemplo la interacción con ciclosporina, fármaco inmunosupresor y gentamicina, antibiótico aminoglucósido, pueden incrementar la toxicidad del itraconazol o del fluconazol.

Malhotra y colaboradores⁴² indicaron que la coadministración de fluconazol y fesoterodina, un antimuscarínico utilizado para controlar la vejiga hiperactiva, puede provocar náuseas. Este síntoma no se producía con la administración única de la fesoteridina.

Así pues, hemos visto en los artículos revisados que los antimicóticos azólicos pueden presentar interacción con algunos fármacos tales como:

- Antihistamínicos.
- Benzodiazepinas.
- Antihipertensivos.
- Anestésicos locales.
- Glucocorticoides.
- Antiinflamatorios no esteroideos.
- Inmunosupresores.
- Antibióticos.

- Antimuscarínicos.

4.2.1. Otras interacciones medicamentosas

Una vez realizada la búsqueda de interacciones en Pubmed y una vez analizados diversos artículos sobre interacciones, procedemos a completar las interacciones asociadas a los antimicóticos azólicos, revisando la información recogida en las fichas técnicas.

Las principales contraindicaciones descritas para el itraconazol se producen con la coadministración con¹³:

- Astemizol, bepridilo, cisaprida, dofetilida, levacetilmetadol (levometadil), mizolastina, pimozida, quinidina, sertindol y terfenadina están contraindicados ya que la coadministración puede dar lugar a concentraciones plasmáticas elevadas de estos principios activos, lo que puede conducir a prolongación de QT y casos raros de *Torsade de pointes* al igual que hemos visto en esta revisión.

- Estatinas metabolizadas por el citocromo P450 isoforma 3A4, tales como atorvastatina, lovastatina y simvastatina.

- Benzodiacepinas tales como triazolam y midazolam oral, como hemos estudiado en esta revisión.

- Los alcaloides del cornezuelo del centeno, como la dihidroergotamina, la ergometrina (ergonovina), la ergotamina y la metilergometrina (metilergonovina).

- Eletriptán: Utilizado para el alivio de las cefaleas.

- Nisoldipino: Antianginoso y antihipertensivo.

Los siguientes fármacos deberán utilizarse con precaución y sus concentraciones plasmáticas, efectos o efectos secundarios deberían ser monitorizados. Si se co-administran con itraconazol, su dosis se deberá reducir si fuera necesario:

- Anticoagulantes orales.

- Inhibidores de la Proteasa VIH, tales como ritonavir, indinavir y saquinavir.
- Ciertos agentes antineoplásicos tales como busulfán, docetaxel y trimetrexato y alcaloides de la vinca.
- Bloqueantes de los canales del calcio metabolizados por el citocromo P450 isoforma 3A4 tales como dihidropiridinas y verapamil.
- Ciertos agentes inmunosupresores: Ciclosporina, tacrolimus, rapamicina, sirolimus.
- Determinados glucocorticoides, como budesonida, dexametasona, fluticasona y metilprednisolona como hemos observado en esta revisión.
- Digoxina: Cardiotónico usado como agente antiarrítmico.
- Otros: Cilostazol, disopiramida, carbamacepina, buspirona, alfentanilo, alprazolam, brotizolam, midazolam intravenoso, rifabutin, ebastina, repaglinida, fentanilo, halofantrina, reboxetina, loperamida. En estos casos no está establecida la importancia del aumento de la concentración y la relevancia clínica de estos cambios durante la coadministración con itraconazol.

El uso concomitante de fluconazol con otros fármacos puede producir incrementos en los niveles séricos de los siguientes fármacos¹⁴ (Tabla VIII):

GRUPO FARMACOLÓGICO	PRINCIPIO ACTIVO
Analgésicos opioides	Alfentanilo
Anticoagulantes	Warfarina
Antihistamínicos	Astemizol, terfenadina
Benzodiazepinas	Midazolam, lorazepam, oxacepam, temazepam, lormetazepam

Tabla VIII. Interacciones farmacológicas del fluconazol con otros fármacos¹⁴.

GRUPO FARMACOLÓGICO	PRINCIPIO ACTIVO
Inmunosupresores	Ciclosporina, tacrolimus
Procinéticos	Cisaprida
Antiepilépticos	Fenitoína
Diuréticos	Hidroclorotiazida
Antibióticos	Rifabutina, rifampicina
Antidiabéticos orales	Sulfanilureas
Estimulantes del sistema nervioso	Teofilina
Antirretrovirales	Zidovudina

Tabla VIII. Continuación I. Interacciones farmacológicas del fluconazol con otros fármacos¹⁴.

Debido a que la absorción del tioconazol es mínima tras su aplicación tópica, no se han comunicado interacciones del fármaco con otros medicamentos¹⁵.

5. Discusión

En este trabajo nos hemos planteado las siguientes preguntas de estudio por su importancia en la clínica podológica, la primera de estas preguntas consiste en conocer las reacciones adversas que pueden producirse tras el tratamiento con los antimicóticos azólicos y la segunda se centra en conocer las posibles interacciones de estos antimicóticos con otros fármacos. Para ello se ha realizado una revisión bibliográfica en la que hemos encontrado un total de 27 artículos divididos de la siguiente manera, 17 de los artículos comprenden reacciones adversas surgidas tras el uso de antimicóticos azólicos y los otros 10 artículos se centran en las interacciones medicamentosas. Además hemos completado esta revisión con la información recogida en las fichas técnicas de los principios activos estudiados. En este trabajo nos hemos centrado en dos principios activos utilizados de manera oral, el itraconazol y el fluconazol, y en el antifúngico azólico de uso tópico tioconazol por su importancia en podología.

De los 17 artículos que estudian las reacciones adversas, 10 de ellos describen aquellas reacciones surgidas tras los tratamientos para micosis podológicas con antimicóticos azólicos. Cinco de los artículos estudian las reacciones adversas surgidas en el tratamiento de otras patologías y 2 de los artículos estudian aquellas reacciones que aparecieron en situaciones especiales tales como el embarazo.

Las reacciones adversas a nivel podológico de los antimicóticos azólicos revisados se han dado en:

- Sistema gastrointestinal: Con presencia de náuseas, vómitos y diarrea, dispepsia, dolor y malestar abdominal. Estos síntomas se dieron en el 48,83% del total de afectados por reacciones adversas.
- Sistema nervioso: Mediante cefaleas, mareos y desórdenes del gusto. Ocurrieron en un 16,27% de la muestra total de afectados.
- Sistema dérmico: Con presencia de erupciones cutáneas, acné y dermatitis de contacto. Ocuparon el 11,62% de todas las reacciones adversas estudiadas.
- Alteraciones pancreáticas: Provocando pancreatitis. Se dieron en el 9,3% de la muestra total de afectados por reacciones adversas.
- Sistema cardiovascular: Presentando arritmias cardíacas.
- Alteraciones hepáticas: Con la aparición de hepatitis.
- Sistema respiratorio: Como por ejemplo la infección respiratoria.
- Alteraciones analíticas: con hiperlipemia, hiperbilirrubinemia e hipertransaminasemia.
- Otras alteraciones encontradas: Presencia de impotencia.

Consultando las fichas técnicas, hemos observado que existen otras reacciones adversas que no hemos analizado en el apartado de tratamientos antimicóticos de patologías podológicas. Para ello, hemos

revisado otros artículos sobre tratamientos no podológicos con antimicóticos azólicos, encontrándonos las siguientes reacciones adversas:

- Presencia de edemas de diversa localización.
- Fotosensibilidad.
- Angioedema, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y dermatitis exfoliativa.

También hemos analizado 2 artículos que estudian aquellas reacciones diferidas en el tiempo, o de tipo D, como es el caso de aquellas reacciones ocurridas durante el embarazo. Así hemos resaltado que el fluconazol en este caso puede producir efectos teratogénicos en el feto.

Una vez analizadas las principales reacciones adversas, es necesario decir que las más frecuentes en el caso del itraconazol y el fluconazol se producen en el sistema gastrointestinal, nervioso y dérmico, mientras que el tioconazol presenta como reacción adversa más común la irritación local.

Tras realizar esta revisión es importante comentar que, es imprescindible que los profesionales sanitarios, entre los que nos incluimos como podólogos, notifiquen las sospechas de reacciones adversas de los medicamentos a los centros autonómicos de farmacovigilancia. Así pues, se deberán notificar:

- Sospechas de reacciones adversas a medicamentos de reciente comercialización (últimos 5 años).
- Sospechas de reacciones adversas desconocidas o inesperadas, es decir, aquellas que por su naturaleza o gravedad no son coherentes con la información descrita en las fichas técnicas.
- Sospechas de reacciones adversas graves, como aquellas que provocan la muerte o ponen en peligro la vida del paciente, las que provoquen el ingreso hospitalario, las que ocasionan

incapacidad o invalidez y aquellas que provoquen una anomalía congénita o un defecto de nacimiento.

Todas estas sospechas se deben de notificar en el formulario denominado tarjeta amarilla, con información sobre el paciente y el medicamento sospechoso. Así se debe de informar a las autoridades competentes, en el caso de Galicia debe de ser en el centro de farmacovigilancia. La documentación necesaria se encuentra disponible en la página web del Sergas (www.sergas.es).

Las notificaciones servirán para generar señales sobre nuevos riesgos que permitan generar hipótesis de trabajo sobre las que se pueda investigar. Las conclusiones de estas investigaciones serán comunicadas a la Agencia española de medicamentos y productos sanitarios para poder adoptar las medidas oportunas con el objetivo de prevenir estos riesgos. Las medidas tomadas, variarán entre la comunicación de estos riesgos a los profesionales, la modificación de las condiciones de uso autorizadas o conllevarán incluso a la retirada del fármaco del mercado en el caso de que la nueva relación beneficio-riesgo resulte inaceptable.

En cuanto a los 10 artículos revisados sobre interacciones medicamentosas con itraconazol y con fluconazol, hemos visto que en muchas ocasiones la interacción entre el antimicótico y otro fármaco han causado un mayor efecto del segundo, como en los siguientes casos:

- Aumento del efecto hipnótico: Con benzodiazepinas tales como el midazolam y el triazolam.
- Aumento del efecto antihipertensivo: Como en el caso de la co-administración con nefidipino.
- Aumento de la duración anestésica: Con el anestésico local bupivacaína.

En otros casos, hemos visto que las interacciones producían alteraciones en otros sistemas fisiológicos:

- Sistema cardiaco: Aparición de *Torsade de pointes* con la co-administración del antihistamínico terfinadina.
- Sistema gastrointestinal: Presencia de gastritis y ulcera péptica con ibuprofeno y de náuseas con el antimuscarínico fesoterodina.
- Sistema renal: Disminución de la excreción renal con ciclosporina y gentamicina.
- Sistema hormonal: Supresión de ciertas hormonas producidas con la co-administración con ciertos glucocorticoides como la metilprednisolona y budesonida.

Comparando nuestra información con las fichas técnicas observamos que existen más grupos farmacológicos que interactúan con los antimicóticos azólicos como sucede con algunos neoplásicos, bloqueantes de calcio, anticoagulantes y anticonceptivos, entre muchos otros.

Una vez analizadas las principales interacciones, queda de manifiesto la importancia de realizar una buena anamnesis con todos los datos de interés del paciente, como pueden ser las enfermedades previas, alergias y el uso de medicación entre otros. Es necesario comprobar que la medicación del paciente se corresponde con sus enfermedades previas para poder asegurarnos de que tenemos toda la información actualizada sobre ello.

Es decir, como hemos visto en este trabajo, los antimicóticos del grupo de los azoles no están exentos de riesgos para el paciente. Aunque a gran escala son fármacos relativamente seguros, se han dado casos de reacciones adversas e interacciones de gravedad en muchos de ellos y que deben de ser motivo de conocimiento para su posible prevención. Es evidente pues, la necesidad de conocer las posibles reacciones adversas e interacciones medicamentosas que se pueden dar tras el uso clínico de estos antimicóticos azólicos.

Como profesionales de la salud, es necesario dar un uso responsable de los fármacos, lo que conlleva estudiar y conocer los diversos riesgos que puede presentar el paciente con su administración.

Los antimicóticos son fármacos muy utilizados en la clínica, muchos de ellos se administran de forma oral y sus efectos pueden repercutir en la salud general del paciente, como hemos visto anteriormente. Así que, debemos de promover la farmacovigilancia, vigilando, conociendo, minimizando y alertando a otros profesionales sanitarios en la medida de lo posible sobre todas las consecuencias perniciosas que se puedan dar lugar durante el tratamiento con este grupo de fármacos. El hecho de realizar una buena anamnesis para conocer las enfermedades previas del paciente, los tratamientos que toma y alergias entre otros datos y notificar las reacciones adversas mediante la tarjeta amarilla, serán dos buenos mecanismos para controlar estos inconvenientes que pueden surgir en el día a día de la clínica.

6. Conclusión

Las conclusiones obtenidas son:

- 1) Los antimicóticos del grupo de los azoles pueden causar diversas reacciones adversas en diferentes sistemas fisiológicos como el gastrointestinal, el nervioso, el hepático, el cardiaco y el dérmico, entre otros.
- 2) El fluconazol a dosis altas puede producir reacciones adversas diferidas en el tiempo por su efecto teratogénico.
- 3) Los antifúngicos azólicos pueden interaccionar con otros fármacos aumentando el efecto del fármaco co-administrado como en el caso de algunos antihistamínicos, benzodiazepinas, antihipertensivos y anestésicos locales entre otros.
- 4) Es importante conocer la aparición de reacciones adversas e interacciones para prevenirlas y tratarlas en caso de que aparezcan. Para ello es necesario realizar una buena anamnesis y se deben

notificar las reacciones adversas mediante la tarjeta amarilla a las autoridades competentes.

7. Bibliografía

- 1) Havlickova B, Czaika Viktor A, Friedrich M. Epidemiological trends in skin mycoses worldwide. *Mycoses* 2008; 52.
- 2) Zalacaín Vicuña A.J. Infecciones micóticas más frecuentes en el pie. *Revista Española de podología* 2010: 225-229.
- 3) Al Hasan M, Matthew Fitzgerald S, Saoudian M, Krishnaswamy G. Dermatology for the practicing allergist: Tinea pedis and its complications. *Clinical and Molecular Allergy* 2004; 2: 5.
- 4) Grover C, Khurana A. Onychomycosis: Newer insights in pathogenesis and diagnosis (SYMPOSIUM-NAILS-PART II). *Indian Journal of Dermatology* 2012; 78: 263-270.
- 5) Gómez Ortiz S, Gómez Facundo S. Guía farmacológica de utilización en podología. *Néxusmédica editores* 2010; 33-63.
- 6) Alou Cervera L, Vera Maestre J.R, Moreno Úbeda R. Consumo de antifúngicos de uso tópico en España. *Revista española de Quimioterapia* 2001; 14: 340-344.
- 7) Mediavilla A, Flórez J. *Farmacología humana*. 5ª ed: Masson; 2008; 1173-1186.
- 8) Ishinkin Gakkai Zasshi. N. Mechanism of action of anti-fungal drugs. *Japanese Journal of Medical Mycology* 1999; 40:119-123.
- 9) Escobar CM, Zuluaga A. Nuevos antimicóticos y su uso en dermatología. *Medicina cutánea ibero-latino-americana* 2004; 32: 231-242.
- 10) Mellado E, Cuenca-Estrella M, Rodríguez-Tudela JL. Clinical relevance of mechanisms of antifungal drug resistance in filamentous fungi. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 2002; 20: 523-529.

- 11) Moreno González A, Lizasoain Hernández I, Leza Cerro J.A, Moro Sánchez M.A, Portolés Perez A. Farmacología: Básica y Clínica. 18ª ed. Madrid: Editorial médica Panamericana 2008; 872-957.
- 12) Laporte J.R, Tognoni G. Principios de epidemiología del medicamento. 2ª ed: Masson-Salvat 1993; 95-102.
- 13) Ficha técnica de itraconazol 100 mg. Nombre comercial CANADIOL. <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=59371&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>
- 14) Ficha técnica de fluconazol 50, 100, 150 y 200 mg. Nombre comercial ACANDIX. <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=64624&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>
- 15) Ficha técnica de tioconazol. Nombre comercial ABAMED 28%. <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=67470&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>
- 16) Hay RJ, Clayton YM, Moore MK, Midgely G. Itraconazole in the management of chronic dermatophytosis. Journal of the American Academy of Dermatology 1990; 23: 561-564.
- 17) Del Aguila R, Gei FM, Robles M, Perera-Ramírez A, Male O. Once-weekly oral doses of fluconazole 150 mg in the treatment of tinea pedis. Clinical and Experimental Dermatology 1992; 17: 402-406.
- 18) Nozickova M, Koudelkova V, Kulikova Z, Malina L, Urbanowski S, Silny W. A comparison of the efficacy of oral fluconazole, 150 mg/week versus 50 mg/day, in the treatment of tinea corporis, tinea cruris, tinea pedis, and cutaneous candidosis. International Journal of Dermatology 1998; 37: 703-705.
- 19) Castro LG, Belda Júnior W, Cucé LC, Sampaio SA, Stevens DA. Successful treatment of sporotrichosis with oral fluconazole: a report of three cases. British Journal of Dermatology 1993; 128: 352-356.

- 20) Gupta AK, Gregurek-Novak T. Efficacy of itraconazole, terbinafine, fluconazole, griseofulvin and ketoconazole in the treatment of *Scopulariopsis brevicaulis* causing onychomycosis of the toes. *Dermatology* 2001; 202: 235-238.
- 21) Okamoto J, Fukunami M, Kioka Hidetaka. Frequent premature ventricular contractions induced by itraconazole. *Circulation Journal* 2007; 71: 1323-1325.
- 22) Tuccori M, Bresci F, Guidi B, Blandizzi C, Del Tacca M, Di Paolo M. Fatal hepatitis after long-term pulse itraconazole treatment for onychomycosis. *The Annals of Pharmacotherapy* 2008; 42: 1112-1117.
- 23) Passier.J.M.L, van Puijenbroek E.P, Jonkers G.J.P.M, van Grootheest A.C. Pancreatitis associated with the use of itraconazole. *The Journal of Medicine* 2010; 68.
- 24) Piletta P, Pasche-Koo F, Saurat JH. Contact dermatitis from tioconazole mimicking "one hand two feet syndrome". *Contact Dermatitis* 1993; 28: 308.
- 25) Gibson G, Buckley A, Murphy GM. Allergic contact dermatitis from tioconazole without cross-sensitivity to other imidazoles. *Contact Dermatitis* 1994; 30: 308.
- 26) Rosen T. Debilitating edema associated with itraconazole therapy. *Archives of Dermatological Research* 1994; 130: 260-261.
- 27) Alvarez-Fernández JG, Castaño-Suárez E, Cornejo-Navarro P, de la Fuente EG, Ortiz de Frutos FJ, Iglesias-Diez L. Photosensitivity induced by oral itraconazole. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2000; 14: 501-503.
- 28) Castellsague J, García-Rodríguez LA, Duque A, Pérez S. Risk of serious skin disorders among users of oral antifungals: a population-based study. *BMC dermatology* 2002; 2: 14.
- 29) Karadi RL, Gow D, Kellett M, Denning DW, O'Driscoll RB. Itraconazole associated quadriparesis and edema: a case report. *Journal of Medical Case Reports* 2011; 5:140.

- 30) Nakai N, Kato N. Fixed drug eruption caused by fluconazole: a case report and mini-review of the literature. *Allergology International* 2013; 62: 139-141.
- 31) Pursley TJ, Blomquist IK, Abraham J, Andersen HF, Bartley JA. Fluconazole-induced congenital anomalies in three infants. *Clinical Infectious Diseases* 1996; 22: 336-340.
- 32) King Coleman T, Rogers D, Cleary D, Stanley W, Chapman. Antifungal therapy during pregnancy. *Clinical Infectious Diseases* 1998; 27: 1151-1160.
- 33) Pohjola-Sintonen S, Viitasalo M, Toivonen L, Neuvonen P. Torsade de pointes after terfenadine- itraconazole interaction. *British Medical Journal* 1993; 306: 186.
- 34) Varhe A, Olkkola KT, Neuvonen PJ. Effect of fluconazole dose on the extent of fluconazole-triazolam interaction. *British Journal of Clinical Pharmacology* 1996; 42: 465-470.
- 35) Oikkola K, Ahonen J, Neuvonen PJ. The effect of the systemic antimycotics, itraconazole and fluconazole, on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous and oral midazolam. *International Anesthesia and Analgesia* 1996; 82: 512-516.
- 36) Kremens B, Brendel E, Bald M, Czyborra P, Michel MC. Loss of blood pressure control on withdrawal of fluconazole during nifedipine therapy. *British Journal of Clinical Pharmacology* 1999; 47: 707-708.
- 37) Palkama VJ, Neuvonen PJ, Olkkola KT. Effect of itraconazole on the pharmacokinetics of bupivacaine enantiomers in healthy volunteers. *British Journal of Anaesthesia* 1999; 83: 659-661.
- 38) Lebrun-Vignes B, Archer VC, Diquet B, Levron JC, Chosidow O, Puech AJ, Warot D. Effect of itraconazole on the pharmacokinetics of prednisolone and methylprednisolone and cortisol secretion in healthy subjects. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2001; 51: 443-450.

- 39) Skov M, Main KM, Sillesen IB, Müller J, Koch C, Lanng S. Iatrogenic adrenal insufficiency as a side-effect of combined treatment of itraconazole and budesonide. *European Respiratory Journal* 2002; 20: 127-133.
- 40) Hynninen VV, Olkkola KT, Leino K, Lundgren S, Neuvonen PJ, Rane A, Valtonen M, Vyyryläinen H, Laine K. Effects of the antifungals voriconazole and fluconazole on the pharmacokinetics of S-(+) - and R-(-)-Ibuprofen. *Antimicrobial agents and Chemotherapy* 2006; 50: 1967-1972.
- 41) Brüggemann RJ, Alffenaar JW, Blijlevens NM, Billaud EM, Kosterink JG, Verweij PE, Burger DM. Clinical relevance of the pharmacokinetic interactions of azole antifungal drugs with other coadministered agents. *Clinical Infectious Diseases* 2009; 48: 1441-1458.
- 42) Malhotra B, Dickins M, Alvey C, Jumadilova Z, Li X, Duczynski G, Gandelman K. Effects of the moderate CYP3A4 inhibitor, fluconazole, on the pharmacokinetics of fesoterodine in healthy subjects. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2011; 72: 263-269.

8. Agradecimientos

Le doy las gracias a la Dra. Lucía Núñez Fernández por haberme ayudado en la tutorización de esta revisión bibliográfica. Sin su ayuda, no hubiese sido posible.