

Interacción de fluconazol sistémico con anticoagulantes directos orales: ¿existe mayor riesgo de sangrado?

Interaction of systemic fluconazole with oral direct anticoagulants: is there an increased risk of bleeding?

Picón-Jaimes, Yelson Alejandro ^{1,a*}, Soto-Naranjo, Juan Sebastián ^{2,b}, Mena-Falla, Héctor Fabio ^{2,b}, Rincón-Lozano, Zaira Yamile ^{3,b}, Estupiñán-Zaldua, Johana Andrea ^{4,b}

¹ Fac Ciències Salut Blanquerna, Univ Ramon Llul, Barcelona, España

² Departamento de Medicina, Universidad Santiago de Cali, Cali, Colombia

³ Departamento de Medicina, Universidad Cooperativa de Colombia, Villavicencio, Colombia

⁴ Departamento de Medicina, Universidad Juan N Corpas, Bogotá, Colombia

^a MD, Esp, MSc, PhD(c)

^b MD

Información del artículo

Citar como: Picón-Jaimes YA, Soto-Naranjo JS, Mena-Falla HF, Rincón-Lozano ZY, Estupiñán-Zaldua JA. Interacción de fluconazol sistémico con anticoagulantes directos orales: ¿existe mayor riesgo de sangrado?. *Health Care & Global Health*.2023;7(1):23-24.

DOI: 10.22258/hgh.2023.71.144

Autor corresponsal

Yelson Alejandro Picón Jaimes.
Dirección: Los Condes, Santiago de Chile, Chile.
Correo electrónico: colmedsurg.center@gmail.com
Teléfono: +56 9 4899 1158

Historial del artículo

Recibido: 28/12/2022
Aprobado: 08/05/2023
En línea: 25/06/2023

Financiamiento

Ninguna.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Sr. Editor

Los anticoagulantes directos orales (ACDO) son un grupo farmacológico que revolucionó la forma de abordar el riesgo cardiovascular en pacientes con comorbilidades cardiometabólicas (1). Evidencia sugiere que generan una reducción del riesgo de tromboembolismo y mortalidad por todas las causas hasta un 32% (HR 0,68; IC 95%: 0,54 – 0,87, $p < 0,01$) y 69% (HR 0,31; IC 95%: 0,19 – 0,53, $p < 0,001$), respectivamente (1). Sin embargo, debido a su mecanismo de acción, interacción con otros fármacos o riesgo por condiciones asociadas, puede existir sangrado como efecto adverso, representando una amenaza para la supervivencia y calidad de vida del paciente (2). El registro GARFIELD-AF (2), determinó que, aunque el riesgo de sangrado con ACDO es menor en comparación a los antagonistas de la vitamina K, el sangrado menor, sangrado no mayor clínicamente relevante y, el sangrado mayor, incrementan el riesgo de muerte en un 53%, 159% y 724%, comparado al no sangrado(2), siendo el sistema nervioso central la localización más frecuentemente afectada. Estos datos ayudan a reevaluar las situaciones donde se pueden o deben utilizar estos fármacos. El fluconazol, un antimicótico de uso común, sobre todo en adultos mayores con comorbilidades e inmunosuprimidos, ha sido reportado como potencial alterador del mecanismo de acción de los ACDO al usarse concomitantemente, en cuanto al sangrado (3). Pero, ¿qué dice la evidencia específicamente?

Muy recientemente, fueron publicados los resultados del estudio de Holt *et al* (4), basados en el registro nacional de salud Danés, donde incluyeron a casi 90 000 pacientes con fibrilación auricular quienes recibían ACDO, para evaluar la interacción entre apixaban (n=32 340; 36%), rivaroxaban (n=32 409; 36%), y dabigatran (n=24 940; 28%), con fluconazol sistémico o azoles tópicos. En promedio, todos los pacientes fueron mayores de 70 años. Los autores evidenciaron que aquellos pacientes que usaban apixaban y se les administró fluconazol sistémico, tuvieron una probabilidad de 3,65 veces de desarrollar sangrado (IC 95%: 1,4 – 10,6) en comparación a no usarlo. Este efecto no se evidenció en rivaroxabán (OR 0,9; IC 95%: 0,2 – 3,0) y dabigatran (OR 1,7; IC 95%: 0,5 – 5,6). Pero, cabe resaltar que no existió asociación entre sangrado y el uso de ACDO con azoles tópicos ($p > 0,05$) (4). De esta forma, se concluyó que, de los ACDO, solo apixaban se asoció con un incremento en la probabilidad de sangrado al usar fluconazol sistémico.



Cid *et al* ⁽³⁾ también evaluaron recientemente esta interacción farmacológica en 216 pacientes (n=108 con ACDO + fluconazol vs. n=108 con ACDO solamente), encontrando que aquellos con los dos esquemas en simultáneo tuvieron mayor sangrado a 30 días (n=35/108; 32% vs. n=21/108; 19%). Pero, luego de ajustar por variables confusoras (valores de hemoglobina y uso de carvedilol), se perdió la asociación (OR 1,71; IC 95%: 0,85 – 3,4) ⁽³⁾. Sin embargo, existe una tendencia clara hacia el incremento de la probabilidad del sangrado. De forma general, desde hace aproximadamente dos décadas se ha descrito la interacción entre los azoles y ciertos fármacos ⁽⁵⁾. En un estudio de cohorte retrospectivo, Yu *et al* ⁽⁶⁾ revisaron 4185 admisiones donde los pacientes habían recibido algún medicamento de tipo azol, determinando que el 70,3% (n=2941) experimentaron algún tipo de reacción adversa relacionada a este grupo de medicamentos, siendo el 92,3% de los casos relacionados a fluconazol. Dentro de los fármacos descritos, con los cuales se presentó la interacción, los más frecuentes fueron prednisona (25,3%), midazolam (17,5%), Warfarina (14,7%), metilprednisolona (14,1%), ciclosporina (10,7%), nifedipino (10,1%), entre

otros ⁽⁵⁾. Entonces, se determinó el potencial de interacción de terapia antimicótica sistémica con fluconazol, con un gran número de medicamentos, por lo cual tales esquemas debían evitarse o monitorizarse con cuidado ^(5,6).

Aunque en la actualidad no exista evidencia del más alto nivel ni detallada sobre este tipo de interacciones, probablemente se deba a las diferencias genéticas y epigenéticas de la población donde se utilice. Tampoco existe mucha literatura relacionada a la descripción precisa de los mecanismos celulares o moleculares asociados a este tipo de interacciones; solamente la evidencia clínica. Pero, teniendo en cuenta la relevancia de la terapia antimicótica en poblaciones vulnerables que cursan con estados de inmunosupresión, como por ejemplo los adultos mayores o personas positivas para el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), es imperativo ejecutar estudios traslacionales que permitan conocer a fondo la ecología genética de las poblaciones donde se han encontrado con mayor frecuencia estas interacciones ⁽⁷⁾, así como el diseño de una ficha específica que facilite el registro y la recolección de estos datos para futuras investigaciones.

Referencias bibliográficas

1. Takahashi M, Okawa K, Morimoto T, et al. Impact of direct oral anticoagulant use on mortality in very old patients with non-valvular atrial fibrillation. *Age Ageing*. 2022; 51(7):afac146. doi: 10.1093/ageing/afac146.
2. Bassand JP, Virdone S, Badoz M, et al. Bleeding and related mortality with NOACs and VKAs in newly diagnosed atrial fibrillation: results from the GARFIELD-AF registry. *Blood Adv*. 2021; 5(4):1081-1091. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003560.
3. Cid A, Smetana ME, Hebert C, Coe K, Smith JM. Impact of concomitant fluconazole on direct oral anticoagulant bleeding risk. *Pharmacotherapy*. 2022; 42(12):880-889. doi: 10.1002/phar.2738
4. Holt A, Strange JE, Rasmussen PV, et al. Bleeding Risk Following Systemic Fluconazole or Topical Azoles in Patients with Atrial Fibrillation on Apixaban, Rivaroxaban, or Dabigatran. *Am J Med*. 2022; 135(5):595-602.e5.
5. Yu DT, Peterson JF, Seger DL, Gerth WC, Bates DW. Frequency of potential azole drug-drug interactions and consequences of potential fluconazole drug interactions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2005; 14(11):755-67. doi: 10.1002/pds.1073.
6. Govindarajan A, Bistas KG, Ingold CJ, et al. Fluconazole. [Updated 2022 Jun 21]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537158/>
7. Lozada-Martinez ID, Suarez-Causado A, Solana-Tinoco JB. Ethnicity, genetic variants, risk factors and cholelithiasis: The need for eco-epidemiological studies and genomic analysis in Latin American surgery. *Int J Surg*. 2022; 99:106589. Disponible en: doi: 10.1016/j.ijssu.2022.106589.