



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

Estudio Observacional Retrospectivo sobre Interacciones Farmacológicas en la Fase Post-Trasplante en Pacientes sometidos a Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos

Dña. María Sáez Garrido

2021

*“Nada en la vida debe ser temido,
solamente comprendido.
Ahora es el momento de comprender más,
para temer menos”.*

Marie Curie

**ESTUDIO OBSERVACIONAL RETROSPECTIVO SOBRE
INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS EN LA FASE
POST-TRASPLANTE EN PACIENTES SOMETIDOS A
TRASPLANTE DE PROGENITORES
HEMATOPOYÉTICOS**

Memoria presentada por María Sáez Garrido, para optar
al grado de Doctora en Farmacia

Fdo: María Sáez Garrido

Vº Bº
La directora

Vº Bº
El director

María Santísimo
Sacramento Díaz Carrasco

Alberto Espuny Miró

A mi madre

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi más profundo y sincero agradecimiento a todas las personas que han contribuido de alguna forma a la realización de este proyecto.

En primer lugar, a mis directores de tesis:

M^a Sacra, por brindarme la oportunidad de realizar este trabajo, por su apoyo incondicional, su dedicación incansable y su paciencia infinita. Gracias por tu contagiosa motivación, por tus ganas, por tu pasión por la profesión y por inculcarme la importancia de aprender y mejorar cada día. Gracias por todo lo que me has enseñado desde el inicio de mi residencia y por lo que sigo aprendiendo de ti. Ha sido un honor poder trabajar contigo.

Alberto, por el apoyo y la confianza, la orientación, el seguimiento y la supervisión continua de este trabajo.

A Agustina, mi coR, pero sobre todo mi amiga, confidente y compañera infatigable de aventuras y proyectos desde que empezamos la residencia y hasta el día de hoy. No tengo palabras para agradecerte todo lo que has hecho por mí. Gracias apoyar cualquier idea que tuviera y por ayudarme a alcanzar cualquier objetivo que me propusiera.

A Guadalupe Ruíz Merino por su ayuda en la revisión estadística de este estudio.

Al Servicio de Farmacia del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, donde me he formado como especialista. A todos y cada uno del personal que forma esta gran familia, sobre todo a los residentes, que siempre se han interesado por la evolución de este proyecto, en especial a Ana, José Ángel y Marta, por su gran apoyo y por aguantar mis monólogos en los momentos de agobio, por entenderme como lo hacéis. A Aina y Miguel, por enseñarme el mundo de la Farmacia Hospitalaria, por orientar mi carrera profesional y por sus valiosos consejos.

Al Servicio de Farmacia del Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, donde me he estrenado como farmacéutica adjunta, por el apoyo mostrado y la disposición a ayudarme siempre que lo he necesitado.

A mi familia. A mi madre, porque gracias a ella he llegado a convertirme en la persona que soy hoy. Nunca podré compensarle todo el esfuerzo y sacrificio que ha hecho para que cumpliera todos mis sueños y objetivos. Gracias por escucharme siempre y apoyarme incondicionalmente. No hi ha una altra com tu, et vull molt.

A Pablo, por ser mi máximo apoyo, por sacrificar el tiempo para nosotros y dárselo a este proyecto, por soportar la montaña rusa de sentimientos que he tenido en todo este proceso, por saber escuchar, por su ayuda, sus consejos y su paciencia infinita, por aportar siempre la calma que a mi me falta. Gracias por ser refugio y hogar.

ÍNDICE

Índice de tablas	26
Índice de figuras	28
ABREVIATURAS.....	29
PUBLICACIONES Y COMUNICACIONES	33
1. INTRODUCCIÓN	37
1.1. Justificación del estudio	39
1.2. Hipótesis de trabajo	39
1.3. Objetivos	39
1.3.1. Objetivos principales.....	39
1.3.2. Objetivos secundarios	39
2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	41
2.1. El trasplante de progenitores hematopoyéticos.....	43
2.1.1. Tipos de trasplante según las diferencias inmunológicas entre donante y receptor	43
2.1.1.1. Autólogo.....	43
2.1.1.2. Alogénico.....	43
2.1.1.3. Singénico	44
2.1.2. Fuentes de progenitores hematopoyéticos	44
2.1.2.1. Médula ósea.....	44
2.1.2.2. Sangre periférica	44
2.1.2.3. Cordón umbilical	45
2.1.3. Regímenes de acondicionamiento para el trasplante de progenitores hematopoyéticos.....	45
2.1.3.1. Mieloablativo	45
2.1.3.2. No mieloablativo	46
2.1.3.3. Intensidad reducida.....	46
2.1.4. Indicaciones del TPH	46
2.1.5. Complicaciones después del trasplante de progenitores hematopoyéticos	47
2.1.5.1. Complicaciones hematológicas	47
2.1.5.2. Mucositis	48
2.1.5.3. Diarrea.....	48
2.1.5.4. Complicaciones hepáticas	48
2.1.5.5. Complicaciones renales.....	49
2.1.5.6. Complicaciones pulmonares	49
2.1.5.7. Infecciones	49

2.1.5.8. Enfermedad injerto contra receptor	49
2.1.5.9. Morbilidad neuropsiquiátrica.....	50
2.2. Interacciones farmacológicas.....	50
2.2.1. Definición de interacción farmacológica.....	50
2.2.2. Clasificación de las interacciones farmacológicas.....	50
2.2.2.1. Interacciones farmacéuticas	50
2.2.2.2. Interacciones farmacodinámicas	51
2.2.2.2.1. Interacciones farmacodinámicas agonistas	51
2.2.2.2.2. Interacciones farmacodinámicas antagonistas.....	52
2.2.2.3. Interacciones farmacocinéticas.....	53
2.2.2.3.1. Absorción	53
2.2.2.3.2. Distribución	55
2.2.2.3.3. Metabolismo	56
2.2.2.3.4. Excreción	64
2.3. Estudios de IF en pacientes hematológicos y pacientes sometidos a TPH	65
2.3.1. Epidemiología de las IF en el TPH.....	65
2.3.2. Epidemiología de IF en pacientes hematológicos	68
2.3.3. Estudios de IF entre fármacos concretos en pacientes sometidos a TPH.....	69
2.3.3.1. IF entre antifúngicos azólicos e inhibidores de la calcineurina.....	69
2.3.3.2. IF entre antifúngicos azólicos y sirólimus.....	73
2.3.3.3. IF entre antifúngicos azólicos y otros fármacos	75
2.3.3.4. IF entre inhibidores de la calcineurina y otros fármacos	76
2.3.3.5 IF entre busulfán y otros fármacos	79
2.3.3.6. IF entre otros fármacos	81
2.4. Probabilidad de las interacciones farmacológicas	81
2.4.1. Concepto de probabilidad de interacción farmacológica	82
2.4.1.1. Algoritmo de Naranjo.....	82
2.4.1.2. Escala de Probabilidades de Interacciones Farmacológicas o algoritmo de Horn	83
2.5. Relevancia clínica de la interacción farmacológica	85
2.6. Principales bases de datos de interacciones farmacológicas.....	86
2.7. Actitud ante las interacciones farmacológicas.....	87
3. METODOLOGÍA.....	89
3.1. Diseño.....	91

3.2. Población de estudio	91
3.2.1. Criterios de inclusión	91
3.2.2. Criterios de exclusión	91
3.3. Periodo de estudio	91
3.4. Variables del estudio	91
3.4.1. Variables de caracterización del paciente	91
3.4.2. Variables de caracterización de la enfermedad	92
3.4.3. Variables relacionadas con el tratamiento	92
3.4.4. Variables de resultado	93
3.5. Fuentes de datos	93
3.6. Procedimiento	95
3.7. Análisis estadístico	95
3.7.1. Análisis descriptivo	95
3.7.2. Análisis epidemiológico	96
3.7.2.1. Base de datos Micromedex®	96
3.7.2.2. Base de datos Lexicomp®	96
3.7.3. Estadística inferencial. Análisis de los factores de riesgo	96
3.8. Simulación y análisis de IF obtenidas con las alternativas propuestas	98
3.9. Aspectos éticos y protección de datos	98
3.10. Confidencialidad de los datos	98
4. RESULTADOS	101
4.1. Análisis descriptivo de las características de la población de estudio	103
4.2. Análisis descriptivo de las características de la enfermedad	105
4.3. Análisis descriptivo de las características del trasplante de progenitores hematopoyéticos realizado	109
4.4. Tiempo hasta el injerto. Días de tratamiento incorporados al análisis de IF	113
4.5. Análisis descriptivo de los fármacos utilizados en la fase post-trasplante de progenitores hematopoyéticos	113
4.6. Análisis descriptivo de las interacciones potenciales detectadas	116
4.6.1. Base de datos Micromedex®	116
4.6.2. Base de datos Lexicomp®	127
4.7. Análisis epidemiológico de las interacciones potenciales detectadas	136
4.7.1. Base de datos Micromedex®	136
4.7.2. Base de datos Lexicomp®	136
4.8. Estadística inferencial. Análisis de los factores de riesgo	136

4.8.1	Análisis de las variables dependientes categóricas (presencia/ausencia IF)	136
4.8.2.	Análisis univariante de las variables dependientes numéricas: nº IF	139
4.8.2.1.	Número de IF totales según Micromedex®	139
4.8.2.2.	Número de IF totales según Lexicomp®	141
4.8.3.	Análisis multivariante de las variables dependientes numéricas	144
5.8.3.1.	Número de IF totales según Micromedex®	144
4.8.3.2.	Número de IF totales según Lexicomp®	145
4.8.4.	Alternativas identificadas con menor riesgo de IF relevantes y resultados de la simulación en base a estas opciones	145
4.8.4.1.	Alternativas propuestas para reducir el riesgo de IF relevantes.....	145
4.8.4.2.	Comparación de los resultados en base a las alternativas propuestas	146
4.8.4.2.1.	Base de datos Micromedex®	146
4.8.4.2.2.	Base de datos Lexicomp®	148
5.	DISCUSIÓN.....	153
5.1.	Población y escenario clínico del estudio.....	155
5.2.	Relación entre fármacos prescritos y la presencia de IF.....	156
5.3.	Mecanismo de las IF detectadas	158
5.4.	Prevalencia y frecuencia de IF potenciales en los pacientes del estudio.....	158
5.4.1.	Prevalencia y frecuencia de IF totales.....	158
5.4.2.	Prevalencia y frecuencia de IF por niveles de riesgo o severidad.....	159
5.5.	Factores de riesgo relacionados con la presencia y con el número de IF.....	160
5.6.	Descripción de las interacciones farmacológicas contraindicadas o de nivel de riesgo X y las graves o de nivel de riesgo D más frecuentes. Propuesta de alternativas o estrategias de reducción de riesgo.	161
5.6.1.	Interacciones que prolongan el intervalo QT.....	161
	Antifúngicos azólicos.....	161
	Antifúngicos azólicos – inhibidores de la calcineurina.....	162
	Antifúngicos azólicos – ondansetrón	163
	Antifúngicos azólicos – clorpromazina.....	165
	Antifúngicos azólicos – haloperidol.....	165
	Antifúngicos azólicos – antidepresivos (amitriptilina, escitalopram, trazodona, quetiapina)	166
	Antifúngicos azólicos – salmeterol.....	166
	Antifúngicos azólicos – solifenacina.....	167
	Ondansetrón	167

Ondansetrón – tacrólímus.....	167
Ondansetrón – clorpromazina	167
Ondansetrón – amitriptilina.....	168
Otras combinaciones que incrementan el riesgo de prolongación QT.....	168
Clorpromazina – tacrólímus	168
5.6.2. Interacciones que aumentan el riesgo de reacciones extrapiramidales y síndrome neuroléptico maligno	168
Metoclopramida.....	168
Metoclopramida – clorpromazina.....	169
Metoclopramida – ISRS (sertralina, escitalopram), IRSN (duloxetina, venlafaxina) y ADTC (amitriptilina).....	169
Metoclopramida – antipsicóticos (haloperidol, olanzapina, risperidona, sulpirida, levomepromazina)	170
5.6.3. Interacciones que aumentan el riesgo de síndrome serotoninérgico	170
Linezolid – amitriptilina.....	170
Linezolid – fentanilo	171
Ondansetrón – opioides (morfina, codeína, fentanilo).....	172
Ondansetrón – mirtazapina	172
5.6.4. Interacciones que aumentan el riesgo de sangrado, agranulocitosis o pancitopenia	172
Metamizol – enoxaparina.....	172
Metamizol – ketorolaco	173
Metamizol – inmunosupresores (tacrólímus, ciclofosfamida, metotrexato)	173
Enoxaparina – defibrotide.....	174
Enoxaparina – pentosano polisulfato sódico	174
5.6.5. Interacciones que aumentan el riesgo de depresión del SNC.....	174
Opioides	174
Opioides – benzodiazepinas.....	175
Opioides – metoclopramida.....	175
Opioides – dexclorfeniramina	175
Codeína – morfina	175
Opioides – clorpromazina	176
Morfina – mirtazapina.....	176
Metoclopramida – benzodiazepinas	176
Escopolamina butilbromuro – lorazepam	176

5.6.6. Interacciones que potencian el efecto hipertensivo.....	177
Linezolid – metoclopramida	177
Linezolid – dopamina	177
5.6.7. Interacciones que potencian el efecto hipotensivo	177
Doxazosina – silodosina y tamsulosina	177
5.6.8. Interacciones que pueden potenciar el riesgo de nefrotoxicidad	178
Foscarnet – tacrólimus, aciclovir.....	178
Metamizol – furosemida	178
Amikacina – furosemida.....	179
Amikacina – vancomicina	179
5.6.9. Otras interacciones que pueden aumentar o disminuir las concentraciones séricas del fármaco concomitante	179
Omeprazol – tacrólimus	179
Omeprazol – micofenolato de mofetilo	180
Metoclopramida – tacrólimus.....	180
Metoclopramida – insulina regular	181
Dexametasona – codeína/fentanilo.....	181
Fluconazol – codeína/fentanilo.....	182
Fluconazol – atorvastatina	182
Fluconazol – fosaprepitant.....	183
Fluconazol – diazepam	183
Metotrexato – furosemida	183
5.6.10. Interacciones que pueden aumentar el efecto anticolinérgico	184
Tiotropio/ipratropio – dexclorfeniramina.....	184
Tiotropio – amitriptilina	185
5.7. Comparación de las IF potenciales detectadas y las generadas en la simulación con las alternativas sugeridas	185
5.8. Puntos fuertes y limitaciones del estudio	186
6. CONCLUSIONES	189
7. RESUMEN	193
8. ABSTRACT	197
9. BIBLIOGRAFÍA	201
10. ANEXOS	221
ANEXO I. Descripción de los esquemas de tratamiento previos.....	223

ANEXO II. Resto de fármacos prescritos, número de pacientes a los que se les prescribió, porcentaje respecto al total de fármacos prescritos totales y grupo terapéutico al que pertenecen.	241
ANEXO III. Interacciones entre fármacos para la profilaxis de la EICR y fármacos de soporte, según la base de datos Micromedex®	249
ANEXO IV. Interacciones entre fármacos de soporte, según la base de datos Micromedex®	250
ANEXO V. Interacciones entre fármacos de la profilaxis de la EICR y resto de fármacos, según la base de datos Micromedex®	250
ANEXO VI. Interacciones entre fármacos de soporte y el resto de fármacos, según la base de datos Micromedex®	255
ANEXO VII. Interacciones entre el resto de fármacos, según la base de datos Micromedex®	272
ANEXO VIII. Interacciones farmacológicas totales según la base de datos Micromedex® ...	293
ANEXO IX. Interacciones farmacológicas entre fármacos para la profilaxis de la EICR, según la base de datos Lexicomp®	335
ANEXO X. Interacciones farmacológicas entre fármacos para la profilaxis de la EICR y fármacos de soporte, según la base de datos Lexicomp®	335
ANEXO XI. Interacciones farmacológicas entre fármacos para la profilaxis de la EICR y el resto de fármacos, según la base de datos Lexicomp®	336
ANEXO XII. Interacciones farmacológicas entre fármacos de soporte y el resto de fármacos, según la base de datos Lexicomp®	338
ANEXO XIII. Interacciones farmacológicas entre el resto de fármacos, según la base de datos Lexicomp®	342
ANEXO XIV. Interacciones farmacológicas totales según la base de datos Lexicomp®	352

Índice de tablas

Tabla 1. Principales indicaciones del TPH y tipo de trasplante más indicado en cada situación.	47
Tabla 2. Fármacos que pueden causar síndrome neuroléptico maligno.....	51
Tabla 3. Fármacos que pueden desencadenar síndrome serotoninérgico.....	52
Tabla 4. Clasificación de las reacciones metabólicas.....	56
Tabla 5. Fármacos sustratos, inductores o inhibidores de las principales isoenzimas del citocromo P450 ²¹	60
Tabla 6. Fármacos con fracción de absorción <0,5 por primer paso.	61
Tabla 7. Algoritmo de Naranjo.....	83
Tabla 8. Algoritmo de Horn.....	84
Tabla 9. Escala ECOG de <i>performance status</i>	92
Tabla 10. Valores analíticos, rango de normalidad.....	92
Tabla 11. Niveles de riesgo definidos en Lexicomp®.	93
Tabla 12. Niveles de severidad definidos en Lexicomp®.	94
Tabla 13. Niveles de severidad definidos en Micromedex®.	94
Tabla 14. Niveles de evidencia definidos en Lexicomp®.....	94
Tabla 15. Niveles de evidencia definidos en Micromedex®.....	94
Tabla 16. Pruebas estadísticas utilizadas.....	98
Tabla 17. Variables de caracterización del paciente.....	103
Tabla 18. Comorbilidades de los pacientes.	104
Tabla 19. Variables de caracterización de la enfermedad.....	106
Tabla 20. Esquemas de tratamiento que recibieron los pacientes, en las líneas previas al trasplante de progenitores hematopoyéticos, según patología.....	108
Tabla 21. Pruebas analíticas antes del acondicionamiento y después de la infusión de los progenitores hematopoyéticos.....	108
Tabla 22. Variables relacionadas con el trasplante de progenitores hematopoyéticos.....	109
Tabla 23. Acondicionamientos recibidos por los pacientes para el trasplante de progenitores hematopoyéticos.....	111
Tabla 24. Distribución de pacientes según el número de fármacos prescritos (totales, de soporte, de profilaxis para EICR y del resto de fármacos).	113
Tabla 25. Fármacos de soporte, número de pacientes a los que se les prescribió, porcentaje respecto al total de fármacos de soporte prescritos y grupo terapéutico al que pertenecen.	114
Tabla 26. Fármacos para la profilaxis del EICR, número de pacientes a los que se les prescribió, porcentaje respecto al total de fármacos de este grupo prescritos y el grupo terapéutico al que pertenecen.	115
Tabla 27. Los 24 fármacos más frecuentes del resto de fármacos prescritos, número de pacientes a los que se les prescribió, porcentaje respecto al total de fármacos del grupo y el grupo terapéutico al que pertenecen.	116
Tabla 28. Distribución de las interacciones según el tipo de fármacos utilizados (de soporte, para la profilaxis del EICR y el resto de fármacos) en la base de datos Micromedex®.....	118
Tabla 29. Distribución de las interacciones de los pacientes sometidos a TPH alogénico, según el tipo de fármacos utilizados (de soporte, para la profilaxis del EICR y el resto de fármacos) en la base de datos Micromedex®.	119

Tabla 30. Mediana de duración de las IF contraindicadas (días).....	120
Tabla 31. Mediana de duración de las IF graves de mayor duración según Micromedex® (días).	121
Tabla 32. IF contraindicadas según la base de datos Micromedex®.	124
Tabla 33. IF graves más frecuentes según la base de datos Micromedex®.....	126
Tabla 34. Distribución de las IF según el tipo de fármaco (para la profilaxis del EICR, de soporte o resto de fármacos), en Lexicomp®.	128
Tabla 35. Distribución de las IF de los pacientes sometidos a TPH alogénicos, según el tipo de fármaco (para la profilaxis del EICR, de soporte o resto de fármacos), en Lexicomp®.	129
Tabla 36. Mediana de duración de las IF de riesgo X según Lexicomp® (días).	130
Tabla 37. Mediana de duración de las IF de nivel de riesgo D de mayor duración según Lexicomp® (días).....	131
Tabla 38. IF de nivel de riesgo X según Lexicomp®.....	133
Tabla 39. IF de nivel de riesgo D más frecuentes según Lexicomp®.....	135
Tabla 40. Resultados obtenidos para la variable dependiente categórica presencia o ausencia de IF totales según Lexicomp® en relación con las variables independientes categóricas.	137
Tabla 41. Resultados obtenidos para la variable dependiente categórica presencia o ausencia de IF totales según Lexicomp® en relación con las variables independientes numéricas.	139
Tabla 42. Resultados obtenidos para la variable dependiente numérica nº de IF totales según Micromedex® en relación con las variables independientes categóricas.....	140
Tabla 43. Resultados obtenidos para la variable dependiente numérica nº de IF totales según Micromedex® en relación con las variables independientes numéricas.	141
Tabla 44. Resultados obtenidos para la variable dependiente numérica nº de IF totales según Lexicomp® en relación con las variables independientes categóricas.....	142
Tabla 45. Resultados obtenidos para la variable dependiente numérica nº de IF totales según Lexicomp® en relación con las variables independientes numéricas.	143
Tabla 46. Las IF resultantes de la simulación más frecuentes según la base de datos Micromedex®.	148
Tabla 47. Las IF resultantes de la simulación más frecuentes según la base de datos Lexicomp®.	150
Tabla 48. Resultados obtenidos al comparar las IF potenciales reales frente a las IF obtenidas en la simulación.....	151
Tabla 49. Correlación de Pearson para estudiar la relación entre las variables numéricas.	151

Índice de figuras

Figura 1. Esquema del mecanismo de acción del citocromo P450 ²¹	58
Figura 2. IF desglosadas según nivel de severidad en Micromedex®.	117
Figura 3. IF desglosadas según el mecanismo de acción en Micromedex®.	117
Figura 4. IF desglosadas según el nivel de evidencia disponible en Micromedex®.	118
Figura 5. Distribución de las interacciones según el tipo de fármacos utilizados (de soporte, para la profilaxis del EICR y el resto de fármacos) en la base de datos Micromedex®.	119
Figura 6. Distribución de las interacciones de los pacientes sometidos a TPH alogénico, según el tipo de fármacos utilizados (de soporte, para la profilaxis del EICR y el resto de fármacos) en la base de datos Micromedex®.	120
Figura 7. IF desglosadas según el nivel de riesgo según Lexicomp®.	127
Figura 8. IF desglosadas según el mecanismo de acción en Lexicomp®.	128
Figura 9. IF desglosadas según el nivel de evidencia disponible en Lexicomp®.	128
Figura 10. Distribución de las IF según el tipo de fármaco (para la profilaxis del EICR, de soporte o resto de fármacos) en Lexicomp®.	129
Figura 11. Distribución de las IF de los pacientes sometidos a TPH alogénicos, según el tipo de fármaco (para la profilaxis del EICR, de soporte o resto de fármacos) en Lexicomp®.	130
Figura 12. Diagrama de dispersión de la variable dependiente número de IF totales según Micromedex® frente al valor pronosticado tipificado predicho.	144
Figura 13. Diagrama de dispersión de la variable dependiente número de IF totales según Lexicomp® frente al valor pronosticado tipificado predicho.	145
Figura 14. IF de la simulación desglosadas según nivel de gravedad en Micromedex®.	147
Figura 15. IF de la simulación desglosadas según el mecanismo de acción en Micromedex®.	147
Figura 16. IF de la simulación desglosadas según el nivel de evidencia disponible en Micromedex®.	147
Figura 17. IF de la simulación desglosadas según nivel de riesgo en Lexicomp®.	149
Figura 18. IF de la simulación desglosadas según el mecanismo de acción en Lexicomp®.	149
Figura 19. IF de la simulación desglosadas según el nivel de evidencia disponible en Lexicomp®.	150

ABREVIATURAS

ADN: ácido desoxirribonucleico
AINE: antiinflamatorios no esteroideos
AIR: acondicionamiento de intensidad reducida
ADTC: antidepresivos tricíclicos
ASCO: American Society of Clinical Oncology
ATC: anatómica-terapéutica-química
AUC: área bajo la curva
ATP: adenosín fosfato
CYP: citocromo P450
ECG: electrocardiograma
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group
EICR: enfermedad de injerto contra receptor
EPIF: escala de probabilidades de interacciones farmacológicas
EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Fe: átomo de hierro en el sitio activo
FH: fármaco en forma reducida
FOH: fármaco en forma oxidada
FP: NADPH-citocromoP450-reductasa
GABA: ácido gamma-aminobutírico
G-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos
GOT: transaminasa glutámico oxalacética
GPT: transaminasa glutámico pirúvica
HLA: antígeno leucocitario humano
HMG-coA: 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A
H₂O₂: peróxido de hidrógeno
IBP: inhibidor de la bomba de protones
ICT: irradiación corporal total
IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina
IF: interacción farmacológica
IMAO: inhibidores de la monoaminoxidasa
INR: índice internacional normalizado

IR: intensidad reducida

IRDN: inhibidores de la recaptación de dopamina y noradrenalina

ISRS: inhibidores de la recaptación de serotonina

IV: intravenoso

LO: oxácido

LSD: dietilamida de ácido lisérgico

MDMA: 3,4-metilendioxi-metanfetamina

MT: metiltransferasas

NAT: N-acetiltransferasa

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

O₂⁻: anión superóxido

RAN: recuento absoluto de neutrófilos

RH: alcano

RLOOH: hidroperóxido lipídico

SAHS: síndrome de apneas-hipoapneas del sueño

SC: subcutáneo

SNM: síndrome neuroléptico maligno

SOSH: síndrome de obstrucción sinusoidal hepático

ST: sulfotransferasas

TFG: tasa de filtración glomerular

TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos

UGT: uridina difosfato glucuroniltransferasas

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

XOOH: compuesto peróxido que sirve como donador alternativo de oxígeno al O₂ molecular

PUBLICACIONES Y **COMUNICACIONES**

Las publicaciones derivadas de la presente Tesis Doctoral, a fecha de su depósito, son las siguientes:

- Sáez Garrido M, Espuny Miró, A, Ruiz Gómez A, Díaz Carrasco MS. Interacciones farmacológicas en pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos: revisión sistemática. Aceptado para su publicación en la revista Farmacia Hospitalaria en marzo de 2021.
- Los resultados de la presente Tesis Doctoral han sido expuestos parcialmente en las siguientes comunicaciones a congreso:
- Sáez Garrido M, Ruiz Gómez A, Espuny Miró A, Fernández García P, Ramírez Roig C, Díaz Carrasco MS. Interacciones farmacológicas entre fármacos con riesgo de prolongación del intervalo QT en pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos. VII Congreso de Oncología Médica, Hematología y Farmacia Oncohematológica. Noviembre 2019.
- Sáez Garrido M, Ruiz Gómez A, Espuny Miró A, Fernández García P, Ramírez Roig C, Díaz Carrasco MS. Interacciones farmacológicas entre fármacos con riesgo de desencadenar síndrome serotoninérgico en pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos. VII Congreso de Oncología Médica, Hematología y Farmacia Oncohematológica. Noviembre 2019.
- Sáez-Garrido M, Espuny-Miro A, Ruiz-Gomez A, Almanchel-Rivadeneira M, Sanchez-Salinas A, Diaz-Carrasco MS. Pharmacological interactions in the post-transplant phase of hematopoietic progenitors transplantation. The 46th Annual Meeting of the European and Marrow Transplantation (EBMT 2020). Septiembre 2020.
- Sáez Garrido M, Ruiz Gómez A, Fernández García P, Martínez Ibáñez MA, Espuny Miró A, Díaz Carrasco MS. Interacciones farmacológicas entre inhibidores de la calcineurina y antifúngicos en el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. 65 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Noviembre 2020.
- Sáez Garrido M, Ruiz Gómez A, Fernández García P, Golnabi Dowlatshahi F, Espuny Miró A, Díaz Carrasco MS. Interacciones farmacológicas potenciales en pacientes con linfoma que reciben un trasplante de progenitores hematopoyéticos. 65 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Noviembre 2020.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Justificación del estudio

El conocimiento y el manejo adecuado de las interacciones farmacológicas (IF) pueden contribuir a mejorar la calidad, seguridad y eficiencia de los tratamientos administrados a los pacientes. Existen pocos estudios de IF en pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), menos, si cabe, estudios centrados en la etapa post-trasplante, por lo que la incidencia de interacciones, su gravedad y las estrategias de reducción de riesgos están poco definidas en este contexto.

El espectro de interacciones puede variar en función de los hábitos de prescripción locales, por lo que es importante realizar estudios centrados en la práctica habitual del centro hospitalario. Un estudio con estas características podría ser, pues, una herramienta para mejorar la calidad y seguridad de la asistencia en esta población.

1.2. Hipótesis de trabajo

Los pacientes hematológicos sometidos a TPH tienen un riesgo elevado de sufrir múltiples IF, debido a la extensa batería de fármacos que se deben administrar en la fase post-trasplante, cuya prevalencia y gravedad potencial son poco conocidas. Estas IF pueden influir en la efectividad y/o toxicidad de los tratamientos. Su conocimiento y manejo adecuado pueden contribuir a mejorar la calidad de la asistencia al paciente.

1.3. Objetivos

1.3.1. Objetivos principales

1. Determinar la prevalencia y frecuencia de las IF potenciales contraindicadas y graves en la fase inmediata post-trasplante, en pacientes sometidos a TPH, utilizando dos bases de datos, Micromedex® y Lexicomp®.
2. Determinar los factores de riesgo asociados a la presencia de interacciones contraindicadas y graves en este grupo de pacientes, para las dos bases de datos.
3. Describir las interacciones más frecuentes y de mayor gravedad potencial.
4. Proponer alternativas farmacológicas o estrategias de reducción de riesgo, priorizando las interacciones contraindicadas y las graves más frecuentes.

1.3.2. Objetivos secundarios

1. Realizar una simulación de las IF potenciales contraindicadas y graves que habrían tenido los pacientes si hubieran llevado prescritas las alternativas propuestas en lugar del fármaco original.
2. Analizar las interacciones obtenidas en la simulación y comprobar si se reduce la frecuencia de aparición de las IF contraindicadas/graves.

2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

2.1. El trasplante de progenitores hematopoyéticos

El TPH es un tratamiento que se utiliza principalmente en ciertas neoplasias hematológicas malignas, algunos tumores sólidos y enfermedades no malignas. Consiste en la recolección de células madre a partir de sangre periférica, médula ósea o sangre de cordón umbilical para infundirlas en un paciente con el objetivo de regenerar su función medular, tras haberle suprimido su médula ósea al someterlo previamente a un régimen de acondicionamiento que incluye fármacos antineoplásicos, inmunosupresores y/o irradiación corporal total; hasta conseguir el injerto y la recuperación de las funciones hematopoyéticas^{1,2}. El injerto de neutrófilos después del trasplante se define como un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) superior a 500/ μ l durante 3 días consecutivos, considerándose el primero de estos días como el día del injerto. El injerto plaquetario se define como el tiempo posterior al trasplante necesario para lograr un recuento de plaquetas en sangre superior a 20.000/ μ L sin soporte transfusional durante 7 días consecutivos³.

La indicación del TPH depende de numerosos factores, como el tipo de enfermedad, el estadio y la respuesta al tratamiento⁴.

2.1.1. Tipos de trasplante según las diferencias inmunológicas entre donante y receptor

Las diferencias inmunológicas entre el donante y el receptor permiten establecer tres tipos diferentes de TPH.

2.1.1.1. Autólogo

En el TPH autólogo los progenitores provienen del propio paciente. El objetivo es destruir o reducir la enfermedad maligna mediante una terapia agresiva basada en altas dosis de quimioterapia y/o radioterapia, que producirá ablación de la médula ósea. En este caso, el objetivo de la infusión de progenitores hematopoyéticos es tratar la hipoplasia producida por la quimioterapia/radioterapia, no tratar la enfermedad en sí misma⁴.

2.1.1.2. Alogénico

Es el realizado entre dos personas con diferencias genéticas. La elección de los donantes está determinada por la compatibilidad del antígeno leucocitario humano (HLA) en los locus genéticos A, B, C (clase I) y DRB1 y DQB1 (clase II).

En el trasplante alogénico, en general, las células inmunocompetentes derivadas del donante también ejercen un efecto de injerto contra malignidad. Aquí, a parte de la eficacia terapéutica de la quimioterapia a dosis altas, el efecto del injerto contra el tumor maligno puede ser el mecanismo predominante de la erradicación de la enfermedad⁵.

Los donantes en el trasplante alogénico, por orden de preferencia, pueden ser:

- Hermanos con alelos idénticos en los HLA de clase I y II. Son los más adecuados, pero solo un 25-30% de los pacientes tienen un hermano totalmente idéntico.
- Donantes emparentados o no emparentados, con disparidad en 1 ó 2 locus. Tienen más complicaciones por mayor incidencia de enfermedad de injerto contra receptor (EICR).

- Haploidénticos, en los cuales el donante y el receptor comparten un haplotipo de HLA. Tienen mucho más riesgo de EICR².

2.1.1.3. Singénico

Se trata de un tipo de trasplante en el que el donante es el gemelo monocorial del receptor y es genéticamente idéntico al paciente. Por ello, no existirán problemas inmunológicos, ni rechazo ni EICR. Sin embargo, es muy poco frecuente que un paciente tenga un hermano gemelo univitelino^{2,4}. En este caso tampoco existe el efecto del injerto contra el tumor.

2.1.2. Fuentes de progenitores hematopoyéticos

2.1.2.1. Médula ósea

La primera fuente de progenitores hematopoyéticos es la obtenida de la médula ósea por aspiración repetida en las crestas ilíacas posteriores, mientras el donante está bajo anestesia general o local⁶. También se podrían usar las crestas ilíacas anteriores, aunque las cantidades disponibles son relativamente limitadas y este sitio generalmente se usa solo con fines diagnósticos.

Para realizar la recolección de médula ósea se realizan múltiples aspiraciones con las que se obtienen aproximadamente 5 a 10 ml de médula de cada sitio de punción, con el objetivo de conseguir hasta 10 a 15 ml de médula por kilogramo de peso corporal del receptor (entre 700 y 1500 ml de médula ósea para un destinatario adulto). Las pautas establecidas por el Programa Nacional de Donantes de Médula limitan el volumen de médula ósea extraída a 20 ml/kg de peso del donante.

En cuanto a la dosis celular, se considera adecuada una dosis de células nucleadas de 2×10^8 /kg, y se han utilizado dosis de células tan bajas como 1×10^8 /kg, lo que generalmente requiere entre 700 y 1500 ml de médula ósea para un receptor adulto, dependiendo del peso del receptor.

Este procedimiento generalmente provoca un dolor leve de espalda o cadera, fatiga y cambios transitorios en el recuento de células sanguíneas periféricas. Las complicaciones graves son extremadamente raras e implican lesiones mecánicas, complicaciones de la anestesia, infección y sangrado.

Se ha estudiado el uso de médula ósea movilizada mediante factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), 10 a 16 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ por vía subcutánea durante tres días antes de la recolección de médula ósea, obteniéndose una mayor recolección de células mononucleares y progenitores CD34+. Su uso se ha asociado a un injerto más rápido y una posible reducción en el riesgo de EICR, tanto en trasplante autólogo como alogénico. Sin embargo, su uso en general es poco frecuente en la actualidad⁷.

2.1.2.2. Sangre periférica

Debido a que las células madre de médula se desprenden continuamente, ingresan a la circulación y regresan a la médula, la sangre periférica es una fuente conveniente de células madre hematopoyéticas y ha reemplazado la médula para los trasplantes autólogos y la mayoría de los alogénicos. En comparación con la médula, las células madre de sangre periférica obtenidas con las técnicas utilizadas actualmente producen una reconstitución hematopoyética

más rápida. El número de células madre de sangre periférica se estima con el uso del marcador de la molécula CD34+ de la superficie celular⁶.

La dosis de células CD34+/kg ha demostrado ser un valor útil, ya que los pacientes que reciben más de 2×10^6 células CD34+/kg generalmente tienen una recuperación hematopoyética rápida y sostenida. Por lo tanto, esta dosis celular define una colección adecuada de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica. La dosis de células CD34+ "óptima" aún no se ha definido y probablemente difiere según el tipo de trasplante. Una dosis de 2×10^6 células CD34+/kg parece ser adecuada para el TPH autólogo. Por el contrario, es probable que se necesiten dosis más altas en pacientes que reciben injertos de donantes hermanos HLA idénticos (2 a 5×10^6 células CD34+/kg) o que se someten a un trasplante alogénico no mieloablativo o haploidéntico (10 a 20×10^6 células CD34+/kg). Administrar dosis mayores de células CD34+/kg puede dar lugar a una recuperación de plaquetas ligeramente más rápida después del TPH, puede tener un efecto mínimo en la recuperación de neutrófilos y un efecto posiblemente favorable en la supervivencia general.

Las complicaciones de este procedimiento para el donante son bajas, están relacionadas con la administración de G-CSF y la aféresis, y el dolor óseo aparece en el 10-20% de los donantes⁷.

2.1.2.3. Cordón umbilical

Si el trasplante es urgente o si no se encuentran donantes adecuados, se puede usar sangre de cordón umbilical. La sangre del cordón umbilical y la placenta es rica en células madre hematopoyéticas, pero de volumen limitado. Se recoge inmediatamente después del nacimiento y luego se congela. Debido a que la reconstitución hematológica e inmunológica es lenta en la sangre del cordón umbilical trasplantado, la infección es común poco después del trasplante. El trasplante de sangre del cordón umbilical requiere una adaptación HLA menos estricta que el trasplante de sangre periférica o médula adulta, porque las células de sangre del cordón umbilical no coincidentes son menos propensas a causar EICR, sin perder el efecto de injerto contra leucemia/tumor⁶.

Las limitaciones, además del volumen y por tanto la dosis disponible, incluyen un mayor riesgo de fallo del injerto, reconstitución inmune retardada, mayor riesgo de infecciones víricas y falta de disponibilidad del donante para donaciones adicionales⁷.

2.1.3. Regímenes de acondicionamiento para el trasplante de progenitores hematopoyéticos

El objetivo del acondicionamiento es proporcionar la inmunosupresión adecuada para evitar el rechazo del injerto trasplantado y erradicar la enfermedad para la cual se realiza el trasplante.

Según la intensidad, los regímenes de acondicionamiento se dividen en mieloablativos, de intensidad reducida y no mieloablativos.

2.1.3.1. Mieloablatoivo

Se utiliza con el objetivo de destruir las células tumorales residuales, produciendo la destrucción de las células hematopoyéticas de la médula ósea. Produce pancitopenia profunda duradera e irreversible, salvo que la hematopoyesis se restaure mediante la infusión de células madre hematopoyéticas.

2.1.3.2. No mieloablato

Causa una citopenia mínima (pero una linfopenia importante) por lo que puede que no requiera la infusión de células madre para la recuperación hematológica. En este caso, la infusión de progenitores busca principalmente el efecto injerto contra tumor.

2.1.3.3. Intensidad reducida

Se trata de una categoría intermedia entre el régimen mieloablato y no mieloablato. Este régimen causa citopenias que pueden alargarse y en consecuencia dar lugar a una morbilidad y mortalidad significativas, por lo que sí requiere la infusión de células madre hematopoyéticas⁵.

La elección sobre el régimen de acondicionamiento se basa, entre otros factores, en:

- Las comorbilidades del receptor: los pacientes con comorbilidades sustanciales y los pacientes mayores no son candidatos para los regímenes de acondicionamiento mieloablato, pero pueden ser candidatos para un régimen de acondicionamiento de intensidad reducida (AIR) o un régimen no mieloablato.
- Objetivo: la erradicación de las células madre hematopoyéticas malignas o anormales es un objetivo del régimen de acondicionamiento en neoplasias hematológicas o médulas hiperplásica, por lo que se prefiere un régimen mieloablato; en cambio, en las inmunodeficiencias o la anemia aplásica no se requiere erradicación y el régimen de acondicionamiento tiene como objetivo la inmunosupresión para permitir el injerto, por lo que se requieren acondicionamientos de menor intensidad.
- Estado de la enfermedad en el momento del trasplante: si el paciente no se encuentra en remisión completa, se prefiere un acondicionamiento mieloablato. Además, la irradiación corporal total (ICT) se suele utilizar en ocasiones en que la enfermedad se encuentra en sitios de difícil penetración para la quimioterapia (como sistema nervioso central o gónadas).
- Riesgo de rechazo: el rechazo del injerto es más probable cuando hay una mayor disparidad de HLA en los antígenos de histocompatibilidad principales, en receptores que han estado expuestos a antígenos de histocompatibilidad menores, después de la infusión de injertos con una dosis baja de células madre y con injertos de células T empobrecidas. El rechazo del injerto es menos probable con una mayor dosis de células madre, el uso de células progenitoras de sangre periférica en lugar de células de médula ósea, una dosis alta de células T en el injerto y el uso de inmunoglobulinas antitimocíticas en el acondicionamiento⁸.

2.1.4. Indicaciones del TPH

En la tabla 1 se muestran las principales indicaciones del TPH y tipo de trasplante más indicado en cada situación².

Diagnóstico	Autólogo	Alogénico
Leucemia mieloide aguda	+	+
Leucemia linfoide aguda	-/+	+
Leucemia mieloide crónica	+/-	+
Síndromes mielodisplásicos	+/-	+
Síndromes mieloproliferativos	+/-	+
Linfomas	+	+
Mieloma	+	+
Leucemia linfática crónica	+	+
Leucemia mielomonocítica juvenil	-	+
Tumores sólidos	+	+/-
Amiloidosis	+	-/+
Enfermedades autoinmunes	+	-/+
Anemia aplásica	-	+
Hemoglobinuria paroxística nocturna	-	+
Anemia de Fanconi	-	+
Anemia de Blackfan-Diamond	-	+
Talasemia	-	+
Inmunodeficiencias	-	+
Síndrome de Wiskott-Aldrich	-	+
Errores congénitos del metabolismo	-	+

Tabla 1. Principales indicaciones del TPH y tipo de trasplante más indicado en cada situación.

2.1.5. Complicaciones después del trasplante de progenitores hematopoyéticos

Después del acondicionamiento, el recuento sanguíneo disminuye durante aproximadamente 7–14 días en el TPH autólogo y hasta 20-30 días en el alogénico. Durante este periodo, se pueden producir diversas complicaciones como aumento del riesgo de infecciones debido a un sistema inmunitario inefectivo y neutropenia profunda, sangrado por trombocitopenia, cansancio por la disminución de los niveles de hemoglobina, dolor por la mucositis asociada, ingesta reducida debido a la mucositis y a las náuseas prolongadas, entre otras⁴.

2.1.5.1. Complicaciones hematológicas

Tanto el TPH autólogo como el alogénico se asocian con neutropenia, anemia y trombocitopenia en el periodo peritrasplante. La magnitud de éstas y el tiempo de recuperación dependen del régimen de acondicionamiento, la fuente del injerto y la presencia de EICR. Para tratarlas se suelen utilizar transfusiones de hematíes y plaquetas y factores de crecimiento hematopoyético.

Aproximadamente una cuarta parte de los pacientes experimentan una complicación hemorrágica dentro del primer año después del TPH. En un estudio multicéntrico en el que participaron 789 pacientes sometidos a TPH mieloablativo, el 11% tuvieron un evento hemorrágico significativo en los primeros 60 días post-TPH y el 2% murió por dicho suceso. El tracto genitourinario y gastrointestinal fueron los más comunes para el sangrado⁹.

La microangiopatía trombótica post-trasplante es una afección potencialmente mortal. Se manifiesta como disfunción renal y/o neurológica inexplicada, junto con evidencia de hemólisis intravascular. Se puede dar hasta en una cuarta parte de los pacientes que se someten a un TPH¹⁰.

2.1.5.2. Mucositis

La mayoría de los pacientes que se someten a un régimen de acondicionamiento mieloablativo desarrollan mucositis.

La mucositis orofaríngea es dolorosa y puede afectar el área supraglótica e incluso requerir intubación, mientras que la mucositis intestinal causa náuseas, calambres y diarrea y puede requerir nutrición parenteral⁶. Aproximadamente dos tercios de los pacientes que se someten a un acondicionamiento mieloablativo para TPH experimentan mucositis oral severa. La manifestación clínica máxima suele ocurrir entre 6 y 12 días después del TPH y luego se resuelve lentamente durante los siguientes 7 a 14 días¹⁰.

2.1.5.3. Diarrea

Aproximadamente un 80% de los pacientes sometidos a TPH tendrán al menos un episodio de diarrea aguda en los primeros 100 días después del TPH alogénico. Las causas más comunes son:

- EICR aguda: es la causa más común. Se caracteriza por calambres abdominales y diarrea, que inicialmente puede ser acuosa con altos volúmenes. La diarrea con frecuencia se vuelve sanguinolenta, lo que requiere transfusiones de derivados hematológicos.
- La diarrea infecciosa puede estar causada por *Clostridium difficile*, citomegalovirus, adenovirus y virus entéricos. Es poco común, pero hay que descartarla antes de iniciar tratamiento inmunosupresor.
- Mucositis no oral: puede afectar a todo el tracto gastrointestinal y causar diarrea.
- Síndrome de colitis del cordón: es un síndrome poco conocido en receptores de injertos de sangre del cordón umbilical. Se distingue de otras causas de diarrea por cultivos negativos de virus y bacterias y una biopsia de colon que demuestra colitis crónica activa, con frecuencia con granulomas asociados¹⁰.

2.1.5.4. Complicaciones hepáticas

La disfunción hepática es común después del TPH, especialmente si se ha utilizado un acondicionamiento mieloablativo, y puede variar desde elevaciones asintomáticas de bilirrubina sérica y enzimas hepáticas hasta EICR hepática y síndrome de obstrucción sinusoidal hepático (SOSH), caracterizado por hepatomegalia dolorosa, aumento de peso, ascitis e ictericia, que puede progresar a insuficiencia hepática fulminante y muerte¹⁰.

En el SOSH, el endotelio sinusoidal dañado se desprende y luego obstruye la circulación hepática, dañando los hepatocitos centrilobulares. Además, puede provocar insuficiencia renal y respiratoria. La irradiación corporal total, busulfán, ciclofosfamida y muchos otros fármacos utilizados en el acondicionamiento pueden causar el síndrome de obstrucción sinusoidal, que limita las dosis máximas. Los factores de riesgo para el síndrome incluyen enfermedad hepática crónica y la presencia del alelo C282Y del gen de hemocromatosis HFE. Las variantes comunes del gen glutatión S-transferasa alteran el metabolismo del busulfán y la ciclofosfamida y están asociadas con una mayor incidencia de SOSH después del acondicionamiento. Debido a que no existe un tratamiento efectivo para el síndrome, su prevención es crítica. La sustitución de ciclofosfamida por fludarabina y el uso de regímenes de intensidad reducida parecen disminuir el riesgo de SOSH⁶.

2.1.5.5. Complicaciones renales

La mayoría de los casos de insuficiencia renal aguda después del TPH se desarrollan de 10 a 21 días después del TPH. El día 21 los niveles de creatinina sérica se duplican hasta en el 50% de los pacientes¹¹.

2.1.5.6. Complicaciones pulmonares

Las complicaciones pulmonares relacionadas con el TPH ocurren con mayor frecuencia dentro de las cuatro semanas posteriores al procedimiento, y la tasa de mortalidad supera el 60%. Los factores de riesgo incluyen la irradiación corporal total, el trasplante alogénico y la EICR aguda, lo que sugiere que los linfocitos donantes se dirigen al pulmón. Junto con los neutrófilos y los linfocitos, el factor de necrosis tumoral inducido por la EICR y el lipopolisacárido que ingresa a la circulación a través de la mucosa intestinal dañada, contribuyen a la lesión pulmonar⁶.

Tanto en el TPH autólogo como en el alogénico, el tratamiento intensivo con quimioterapia y radioterapia predispone a complicaciones pulmonares graves no infecciosas después del trasplante, que incluyen hemorragia alveolar difusa, síndrome de neumonía idiopática y toxicidad por fármacos o radiación.

Por otra parte, las infecciones a nivel pulmonar aparecen generalmente durante las primeras cuatro a seis semanas después de los trasplantes alogénicos y autólogos y son causadas principalmente por infecciones bacterianas y fúngicas secundarias a la neutropenia.

La neumonitis post-trasplante asociada a la infección por citomegalovirus es más frecuente en el trasplante alogénico, ocurriendo raramente después del trasplante autólogo. Lo mismo ocurre con otras infecciones oportunistas, como las causadas por *Toxoplasma gondii*¹².

2.1.5.7. Infecciones

Las infecciones relacionadas con el TPH suelen afectar, además del pulmón, a la boca, el intestino y la piel y son consecuencia del acondicionamiento, la inmunosupresión, la neutropenia y los catéteres. Los regímenes de intensidad reducida están asociados con una tasa más baja de infecciones tempranas que los regímenes mieloablativos, pero el riesgo de infección tardía parece ser el mismo. La neutropenia prolongada, la EICR y la administración de corticoides predisponen a los pacientes a la infección fúngica, potencialmente mortal en el TPH alogénico⁶.

Las infecciones bacterianas más frecuentes en este periodo son causadas por bacilos gram-negativos y bacterias gram-positivas; las infecciones víricas más comunes son virus respiratorios y entéricos, herpes virus humano 6 y herpes simple; mientras que las infecciones fúngicas más frecuentes son causadas por especies de *Candida* y *Aspergillus*¹³.

2.1.5.8. Enfermedad injerto contra receptor

La EICR es la complicación más importante del trasplante alogénico. Los principales órganos afectados por la EICR aguda son la piel, el tracto gastrointestinal y el hígado. Puede aparecer como una erupción micropapilar pruriginosa pudiendo afectar las palmas de las manos, las plantas de los pies o la cara y puede extenderse a otras áreas del cuerpo. También puede causar náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, melenas e ictericia. El tratamiento de la EICR con

corticoides provoca una inmunodeficiencia profunda, lo que predispone al paciente a una infección mortal. Por ello, se administra profilaxis después del régimen de acondicionamiento, que suele basarse en ciclosporina o tacrólimus, micofenolato de mofetilo, ciclofosfamida y/o metotrexato. Además, los regímenes de intensidad reducida y la inmunoglobulina antitimocítica también pueden disminuir la incidencia de EICR⁶.

2.1.5.9. Morbilidad neuropsiquiátrica

Aproximadamente la mitad de los pacientes experimentan un estado de confusión agudo (delirio) después del TPH, especialmente durante los primeros 30 días. Por otra parte, los problemas psiquiátricos son relativamente comunes después del TPH pero a menudo no se diagnostican como complicaciones asociadas a él¹⁰.

2.2. Interacciones farmacológicas

2.2.1. Definición de interacción farmacológica

Una IF se define como la acción que un fármaco ejerce sobre otro, de manera que éste experimente un cambio cuantitativo o cualitativo en sus efectos. En la interacción, un fármaco actúa como desencadenante de la interacción que provoca una modificación de la acción del otro fármaco, aunque estas acciones pueden ser bidireccionales.

Las interacciones pueden ocasionar un beneficio terapéutico, pero también pueden provocar efectos negativos bien por exceso o defecto de la acción de un fármaco¹⁴.

Por ello, las IF más preocupantes son las que resultan perjudiciales, bien porque originan toxicidad o bien porque conducen a fracaso terapéutico. En consecuencia, debemos identificarlas, prevenirlas y resolverlas para evitar sus efectos adversos sobre los pacientes¹⁵.

En la práctica clínica, los pacientes sometidos a TPH requieren el uso de una gran cantidad de medicamentos, lo que aumenta las posibilidades de IF clínicamente significativas, y en consecuencia los efectos adversos¹⁶. La mayoría de las IF podrían prevenirse si fuésemos más conscientes de su repercusión clínica¹⁷.

2.2.2. Clasificación de las interacciones farmacológicas

Las IF se pueden clasificar atendiendo a su mecanismo de acción en farmacéuticas, farmacodinámicas y farmacocinéticas. No son independientes unas de otras, sino que una misma IF puede compartir varios mecanismos.

2.2.2.1. Interacciones farmacéuticas

Las interacciones farmacéuticas ocurren cuando dos compuestos son incompatibles física o químicamente. La incompatibilidad física provoca un cambio en la coloración, turbidez o precipitación al mezclar dichos compuestos, en cambio, la incompatibilidad química puede dar lugar a una pérdida de actividad por degradación o inactivación¹⁸.

2.2.2.2. Interacciones farmacodinámicas

Se deben a modificaciones en la respuesta del órgano efector. Pueden ser aditivas, sinérgicas o antagónicas y pueden dar lugar a un incremento o disminución del efecto terapéutico y/o de los efectos adversos de los fármacos implicados¹⁹. La interacción puede realizarse en los receptores farmacológicos, en los procesos moleculares subsiguientes a la activación de receptores y en sistemas fisiológicos distintos que se contrarrestan o contraponen entre sí¹⁴.

Estas IF son relativamente previsibles, ya que se deben al efecto terapéutico y a las reacciones adversas de los fármacos implicados. Los fármacos de un mismo grupo terapéutico, con una estructura química similar, o un perfil terapéutico o de toxicidad parecidos, suelen tener IF farmacodinámicas comunes.

2.2.2.2.1. Interacciones farmacodinámicas agonistas

Se basan en la sinergia, que es aquella situación en la que ambos fármacos son activos y la respuesta producida es mayor a la que se podría predecir por la acción combinada de ambos; y en la potenciación, que indica que la acción farmacológica es debida a uno sólo de los fármacos pero la respuesta es mayor a lo esperado debido a la presencia del otro fármaco²⁰.

Como ejemplo de IF farmacodinámicas agonistas destacan el síndrome neuroléptico maligno (SNM), el síndrome serotoninérgico y la prolongación del intervalo QT, con riesgo de aparición de *torsade de pointes*.

El SNM es un estado neurológico potencialmente mortal que se caracteriza por presentar hipertermia, rigidez muscular, temblor u otros movimientos anormales, elevación de la creatinquinasa, confusión, mutismo, taquicardia, taquipnea o hiporexia, inestabilidad del pulso y de la tensión arterial, sudoración, sialorrea, incontinencia urinaria, estupor, leucocitosis y acidosis metabólica²¹.

Las tasas de incidencia de SNM varían de 0,02 a 3% entre los pacientes en tratamiento con fármacos antipsicóticos, sobre todo de primera generación y de alta potencia (neurolépticos). Los fármacos que pueden causar SNM se muestran en la tabla 2²², por lo tanto la asociación de éstos aumenta el riesgo de interacción.

Fármacos antipsicóticos		Fármacos antieméticos
Aripiprazol	Perfenazina	Domperidona
Clorpromazina	Quetiapina	Droperidol
Clozapina	Risperidona	Metoclopramida
Flufenazina	Tioridazina	Proclorperazina
Haloperidol	Ziprasidona	Prometazina
Olanzapina	Amisulpirida	
Paliperidona	Zotepina	

Tabla 2. Fármacos que pueden causar síndrome neuroléptico maligno.

El síndrome serotoninérgico se caracteriza por cambios en el estado mental, hiperactividad autonómica y anomalías neuromusculares, aunque estos signos no siempre se cumplen. El exceso de serotonina puede manifestarse como temblor y diarrea en los casos leves y como delirio, rigidez neuromuscular e hipertermia en casos potencialmente mortales. Una exposición incrementada al agente causal o la adición de un fármaco con efectos proserotoninérgicos

puede provocar un deterioro clínico dramático. Los fármacos que pueden desencadenar síndrome serotoninérgico se muestran en la tabla 3^{23,24}.

Mecanismo	Fármacos implicados
Aumenta la síntesis de serotonina	Triptófano
Aumenta la liberación de serotonina	Anfetaminas y derivados, cocaína, éxtasis (MDMA), levodopa, carbidopa
Altera la recaptación de la hendidura sináptica en la neurona presináptica	Cocaína, MDMA, petidina, tramadol, pentazocina, ISRS, IRDN, moduladores de la serotonina, ADTC, <i>Hypericum perforatum</i> , antagonistas del 5-HT ₃ , metoclopramida, ácido valproico, carbamazepina, sibutramina, dextrometorfano, ciclobenzaprina
Inhibidores del metabolismo de serotonina	IMAO
Agonistas directos serotoninérgicos	Buspirona, triptanes, derivados de ergotamina, fentanilo, LSD
Aumentan la sensibilidad del receptor postsináptico	Litio

ISRS: inhibidores de la recaptación de serotonina; IRDN: inhibidores de la recaptación de dopamina y noradrenalina; ADTC: antidepresivos tricíclicos; IMAO: inhibidores de la monoaminoxidasa; LSD: dietilamida de ácido lisérgico; MDMA: 3,4-metilendioxi-metanfetamina.

Tabla 3. Fármacos que pueden desencadenar síndrome serotoninérgico.

El síndrome de prolongación del intervalo QT es un trastorno de repolarización miocárdica caracterizado por un intervalo QT prolongado en el electrocardiograma (ECG). Está asociado con un mayor riesgo de taquicardia ventricular polimórfica, una arritmia cardíaca característica que amenaza la vida, también conocida como *torsade de pointes*. Los síntomas principales en pacientes con prolongación del intervalo QT incluyen palpitaciones, síncope, convulsiones y muerte súbita cardíaca. Este síndrome puede ser congénito o adquirido generalmente por fármacos. Las principales clases de medicamentos que prolongan el intervalo QT incluyen: fármacos antiarrítmicos, ciertos antihistamínicos no sedantes antiguos (como terfenadina y astemizol), ciertos antimicrobianos (como macrólidos y fluoroquinolonas), ciertos psicótropos y ciertos fármacos implicados en la motilidad gástrica (como cisaprida)^{25,26}.

2.2.2.2. Interacciones farmacodinámicas antagonistas

Se dan cuando se produce una disminución de los efectos de uno o ambos fármacos. Estas interacciones pueden producir efectos indeseados, sería el ejemplo de la combinación entre los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) con antihipertensivos, como diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y bloqueadores beta adrenérgicos, que da lugar a una disminución de la efectividad del tratamiento antihipertensivo²⁷. En cambio, este tipo de interacciones se pueden utilizar como “antídoto” para revertir el efecto de algunos fármacos. Por ejemplo, la naloxona es un potente antagonista para el receptor opioide mu autorizado para el tratamiento de la sobredosis de opioides, conocida o sospechada, asociada a depresión del sistema nervioso respiratorio y/o central²⁸; el ácido fólico antagoniza la acción citotóxica del metotrexato por inhibición competitiva con éste por la entrada dentro de la célula, por disminución de la poliglutamación del metotrexato por competición por la enzima folilpoliglutamato sintetasa, y por competición directa por la dihidrofolato reductasa, desplazando al metotrexato de su sitio de unión²⁹; mientras que el flumazenilo puede revertir los efectos depresores centrales de las benzodiazepinas al ser un análogo de éstas con actividad

intrínseca mínima, por lo que se une a la superficie extracelular de los receptores del ácido gamma-aminobutírico (GABA) desplazando a las benzodiazepinas³⁰.

2.2.2.3. Interacciones farmacocinéticas

Son aquellas que se producen por la influencia de un fármaco sobre los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción del otro fármaco, cuyo efecto es modificado¹⁸.

Las interacciones entre dos o más fármacos pueden afectar cualquiera de estas fases, incluida la modulación de la biotransformación hepática del fármaco, el aclaramiento renal, la distribución alterada o los cambios en la unión a proteínas plasmáticas. Los mecanismos clínicamente más relevantes de las interacciones farmacocinéticas se relacionan con el metabolismo y la eliminación de fármacos, e involucran las enzimas del citocromo P450 (CYP) y la glicoproteína P transportadora a nivel hepático e intestinal, así como la filtración glomerular y la secreción tubular a nivel renal³¹.

2.2.2.3.1. Absorción

Cualquier medicamento debe absorberse, excepto los que se administran por vía intravenosa. Si la administración es vía oral, el fármaco debe liberarse de la forma farmacéutica con la que se ha formulado y disolverse para poder atravesar la barrera gastrointestinal. Las IF farmacocinéticas en este punto pueden modificar la biodisponibilidad del fármaco, variando la cantidad de fármaco que se absorbe o su velocidad.

Las causas que producen estas interacciones pueden deberse a cambios en el pH gastrointestinal, adsorción o formación de complejos no absorbibles, a la toxicidad gastrointestinal, a cambios en la motilidad gastrointestinal y a alteraciones en la unión a proteínas transportadoras¹⁴.

2.2.2.3.1.1. Cambios del pH gastrointestinal

Existen fármacos cuya solubilidad es dependiente del pH. La mayoría son ácidos o bases orgánicos débiles que se encuentran en las formas ionizada (hidrofílica, no le resulta fácil atravesar membranas celulares) y no ionizada (lipofílica, difunde con facilidad a través de las membranas celulares) en un entorno acuoso. La proporción de la forma hidrofílica depende del pH ambiental y del pKa del fármaco. Cuando $pH < pKa$, en el caso de un ácido débil predomina la forma no ionizada, pero en las bases débiles la forma predominante es la ionizada. Por lo tanto, los fármacos que son ácidos débiles (como el ácido acetilsalicílico) se absorben con más rapidez a partir de un medio ácido (estómago) que los de naturaleza básica débil (como la quinidina)³².

Un ejemplo sería el caso de atazanavir y los inhibidores de la bomba de protones (IBP), que disminuyen la absorción de atazanavir al aumentar el pH gástrico, dando lugar a concentraciones plasmáticas infraterapéuticas³³. Otro ejemplo sería la disminución de la absorción de micofenolato de mofetilo cuando el pH gástrico está aumentado debido a la administración de IBP³⁴.

2.2.2.3.1.2. Adsorción o formación de complejos no absorbibles

La adsorción es un fenómeno físico-químico en el que una sustancia es capaz de adsorber (retener en su superficie) un fármaco administrado simultáneamente, por lo que disminuye su absorción. Las resinas de intercambio iónico pueden interferir en la absorción de fármacos que se administren por vía oral, o que presenten circulación enterohepática, pudiéndose ver disminuida su actividad terapéutica³⁵.

La formación de complejos no absorbibles o quelatos se produce cuando una sustancia se une al principio activo, originando complejos formados por un átomo o catión metálico rodeado de un conjunto de moléculas o iones llamadas ligandos. Estos complejos pueden ser más o menos solubles, por lo que podrían aumentar o disminuir la cantidad de fármaco absorbido respectivamente. Un ejemplo es la administración simultánea de raltegravir con antiácidos que contienen cationes metálicos divalentes, como el hidróxido de magnesio, que puede reducir la absorción de raltegravir por quelación, dando lugar a una disminución de los niveles plasmáticos de raltegravir³⁶.

2.2.2.3.1.3. Toxicidad gastrointestinal

Algunos fármacos pueden causar toxicidad gastrointestinal impidiendo la absorción de medicamentos administrados oralmente. Es el caso de quimioterápicos como la capecitabina³⁷. Este hecho puede tener consecuencias clínicas en fármacos con intervalo terapéutico estrecho. Un ejemplo son los antineoplásicos como vincristina, cisplatino o metotrexato, que al alterar la mucosa provocan una disminución de la absorción de anticonvulsivantes como carbamazepina y ácido valproico³⁸. Otro ejemplo es el caso de la neomicina, que puede causar síndrome de malabsorción alterando la absorción de fármacos como la digoxina³⁹.

2.2.2.3.1.4. Cambios en la motilidad gastrointestinal

Los cambios en la motilidad gastrointestinal pueden modificar el tránsito y el tiempo en el que puede ser absorbido un medicamento. Puede deberse a la situación clínica del paciente, a desórdenes intestinales mecánicos, a estreñimiento crónico o a fármacos.

Laxantes y antidiarreicos son usados por su efecto terapéutico sobre la motilidad gastrointestinal, pero otros fármacos alteran la motilidad por sus efectos secundarios, como en el caso de los opiáceos y los anticolinérgicos.

Los opioides se unen a los receptores opioides periféricos que se encuentran en el tracto gastrointestinal. Éstos son los responsables de la secreción intestinal, la absorción de fluidos, el flujo sanguíneo y la motilidad intestinal. Esta unión provoca una acción inhibitoria sobre el funcionamiento del aparato digestivo dando lugar a una disminución de la motilidad gástrica y de las contracciones propulsoras intestinales y, por lo tanto, un enlentecimiento del vaciamiento gástrico⁴⁰.

La metoclopramida favorece la transmisión colinérgica en el músculo liso de la pared gastrointestinal al facilitar la liberación de acetilcolina en el plexo mientérico. Como consecuencia, aumenta el tono del esfínter esofágico inferior, el tono y la amplitud de las contracciones del estómago, relaja el esfínter pilórico, aumenta el peristaltismo y reduce el tono muscular basal del duodeno, lo que facilita el vaciamiento gástrico²¹.

2.2.2.3.1.5. Alteraciones en la unión a proteínas transportadoras

La glicoproteína P es el transportador de fármacos mejor caracterizado de la superfamilia de las proteínas ABC y está codificada por el gen ABCB1, anteriormente denominado MDR1.

Una de las principales funciones de la glicoproteína P es facilitar el flujo de salida de la célula de sustratos mediante el uso de energía derivada de la hidrólisis de adenosín trifosfato (ATP) para transportar sustratos a través de la membrana plasmática. Entre estos sustratos se incluyen la bilirrubina, anticancerígenos, glucósidos cardíacos, inmunosupresores, glucocorticoides, inhibidores de la proteasa de tipo 1 del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y otros medicamentos; por lo que su expresión tiene un papel muy importante en la excreción de xenobióticos y metabolitos en orina, bilis y en el lumen del intestino. En la barrera hematoencefálica, la glicoproteína P en el plexo coroideo limita la acumulación de muchos fármacos en el cerebro, incluida la digoxina, ivermectina, vinblastina, dexametasona, ciclosporina, domperidona y loperamida⁴¹⁻⁴³.

Everólimus es un sustrato de esta proteína, y los fármacos que la inhiben, como eritromicina, pueden aumentar la biodisponibilidad del sustrato^{44,45}. La administración de rifampicina conduce a una mayor expresión de glicoproteína P intestinal, lo que da lugar a una disminución de las concentraciones plasmáticas de digoxina (sustrato de glicoproteína P) y, por lo tanto, a un efecto farmacológico reducido⁴⁶.

Además, la glicoproteína P y el citocromo P4503A4 actúan en colaboración funcional durante la eliminación de primer paso del fármaco. La glicoproteína P en el intestino actúa expulsando el fármaco del enterocito a la luz intestinal, aumentando el tiempo de residencia del fármaco en la luz y disminuyendo las concentraciones promedio de fármaco en los enterocitos. Esto permite al CYP3A4 intestinal metabolizar el fármaco de manera más eficiente^{47,48}.

2.2.2.3.2. Distribución

Es el proceso mediante el cual el fármaco va del lugar de absorción a la circulación sistémica y desde ahí a los tejidos. Cuando el fármaco llega a la sangre, puede competir con otros fármacos para unirse a las proteínas plasmáticas, lo que aumenta la fracción libre del fármaco desplazado, y por lo tanto, aumenta el efecto de éste. La unión a las proteínas depende de la afinidad del fármaco por éstas, puede ir desde el 100% (como el atenolol) al 0,1% (como el flurbiprofeno). La albúmina es la principal proteína que actúa como vehículo de fármacos. Su carga a pH de 7,4 es negativa y fija mediante enlaces iónicos tanto fármacos ácidos como básicos, aunque también puede crear enlaces covalentes. Los fármacos ácidos suelen unirse al sitio I (tipo warfarina) y al sitio II (tipo diazepam) de la albúmina, las sustancias no ionizables liposolubles suelen unirse a las lipoproteínas y las bases débiles a la albúmina y a la alfa-glicoproteína. Esta unión a proteínas es reversible y cumple la ley de acción de masas: la cantidad de fármaco unido a proteínas depende de la concentración del fármaco libre, de la constante de asociación, del número de sitios de fijación libres por mol de proteína y de la concentración molar de proteína⁴⁹.

Únicamente es farmacológicamente activo el fármaco que esté libre, porque así puede atravesar las membranas y difundir a los tejidos. Aunque solo los fármacos con alta unión a proteínas

plasmáticas ($\geq 90\%$) con un volumen de distribución pequeño pueden verse afectados por interacciones a este nivel. Entre estos fármacos se encuentra la warfarina y la fenitoína, mientras que los que suelen desplazarlos son los salicilatos y las sulfamidas^{14,49}.

2.2.2.3.3. Metabolismo

Tanto el metabolismo como la excreción se encargan de eliminar los fármacos del organismo.

Concretamente el metabolismo produce cambios en la estructura molecular del fármaco y produce metabolitos, que son sustancias en general menos activas y más hidrosolubles, lo que facilita su eliminación, aunque existen fármacos que no requieren esta transformación y se eliminan inalterados.

Algunas enzimas son las encargadas de realizar estos cambios estructurales, y se encuentran fundamentalmente en el hígado, aunque también pueden encontrarse en el pulmón, riñón, glándulas suprarrenales e intestino. Las reacciones de metabolización de fármacos se considera que tienen lugar en dos fases (tabla 4).

Clasificación de las reacciones metabólicas		
	Fase I	Fase II
Oxidación (sistema microsómico hepático)	Oxidación alifática Hidroxilación aromática N-desalquilación O-desalquilación Epoxidación Desaminación oxidativa Formación de sulfóxidos Desulfuración N-oxidación N- hidroxilación	Glucuronización Acetilización Formación de ácido mercaptúrico Conjugación con sulfato N, O y S-metilación Transulfuración
Oxidación (mecanismos no microsómicos)	Oxidaciones de alcohol y aldehídos Oxidación de purinas Desaminación oxidativa (monoaminoxidasa y diaminoxidasa)	
Reducción	Azorreducción Nitrorreducción	
Hidrólisis	Hidrólisis de ésteres y amidas Hidrólisis de enlaces peptídicos Hidratación de epóxidos	

Tabla 4. Clasificación de las reacciones metabólicas.

Las reacciones de fase I son reacciones de oxidación y reducción, que crean o modifican grupos funcionales; y de hidrólisis, que rompen enlaces ésteres y amidas. El resultado de estas reacciones es aumentar la polaridad de la molécula y, como consecuencia, conseguir la inactivación del fármaco, la conversión a otro producto activo, la conversión en otro también activo, pero con actividad distinta a la del producto original, o la conversión en otro también activo pero tóxico.

Las reacciones de fase II consisten en reacciones de conjugación en las que bien el fármaco o bien el producto obtenido en la fase I se une a moléculas endógenas, consiguiendo así aumentar su tamaño, lo que habitualmente hace que el fármaco se inactive, facilitando su excreción.

Las reacciones de oxidación se producen principalmente en la fracción microsómica del hígado y secundariamente en la mitocondrial, las de reducción en la fracción microsómica, las de hidrólisis en el plasma y las de conjugación en el hígado²¹.

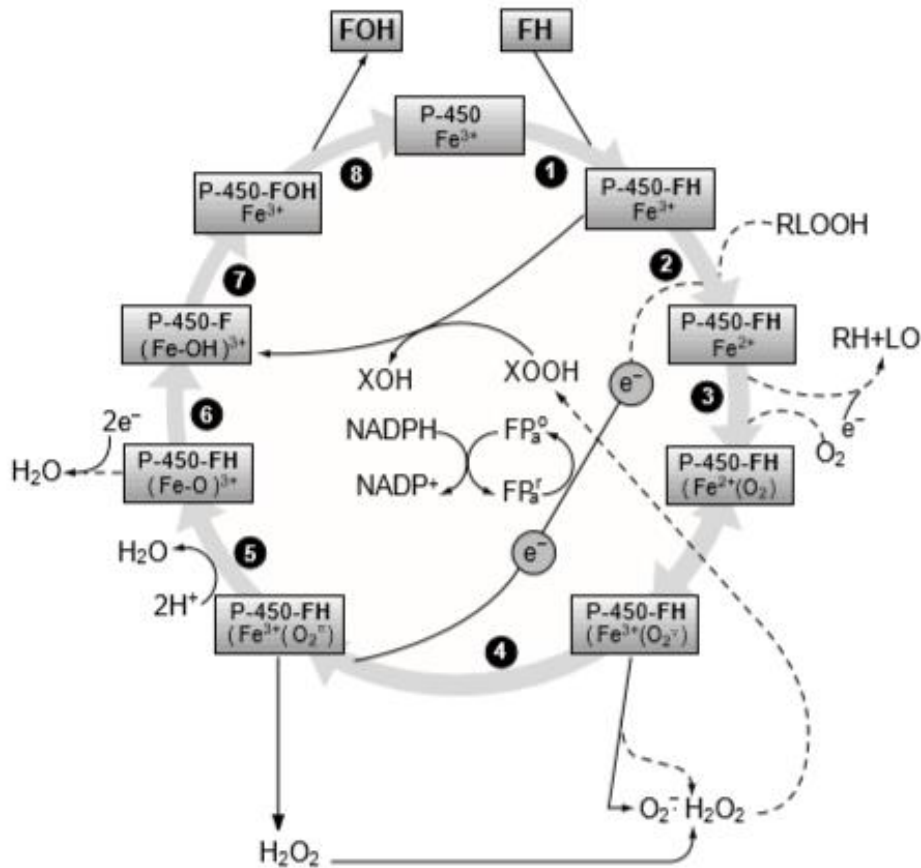
2.2.2.3.3.1. Sistema oxidativo del microsoma hepático: sistema de monooxigenasas u oxidasas de función mixta

Es el sistema más utilizado para la metabolización de fármacos debido a la variedad de reacciones oxidativas que produce y al número de fármacos afectados. Se ubica en la fracción microsómica del hígado, donde se encuentran las membranas que dan lugar al retículo endoplásmico liso.

Las enzimas que intervienen son monooxigenasas, llamadas así porque utilizan un átomo de la molécula de O₂ para la oxidación del sustrato. El otro átomo se reduce para formar agua. La actividad de este sistema depende de un flujo de electrones canalizado por la NADPH-citocromo P450-reductasa desde el NADPH hasta el citocromo P450 (figura 1).

En ocasiones, los electrones son cedidos por el NADH mediante la actividad de la NADH-citocromo-b5-reductasa que transfiere el NADH al citocromo b5. El fármaco en forma reducida se une primero al citocromo P450 oxidado (Fe³⁺), después el citocromo P450 es reducido por la reductasa a citocromo P450-Fe²⁺ y el complejo fármaco-citocromo P450 reducido interactúa con el O₂ molecular para formar un complejo terciario, el oxicitocromo P450 (O₂-P450-Fe²⁺-FH). Dicho complejo puede disociarse dando lugar a un anión peróxido (O₂⁻), regenerándose la hemoproteína férrica, citocromo P450-Fe³⁺-FH. Además, el complejo recibe un segundo electrón para formar sucesivamente otros complejos, de modo que un átomo de oxígeno es transferido al sustrato para oxidarlo y el otro reacciona con dos protones para formar H₂O. El sustrato oxidado queda libre y el citocromo P450 se regenera en forma férrica.

Resulta importante remarcar que en este proceso se produce también la formación de radicales libres, lo que implica la liberación de productos de reducción del oxígeno que no están acoplados a sustratos de hidroxilación como son el anión superóxido (O₂⁻), el peróxido de hidrógeno (H₂O₂) y, en el caso de la reacción 5, el agua. El anión superóxido se origina a partir del dioxígeno, compuesto con una gran capacidad de formar radicales libres²¹.



Fe: átomo de hierro en el sitio activo; FH: fármaco en forma reducida; FOH: fármaco en forma oxidada; FP: NADPH-citocromoP450-reductasa; XOOH: compuesto peróxido que sirve como donador alternativo de oxígeno al O₂ molecular; RLOOH: hidroperóxido lipídico; RH: alcano; LO: oxácido (estos dos, productos de reducción), O₂: anión superóxido.

Figura 1. Esquema del mecanismo de acción del citocromo P450²¹.

Los citocromos P450 comprenden una familia de enzimas que son responsables de alrededor de las tres cuartas partes de todas las reacciones del metabolismo de los medicamentos en humanos. Los enzimas del CYP450 se clasifican según la secuencia de ácido desoxirribonucleico (ADN) que los codifica; la raíz CYP va seguida de un número arábigo que indica la familia, una letra mayúscula que designa la subfamilia y un segundo número arábigo que identifica al enzima individual, como por ejemplo CYP3A4 o CYP3A5. Pueden existir variantes alélicas, en las que algunas bases del ADN se encuentran modificadas. Se les describe añadiendo un asterisco (*) seguido de un número, como por ejemplo CYP3A5*3. La presencia de estas variantes alélicas en determinados individuos es responsable de la variabilidad en la respuesta farmacológica o de la diferente sensibilidad a los medicamentos y a sus efectos tóxicos⁵⁰.

Hay 57 proteínas CYP codificadas en el genoma humano, que son responsables del metabolismo de numerosos compuestos endógenos y exógenos. En general, las familias CYP 1, 2 y 3 incluyen las principales enzimas metabolizadoras de xenobióticos, mientras que las enzimas CYP4 están involucradas en el metabolismo de los ácidos grasos. La mayoría de las reacciones de

metabolización de xenobióticos son realizadas por CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y sobre todo por CYP3A4^{51,52}.

Las IF mediadas por CYP pueden ocurrir por dos mecanismos separados: la inhibición y la inducción enzimática.

La inhibición es el proceso por el cual hay inactivación enzimática o competencia mutua de sustratos en un sitio catalítico. La respuesta neta es la inhibición del metabolismo del fármaco que conduce a mayores concentraciones séricas por una prolongación de la vida media. Esto provoca la potenciación del efecto farmacodinámico, y a menudo conduce a una mayor toxicidad, particularmente entre aquellos agentes con un índice terapéutico muy estrecho, por ejemplo, ciclosporina y tacrólimus. Ejemplos: benzodiazepinas (midazolam, triazolam), inmunosupresores (ciclosporina, tacrólimus, sirólimus), antihistamínicos no sedantes (astemizol, terfenadina), bloqueantes de los canales de calcio (amlodipino, diltiazem, nifedipino, verapamilo), inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa (atorvastatina, lovastatina, simvastatina) y muchos antineoplásicos (etopósido, ifosfamida, ciclofosfamida, alcaloides de la vinca). En cuanto a los fármacos usados en el TPH destacan los antifúngicos azólicos (fluconazol, itraconazol, ketoconazol, voriconazol) y los antibióticos macrólidos (claritromicina, eritromicina).

La inducción es un proceso mediante el cual hay un aumento de la síntesis o una disminución de la degradación de las enzimas CYP, lo que resulta en una disminución de los niveles plasmáticos del sustrato y una disminución de sus efectos farmacodinámicos. Ejemplos de inductores enzimáticos son rifampicina, rifabutina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital y hierba de San Juan³¹.

En la tabla 5 se muestran fármacos sustratos, inductores e inhibidores de las principales isoenzimas del citocromo P450.

Los fármacos que requieren metabolismo por la misma enzima CYP compiten por la unión y el metabolismo por ésta. Por lo tanto, en teoría, cualquiera de los dos fármacos metabolizados por enzimas CYP idénticas pueden tener una interacción potencial, aunque la importancia clínica de la interacción dependerá de las afinidades relativas de los fármacos por unirse a estas enzimas, las concentraciones alcanzadas en el retículo endoplásmico después de dosis terapéuticas y la dependencia del CYP para la eliminación³¹.

Isoenzima del CYP P450	Sustratos	Inductores	Inhibidores
CYP1A2	Cafeína, clozapina, tacrina, teofilina	Omeprazol, rifampicina, tabaco	Cimetidina, ciprofloxacino, diltiazem, eritromicina, fluvoxamina
CYP2C9	Amitriptilina, imipramina, diclofenaco, ibuprofeno, fenitoína, tolbutamida	Rifampicina	Amiodarona, cimetidina, cotrimoxazol, fluconazol, metronidazol, fluvastatina, fenilbutazona
CYP2C19	Diazepam, mefenitoína, omeprazol	Rifampicina	Felbamato, fluoxetina, fluvoxamina, omeprazol
CYP2E1	Alcohol, paracetamol, isoniazida	Alcohol, isoniazida	Disulfiram
CYP2D6	Amitriptilina, clomipramina, codeína, haloperidol, paroxetina, risperidona, tioridazina, flecainida, propafenona, propranolol, timolol	Se desconocen	Amiodarona, fluoxetina, haloperidol, paroxetina, propafenona, quinidina, tioridazina
CYP3A4	Alprazolam, diazepam, midazolam, triazolam, astemizol, terfenadina, cisaprida, carbamazepina, corticoides, ciclosporina, eritromicina, diltiazem, verapamilo, nifedipino, felodipino, lidocaína, quinidina, lovastatina, simvastatina	Carbamazepina, corticoides, fenobarbital, fenitoína, rifampicina	Cimetidina, omeprazol, claritromicina, eritromicina, diltiazem, quinidina, fluconazol, itraconazol, ketoconazol, miconazol, fluoxetina, narigenina

Tabla 5. Fármacos sustratos, inductores o inhibidores de las principales isoenzimas del citocromo P450²¹.

2.2.2.3.3.2. Reacciones de conjugación: glucuronización

En esta fase del metabolismo, los fármacos o los metabolitos obtenidos en la fase I se unen a una serie de moléculas endógenas (ácido glucurónico, glutatión, sulfato y ciertos aminoácidos) que los hacen más solubles.

Los enzimas más conocidos son las uridina difosfato glucuroniltransferasas (UGT), la N-acetiltransferasa (NAT), las sulfotransferasas (ST) y las metiltransferasas (MT).

La glucuronización es el proceso más importante de las reacciones de conjugación. De las moléculas implicadas, las más abundantes son las de la familia de las UGT. Las UGT catalizan la adición covalente de azúcares a una amplia gama de moléculas lipofílicas. Esta biotransformación desempeña un papel fundamental en la eliminación de una amplia gama de productos químicos exógenos y subproductos del metabolismo endógeno, y también controla los niveles y la distribución de muchas moléculas de señalización endógenas. En los mamíferos, la superfamilia comprende cuatro familias: UGT1, UGT2, UGT3 y UGT8. Las enzimas UGT1 y UGT2 tienen funciones importantes en farmacología y toxicología, incluida la contribución a las diferencias interindividuales en la disposición de los medicamentos, así como al riesgo de cáncer. Estos UGT se expresan altamente en órganos de desintoxicación (por ejemplo, hígado, riñón e intestino) y pueden ser inducidos por vías que detectan la demanda de desintoxicación

y modulación de las moléculas de señalización endobiótica. Las funciones de las enzimas de la familia UGT3 y UGT8 se han caracterizado recientemente y sus contribuciones al metabolismo de los medicamentos parecen ser relativamente menores.

La expresión de la enzima UGT está sujeta a polimorfismos, por lo que la capacidad metabólica puede tener grandes diferencias interindividuales. Muchos productos endógenos, como la bilirrubina, los ácidos biliares, la tiroxina y los esteroides son sustratos de la UGT, así como sustratos farmacológicos como el metabolito activo de irinotecán, el belinostat, las sapogeninas, nicotina y la nitrosamina específica del tabaco⁵³.

Tras la glucuronización, las b-glucuronidasas bacterianas del intestino descomponen los productos de esta reacción, y la porción de fármaco no conjugada puede llegar a la circulación enterohepática.

Un ejemplo sería la interacción entre irinotecán y sorafenib, que se ha demostrado in vitro. Sorafenib inhibe la glucuronización vía UGT1A1 y UGT1A9 por lo que si se administra de forma concomitante con fármacos que se eliminan por esta vía (como irinotecán) podría aumentar las concentraciones plasmáticas de estos fármacos⁵⁴.

2.2.2.3.3.2. Metabolismo de primer paso (efecto de primer paso)

Se define como la metabolización del fármaco absorbido en el tracto gastrointestinal que llega al hígado a través de la vena porta y que se metaboliza en él antes de llegar a la circulación sistémica. La fracción de extracción hepática es la fracción del fármaco que hay en el cuerpo que se metaboliza en un solo paso por el hígado. Los fármacos con primer paso hepático poseen una fracción de extracción alta, mayor de 0,7, lo que significa que menos del 30% de la dosis absorbida alcanzará la circulación sistémica. El efecto de primer paso hepático explica que la biodisponibilidad de algunos beta-bloqueantes sea inferior al 30% a pesar de que su absorción gastrointestinal es completa y que la dosis por vía oral deba ser mayor que la administrada por vía intravenosa. En la tabla 6 se muestran algunos ejemplos con fracción de absorción menor de 0,5 por primer paso hepático.

Alprenolol	Doxepina	Isoprenalina	Morfina	Nitroglicerina
Amitriptilina	Doxorrubicina	Ketamina	Nalbufina	Papaverina
Citarabina	Encainida	Labetalol	Naloxona	Pentazocina
Clometiazol	Escopolamina	Lidocaína	Naltrexona	Petidina
Clorpromazina	Estradiol	Lorcainida	Neostigmina	Prazosina
Dextropropoxifeno	5-Fluorouracilo	6-Mercaptopurina	Nicardipino	Propranolol
Dihidroergotamina	Hidralazina	Metilfenidato	Nicotina	Testosterona
Diltiazem	Imipramina	Metoprolol	Nifedipino	Verapamilo
Isosorbida dinitrato				

Tabla 6. Fármacos con fracción de absorción <0,5 por primer paso.

Este efecto de primer paso puede tener una gran importancia en pacientes con enfermedad hepática. Un ejemplo sería el clometiazol, que en estos pacientes aumenta su riesgo de toxicidad por menor efecto de primer paso hepático y menor metabolismo, por lo que sería necesario reducir la dosis. Otro ejemplo sería el caso del niridazol, que aumenta el riesgo de toxicidad por bilharziasis por menor efecto de primer paso²¹.

2.2.2.3.3.3. Inducción enzimática

La exposición a un fármaco puede provocar un aumento de la actividad metabolizante de la fracción microsomal en diversos tejidos. El efecto es consecuencia de la estimulación específica de la síntesis de determinados sistemas enzimáticos microsomales.

Las enzimas cuya síntesis es inducible pertenecen a las familias del citocromo P450, las glucuronil-transferasas y las glutatión-transferasas. La mayoría de las sustancias inductoras del citocromo P450 inducen también los sistemas enzimáticos propios de la fase II de metabolización. Frecuentemente, el grado de inducción de los citocromos P450 es superior al de las enzimas de los procesos de conjugación, por lo que puede producirse un desequilibrio entre la generación de metabolitos procedentes de reacciones de fase I y la velocidad a la cual dichos metabolitos reactivos se inactivan.

La inducción enzimática se produce principalmente en el hígado, aunque también se produce secundariamente en el riñón, glándula suprarrenal, pulmón, sistema gastrointestinal, páncreas, placenta y piel.

Un determinado inductor puede afectar a una o varias formas del citocromo P450, y una reacción metabólica puede ser inducida por más de una sustancia inductora. A veces, las sustancias se comportan como inductores de su propio metabolismo.

Los inductores del sistema de monooxigenasas del citocromo P450 se agrupan en 5 clases:

- a) Tipo fenobarbital o barbitúrico
- b) Tipo hidrocarburos aromáticos policíclicos
- c) Tipo esteroides anabolizantes
- d) Etanol
- e) Clofibrato

Se diferencian por la forma enzimática que resulta afectada de manera preferente. Los más conocidos son los tres primeros.

Los inductores de tipo fenobarbital inducen la síntesis del citocromo P450 y citocromo P450-reductasa, entre otros. Esto se asocia con la proliferación del retículo endoplásmico liso. También aumenta la actividad enzimática de los microsomas, el peso del hígado, la circulación sanguínea hepática, el flujo biliar y ciertas proteínas hepáticas. Sus efectos aparecen en 2 o 3 días. Este grupo es el que engloba el mayor número de fármacos inductores.

Los inductores de tipo hidrocarburos aromáticos policíclicos aumentan la cantidad de citocromo P450 pero no la de citocromo P450-reductasa y su efecto se asocia con la aparición de una oxidasa terminal cualitativamente diferente. Estos incrementan sólo el tamaño del hepatocito, provocando un ligero aumento de la masa hepática, sin importantes cambios morfológicos. El período de latencia es más rápido que en los de tipo fenobarbital, sólo unas horas. Este compuesto produce una estimulación enzimática selectiva limitada, acelerando sólo el metabolismo de unos pocos sustratos. El efecto carcinógeno de algunos hidrocarburos policíclicos se asocia a un aumento de la formación hepática de productos oxidantes altamente reactivos que pueden dañar el ADN.

Los inductores de tipo esteroides anabolizantes (testosterona, metilttestosterona) incrementan el metabolismo hepático, pero no se conoce el mecanismo por el cual estas sustancias inducen el metabolismo microsomal. El espectro de sustancias que aumentan su velocidad metabólica con estos compuestos es parecido al del fenobarbital. Estos no aumentan el peso del hígado, ni el contenido de proteína, ni la cantidad de citocromo P450. Sus efectos tardan mucho en aparecer, entre 2 y 3 semanas.

Las consecuencias clínicas de la inducción enzimática difieren según si el metabolito producido es activo o inactivo. Si se forman metabolitos activos, la inducción puede producir un aumento de la actividad, y si este metabolito es tóxico, un aumento de la toxicidad. En cambio, si el metabolito que se forma es inactivo, la inducción ocasiona una disminución de la intensidad o de la duración del efecto del fármaco⁵⁵.

2.2.2.3.3.4. Inhibición enzimática

Se trata de una reducción de la actividad de las enzimas microsómicos tras la administración de un agente inhibidor, bien un fármaco o bien otra sustancia. La inhibición de las enzimas de biotransformación ocasiona mayores concentraciones plasmáticas del fármaco original, prolongando su efecto y aumentando el riesgo de toxicidad. La inhibición es un proceso más rápido que la inducción, lo que provoca un aumento de las concentraciones del fármaco original a los 2-3 días.

La competencia de varios fármacos por la unión al sitio activo de la enzima puede disminuir el metabolismo de uno de ellos, según la concentración que haya de cada sustrato y de su afinidad por el enzima.

El mecanismo de acción de los inhibidores del citocromo P450 puede ser:

- Inhibición competitiva. Es el tipo de inhibición más frecuente. El agente inhibidor reduce la velocidad de metabolización del sustrato porque es un compuesto que se comporta también como otro sustrato de la enzima (como metacolina y colinesterasa) o es un compuesto que ocupa los centros activos de la enzima, aunque no llega a ser metabolizado por ésta (como la anfetamina, que no es metabolizada por la monoaminoxidasa pero inhibe la acción metabolizante de ésta sobre la tiramina). El agente más afín se une al receptor, impidiendo la unión del otro y su metabolización. La inhibición puede evadirse si se aumenta la concentración de sustrato^{21,56}. Un ejemplo sería la glibenclamida, potente inhibidor del CYP2C9, que inhibe fuertemente el metabolismo de la warfarina y la fenitoína, ambos catabolizados por dicha isoenzima⁵⁷.
- Inhibición no competitiva. El agente inhibidor forma un complejo con la enzima mediante el cual hace imposible (parcial o totalmente) la interacción de la enzima con su sustrato. La formación del complejo puede ser reversible o irreversible, pero la inhibición no se puede revertir, ni siquiera aumentando la concentración del sustrato. La consecuencia clínica es un incremento de la semivida del fármaco cuyo metabolismo es inhibido, lo que normalmente da lugar a un incremento de la actividad farmacológica²¹.

2.2.2.3.4. Excreción

Se trata de la salida de fármacos y de sus metabolitos desde el sistema circulatorio al exterior del organismo. Las vías de excreción principales son el riñón, el pulmón y el sistema hepatobiliar. El riñón es el órgano más importante para la excreción de la mayoría de fármacos, mientras que el pulmón lo es para gases y fármacos volátiles. Las sustancias excretadas en las heces son principalmente fármacos ingeridos no absorbidos o metabolitos excretados en la bilis y no reabsorbidos en el tracto intestinal. Se consideran vías secundarias de excreción las glándulas salivales, el estómago, el intestino, el colon, las glándulas sudoríparas, la mama, las glándulas lagrimales, el pelo y la piel.

2.2.2.3.4.1. Excreción renal

Es la vía más importante de excreción de fármacos, muy importante si además se eliminan de forma exclusiva por esta vía; en cambio, pierde importancia en los fármacos que se eliminan principalmente por metabolismo.

En el paso del fármaco a la orina intervienen diferentes procesos. El plasma sanguíneo se filtra completamente en los capilares del glomérulo renal. Así los fármacos que están disueltos en el plasma pueden pasar a la luz de la nefrona. La arteriola eferente que sale del glomérulo continúa hacia el túbulo renal, con cuya pared entra en contacto, y el contenido de sangre que no pudo filtrarse tiene otra oportunidad de hacerlo al pasar a la luz tubular por secreción pasiva o activa.

Los fármacos presentes en los túbulos renales, al haberse filtrado por el glomérulo o haber sido secretados, pueden reabsorberse parcial o completamente. La cantidad final de un fármaco que se excreta por la orina es la resultante de la filtración glomerular y de la secreción tubular, menos la reabsorción tubular.

La filtración glomerular se produce en los capilares del glomérulo renal, que tienen muchos poros intercelulares por donde pasan las moléculas, excepto las que son grandes o están unidas a proteínas plasmáticas. Por ello, la filtración aumenta cuando disminuye la unión de los fármacos a las proteínas plasmáticas. De los capilares pasan a la cápsula de Bowman. La filtración glomerular se expresa como aclaramiento de inulina y su valor está condicionado por factores como patologías y la edad (va de 10mL/min (en un lactante sano) a 130 mL/min (en un adulto sano)).

La secreción tubular se realiza desde el espacio peritubular a la luz de los túbulos renales. Puede ser activa o pasiva. La activa utiliza proteínas transportadoras de sustancias endógenas. Existen dos sistemas de transporte en esta modalidad, uno para aniones orgánicos y otro para cationes orgánicos; y en cada sistema los fármacos pueden competir entre sí. La secreción pasiva se realiza en la parte más proximal del túbulo renal a favor de gradiente de concentración. Cuando los fármacos se excretan por secreción tubular, es indiferente cual es la fracción libre y cual la ligada a proteínas plasmáticas siempre que la unión sea reversible, ya que una vez la fracción libre es extraída del plasma por las células tubulares, la fracción ligada se disocia rápidamente, y el fármaco acaba pasando totalmente a la orina. La suma de la filtración renal y la secreción tubular, expresada mediante el aclaramiento del ácido paraaminohipúrico, va desde 25 mL/min (lactante) a 650 mL/min (adulto).

La reabsorción tubular se produce fundamentalmente por difusión pasiva cuando la reabsorción de agua en el túbulo proximal aumenta la concentración de fármaco en su luz, lo que invierte el gradiente de concentración. Ésta depende de la liposolubilidad del fármaco y del pH de la orina, ya que condiciona el grado de ionización. La alcalinización de la orina aumenta la eliminación de ácidos débiles, como fenobarbital y salicilatos; mientras que la orina ácida favorece la eliminación de bases débiles, como las anfetaminas o la quinidina. En las intoxicaciones por fármacos se puede acelerar la excreción mediante la apropiada alcalinización de la orina con bicarbonato sódico o la acidificación de la misma con cloruro amónico^{21,55}.

2.2.2.3.4.2. Excreción biliar

Los fármacos pasan de la circulación a la bilis por difusión pasiva o por transporte activo.

Se eliminan principalmente por la bilis:

- Sustancias con elevado peso molecular. La conjugación hepática, al añadir radicales, aumenta el peso molecular, facilitando la excreción biliar.
- Sustancias con grupos polares, tanto aniones como cationes, que pueden ser del fármaco o de los radicales suministrados por el metabolismo.
- Compuestos no ionizables con una simetría de grupos lipófilos e hidrófilos que favorece la secreción biliar.
- Algunos compuestos organometálicos.

Los fármacos pasan de la circulación a la bilis por difusión pasiva o por transporte activo. Existen tres mecanismos de transporte activo que funcionan contra gradiente: tanto los aniones orgánicos como los cationes orgánicos son transportados activamente a la bilis por sistemas similares a los que transportan estas sustancias en el túbulo renal. El tercer sistema es un mecanismo de transporte activo para moléculas sin ionizar que contienen grupos lipófilos (como esteroides, glucósidos cardiotónicos y sustancias afines). Estos tres procesos de transporte activo son distintos e independientes entre sí^{21,55}.

2.3. Estudios de IF en pacientes hematológicos y pacientes sometidos a TPH

Los pacientes sometidos a TPH son tratados con unos regímenes farmacológicos muy complejos, que incluyen quimioterapia, inmunosupresores y agentes antimicrobianos, entre otros, cuya combinación puede dar lugar a múltiples IF, lo que pueden incrementar el riesgo de efectos adversos o reducir la efectividad de algunos tratamientos. Otros factores que pueden contribuir a aumentar las IF son el número de fármacos administrados, la duración de la estancia en el hospital y el tipo de procedimiento al que se somete el paciente. Además, estos pacientes pueden presentar comorbilidades asociadas, incluyendo disfunción renal y hepática, deficiente estado nutricional y disminución de la unión a proteínas, lo que aumenta el riesgo de IF clínicamente relevantes^{16,19,58}.

2.3.1. Epidemiología de las IF en el TPH

En los últimos años se ha incrementado el interés por el tema de las IF en este contexto. Los principales estudios epidemiológicos de IF en pacientes sometidos a TPH son los siguientes:

- Egger y cols. 2010⁵⁹: estudio retrospectivo cuyo objetivo fue evaluar la frecuencia de las IF potenciales y efectos adversos asociados al uso de antifúngicos en pacientes sometidos a TPH. Se utilizó la base de datos Micromedex®. Se evaluaron 120 pacientes, de los cuales 36 recibieron antifúngicos. Se recogieron un total de 124 reacciones adversas en 32 de los 36 pacientes tratados. De las 124 reacciones adversas, 54 era posible y 9 probable que estuvieran relacionadas con antifúngicos. De los tratamientos con anfotericina B convencional, se asociaron con uno o más efectos adversos posibles el 93% y el 36% con uno o más efectos adversos probables. Las cifras correspondientes para anfotericina B liposomal fueron 100% y 7%, para voriconazol 68% y 11% y para caspofungina 70% y 0%. Se detectaron un total de 57 IF potencialmente graves asociadas con antifúngicos en 31 de los 36 pacientes. De éstos, 14 IF fueron una posible causa de efectos adversos y 5 IF probable. La interacción más frecuente fue entre voriconazol y ciclosporina A, que afectó a 20 pacientes.
- Guastaldi y cols. 2011⁶⁰: estudio transversal cuyo objetivo fue evaluar la prevalencia de posibles IF en pacientes sometidos a TPH en el momento de la preinfusión (día -1), para describir las IF potenciales y evaluar su frecuencia y gravedad. Se utilizó la base de datos Drug-Reax (Micromedex®). Se analizaron los tratamientos de 70 pacientes y las IF se categorizaron de acuerdo con niveles de severidad, evidencia e inicio (rápido y tardío). Solo las interacciones de gravedad mayor o moderada se incluyeron en el análisis de IF. El 65,7% (46 pacientes) se sometieron a TPH autólogo. Los pacientes recibieron una mediana de 8 medicamentos y se detectaron hasta 128 IF potenciales. El 60% (42 pacientes) tenían al menos 1 IF potencial y el 21,4% (15 pacientes) estuvieron expuestos a al menos 1 IF potencial grave. Los medicamentos más comúnmente involucrados fueron ciclosporina (9 pacientes, 28,1%), fenitoína (8, 25%) y fluconazol (5, 15,6%). La mayoría de las IF potenciales tenían una gravedad moderada (110, 85,9%), un mecanismo farmacocinético (67, 52,3%) y se clasificaron como de inicio tardío (106, 82,8%). Las interacciones de mayor gravedad más frecuentes fueron fluconazol-cotrimoxazol, diazepam-fentanilo, fluconazol-levofloxacino y fluconazol-fentanilo. El estudio concluyó que la prevalencia de IF potenciales durante el período de acondicionamiento de TPH fue alta como consecuencia de la complejidad terapéutica del procedimiento y que la mayoría de las IF potenciales identificadas en el estudio pueden tener consecuencias clínicamente relevantes, ya que pueden conducir a nefrotoxicidad, cardiotoxicidad y otros efectos adversos indeseables.
- Guastaldi y Secoli 2011⁶¹: estudio transversal y prospectivo que analizó las IF potenciales de los antimicrobianos utilizados en pacientes sometidos a TPH e identificó los factores asociados a las IF. Participaron 70 pacientes y las bases de datos utilizadas fueron Drug Interactions Facts y Drug Interactions Handbook. La mitad de los pacientes fueron expuestos a 13 IF, que ocurrieron con fluconazol (53,8%), ciprofloxacino (30,8%) y cotrimoxazol (15,4%). La mayoría (92,3%) presentó gravedad moderada, inicio de efecto tardío (61,5%) y necesidad de monitorizar la terapia (76,9%). Los factores que se asociaron al riesgo de IF fue la administración de cuatro o más medicamentos ($p < 0,001$), edad entre 40 y 49 años ($p < 0,001$) y sexo masculino ($p < 0,001$).
- Jaklic y cols. 2013⁶²: estudio retrospectivo cuyo objetivo fue caracterizar la prevalencia de las IF en los pacientes sometidos a TPH alogénico tratados con ácido micofenólico en los primeros 21 días post-TPH. Se utilizaron cuatro bases de datos de IF (University of

Washington Drug Interaction Database, Stockley's Interactions, Lexicomp®, Micromedex® y Drugs.com) y PubMed como buscador. Participaron 84 pacientes, que recibieron una mediana de 13 fármacos (rango 7-24) incluyendo el ácido micofenólico y el 87% de los pacientes tuvieron al menos 1 IF potencial. La mayoría de las IF estaban relacionadas con la medicación asociada al TPH. Se prescribieron un total de 187 fármacos, 11 de los cuales (5,9%) tuvieron una IF potencial. El total de IF fue de 135. La mediana de IF potenciales por paciente fue 2 (rango 0-4). Diez tipos de IF podían disminuir el área bajo la curva (AUC) del ácido micofenólico y un tipo de IF podía aumentarlo. Las IF potenciales más comunes de éste fueron con ciclosporina (n=58), omeprazol (n=28) y pantoprazol (n=20).

- Gholaminezhad y cols. 2014⁶³: estudio retrospectivo cuyo objetivo fue determinar el patrón y los factores asociados a las IF potenciales graves y moderadas en las etapas previas e inmediatas después del TPH. Se utilizó la base de datos Lexi-Interact. Entre 384 pacientes, se detectaron un total de 13600 IF. La mediana de IF por pacientes fue de 41. Todos los individuos experimentaron al menos una IF. El 81,8% de las IF detectadas fueron moderadas. El mecanismo de acción predominante de las IF fue farmacocinético (54,3%). La interacción entre cotrimoxazol y fluconazol fue la más frecuente (en el 95,3% de la población estudiada). El 61,5% de las IF detectadas fueron causadas por fármacos relacionados con el TPH. No se identificaron IF entre fármacos anticancerígenos. Las interacciones de ciclofosfamida con fenitoína, busulfán con metronidazol, dexametasona o claritromicina fueron las únicas IF detectadas entre los medicamentos anticancerígenos y no anticancerígenos. El tipo de TPH y el número de medicamentos administrados se asociaron significativamente con las principales IF.
- Trevisan y cols. 2015⁶⁴: estudio transversal cuyo objetivo fue evaluar la prevalencia de IF que ocurren en pacientes con TPH el día de la infusión de células madre hematopoyéticas (día 0). La base de datos utilizada fue DrugReax® (Micromedex®) y se clasificaron según el nivel de gravedad, la evidencia científica disponible, el tiempo de inicio y el posible impacto clínico. Cuarenta pacientes sometidos a TPH se incluyeron en este estudio. Treinta y tres pacientes (82,5%) estuvieron expuestos a al menos una IF grave y a una contraindicada de manera concomitante. Todos los pacientes expuestos a IF tenían un mayor riesgo de cardiotoxicidad. La mayoría de los casos de IF se clasificaron como graves (80,9%), con tiempo de inicio no especificado (61,9%) y con evidencia científica buena o excelente (52,4%). El estudio concluyó que los pacientes con TPH tienen una alta prevalencia de IF clínicamente relevantes.
- Ozdemir y cols. 2018⁶⁵: estudio prospectivo y observacional cuyo objetivo fue analizar las IF en pacientes pediátricos sometidos a TPH. La base de datos utilizada fue Micromedex Solutions®. Se evaluaron un total de 20 pacientes con una edad media de 8 años (0,6-17). El 35% de los pacientes con enfermedades hematológicas no malignas. Se detectaron un total de 454 posibles IF en los 20 pacientes. El número de IF causadas por fármacos del TPH fue de 396 (87,2%). 215 IF fueron graves, 210 moderadas; 18 contraindicadas y 29 menores. La IF más observada (en 15 pacientes) fue ciclosporina-fluconazol. El 21,4% de las IF en el acondicionamiento y el 24,6% en el post-trasplante fueron consideradas clínicamente relevantes según el médico; mientras que para el farmacéutico el 52,3% de las IF tanto en el acondicionamiento como en el post-trasplante fueron clínicamente significativas.

- Valverde y cols. 2018¹⁶: estudio retrospectivo, observacional de cohortes cuyo objetivo fue analizar las posibles IF entre agentes antiinfecciosos, antineoplásicos e inmunomoduladores y sus efectos clínicos presentados por pacientes en el periodo de acondicionamiento del TPH. Se incluyeron un total de 53 pacientes y el 69,8% presentaron alguna interacción potencial con medicamentos. De estos, el 97,3% exhibió algún síntoma que pudo estar asociado con estas interacciones. Las interacciones con ciclofosfamida y ciclosporina fueron las más graves. Las posibles interacciones observadas durante el período de acondicionamiento se asociaron con los síntomas presentados por los pacientes.
- Sánchez y cols. 2019⁶⁶: estudio retrospectivo cuyo objetivo fue evaluar la prevalencia y la densidad (definida como el nº de días con IF/paciente) de las IF farmacocinéticas y farmacodinámicas potenciales, y la evolución de la función renal en receptores adultos de TPH durante su estancia en la Unidad de TPH. Participaron 31 pacientes adultos ingresados y la prevalencia de IF farmacocinéticas fue diez veces menor que las IF farmacodinámicas. Las IF contraindicadas eran raras y solo de origen farmacocinético. Los principales fármacos implicados en las IF farmacocinéticas fueron ciclosporina, metotrexato, esomeprazol, tramadol y vincristina. La media de IF potenciales por paciente, relacionadas con la nefrotoxicidad, fue de 7 y la media de días durante los cuales ocurrieron potencialmente las IF relacionadas con la nefrotoxicidad fue de 77 días por paciente. La disminución en la tasa de filtración glomerular (TFG) a lo largo de la estancia (promedio de disminución de 13 ml/min) se correlacionó con el número de días de posibles IF nefrotóxicas. Por ello, se concluyó que las IF potenciales en pacientes con TPH son bastante comunes y las IF farmacocinéticas fueron menos frecuentes, pero de mayor grado, que las farmacodinámicas. Además, la disminución de la TFG sugirió que la densidad de posibles IF nefrotóxicas puede ser un problema a considerar en estos pacientes.

2.3.2. Epidemiología de IF en pacientes hematológicos

- Hadjibabaie y cols. 2013⁶⁷: estudio transversal cuyo objetivo fue evaluar el patrón y los probables factores de riesgo para IF moderadas y relevantes en pacientes ingresados en hospitalización en la Unidad de Onco-Hematología. La base de datos utilizada fue Lexi-Interact. Se detectaron 185 IF de severidad grave o moderada en 83 pacientes. La mayoría de las IF (69,73%) se clasificaron como farmacocinéticas. El fluconazol (25,95%) fue el fármaco más frecuentemente implicado en las IF. La interacción de cotrimoxazol con fluconazol fue la IF más frecuente (27,27%). La vincristina con imatinib fue la única IF entre dos agentes anticancerígenos. El número de medicamentos administrados durante la estancia se consideró como un factor de riesgo para desarrollar IF.
- Fernández de Palencia y cols. 2017⁶⁸: Estudio prospectivo, observacional y descriptivo cuyo objetivo fue determinar la prevalencia de las IF clínicamente relevantes, identificar las IF más frecuentes y los factores de riesgo asociados de los pacientes ingresados en hospitalización de la Unidad de Hematología. Las bases de datos utilizadas fueron: Micromedex® y Drug Interaction Facts®. Se registraron todas las posibles IF identificadas de gravedad moderada o superior. Se detectaron un total de 2061 IF en 317 tratamientos de 58 pacientes (de los cuales 73 tratamientos correspondían a 10

pacientes sometidos a TPH). La prevalencia de las IF en las bases de datos Micromedex y Drug Interaction Facts fue del 74,1% y 56,8%, respectivamente. Los antifúngicos azólicos, los fármacos inmunosupresores, los antieméticos, los antidepresivos, los antiácidos y los corticoides fueron los fármacos implicados más frecuentemente. El principal factor de riesgo asociado con mayores probabilidades de IF fue un mayor número de fármacos no antineoplásicos.

2.3.3. Estudios de IF entre fármacos concretos en pacientes sometidos a TPH

2.3.3.1. IF entre antifúngicos azólicos e inhibidores de la calcineurina

- Leather y cols. 2006⁶⁹: estudio prospectivo, abierto y unicéntrico en el que evaluó la interacción farmacocinética entre itraconazol, ciclosporina A y tacrólimus intravenosos en pacientes sometidos a TPH alogénico. En el estudio participaron 17 pacientes y se realizó en 2 fases, siendo los pacientes los propios controles. En la fase 1, se evaluaron las concentraciones en estado estacionario y el aclaramiento de ciclosporina A y tacrólimus administrados solos. La fase 2 evaluó las concentraciones séricas y el aclaramiento de ciclosporina A y tacrólimus al administrarse concomitantemente itraconazol. La media de aumento de la concentración sérica de tacrólimus fue del 83% y de ciclosporina A del 80%. No hubo correlación entre las concentraciones séricas de itraconazol y las concentraciones séricas de tacrólimus o ciclosporina A. Se concluyó que son necesarias reducciones de dosis de tacrólimus y ciclosporina A entre el 20-25% cuando se inicia tratamiento con itraconazol y que es necesaria una estrecha vigilancia posterior de las concentraciones séricas para guiar las modificaciones de dosis adicionales.
- Kawazoe y cols. 2006⁷⁰: estudio retrospectivo en forma de serie de casos cuyo propósito fue evaluar el impacto al cambiar el agente antifúngico triazol, de fluconazol a voriconazol, en la concentración sanguínea de tacrólimus, administrado conjuntamente, en pacientes que reciben TPH alogénico. La concentración de tacrólimus en sangre aumentó 4,5 veces después de cambiar de fluconazol a voriconazol, lo que requirió una reducción de dosis de tacrólimus en un 80% cuando se administraba concomitantemente fluconazol y tenía que cambiarse a voriconazol.
- Mihara y cols. 2008⁷¹: estudio retrospectivo cuyo objetivo fue examinar si las diferentes vías de administración de fluconazol alteran sus IF con los inhibidores intravenosos de calcineurina. Participaron 53 pacientes sometidos a TPH alogénico que recibieron inhibidores de calcineurina por vía intravenosa. Se midieron los niveles de ciclosporina A o tacrólimus en sangre en estado estacionario antes y después de cambiar la vía de administración de fluconazol (200 mg/día) de intravenosa a oral. La media de ciclosporina A o tacrólimus en sangre en estado estacionario aumentó significativamente (ciclosporina A: de $362 \pm 17,8$ a $394 \pm 28,4$ ng/mL; tacrólimus: de $17,4 \pm 0,39$ a $18,8 \pm 0,64$ ng/mL) ($p < 0,05$). Se concluyó que el fluconazol administrado vía oral tiene un mayor impacto que el intravenoso en sus IF con los inhibidores intravenosos de la calcineurina, por lo que se recomienda monitorizar los niveles de tacrólimus y ciclosporina.
- Mori y cols. 2009⁷²: estudio retrospectivo cuyo objetivo fue evaluar la IF entre itraconazol en solución oral y los inhibidores de calcineurina. Participaron 10 receptores

- de TPH alogénico en quienes se inició itraconazol en solución oral cuando habían recibido una dosis constante de inhibidores de calcineurina (ciclosporina A o tacrólimus). La concentración en sangre de los inhibidores de la calcineurina aumentó significativamente después de iniciar la solución oral de itraconazol, siendo el aumento a los 7-10 días después de iniciarlo del 93,7%. El nivel plasmático de itraconazol/hidroitraconazol se correlacionó significativamente con el aumento en las concentraciones de los inhibidores de la calcineurina. Se concluyó que la solución oral de itraconazol interacciona significativamente con los inhibidores de la calcineurina con una amplia variabilidad interindividual en los receptores de TPH alogénico, lo que podría explicarse en parte por la biodisponibilidad variable de la solución oral de itraconazol.
- Nara y cols. 2010⁷³: caso clínico de una mujer de 21 años con linfoma de Hodgkin, sometida a TPH alogénico, que recibía tacrólimus vía oral (0,06mg/kg/día administrado c/12h). Posteriormente, se inició tratamiento con itraconazol intravenoso (200mg c/12h) y dos días más tarde se cambió a solución oral. La concentración de tacrólimus antes de iniciar itraconazol fue de 5,7-8,3 ng/mL, mientras que, administrado concomitantemente con itraconazol, alcanzó concentraciones de 16ng/mL y 102,4ng/mL (antes y 2 horas después de administrar tacrólimus, respectivamente), por lo que se redujo la dosis progresivamente hasta 0,004mg/kg/día. Se concluyó que itraconazol inhibe el metabolismo de tacrólimus a través de CYP3A, aumentando así sus niveles en sangre, y que esta IF puede ser más relevante en pacientes que portan el alelo CYP3A5*1.
 - Sadahira y cols. 2012⁷⁴: en una serie de casos se evaluó la magnitud de la IF entre voriconazol oral y ciclosporina oral, y su relación con los niveles de voriconazol en pacientes sometidos a TPH alogénico. Se incluyeron 19 pacientes que ya estaban en tratamiento con ciclosporina. Se inició voriconazol a 200mg c/12h para el tratamiento o profilaxis de la infección fúngica. Los niveles se midieron a los 7-10 días de iniciar voriconazol, cuando los niveles de ciclosporina eran estables. La concentración de ciclosporina aumentó significativamente de 63,1 a 113,7 ng/mL ($p < 0,001$). El incremento medio fue del 83% (rango 0,3-224,7%). No se observó correlación entre los niveles del inhibidor de calcineurina y los niveles de voriconazol.
 - Kikuchi y cols. 2012⁷⁵: estudio similar al previo, cuyo objetivo fue analizar la IF entre voriconazol y ciclosporina, administrados ambos por vía oral, en pacientes sometidos a TPH. Incluyeron 20 pacientes en tratamiento crónico con ciclosporina que iniciaron tratamiento con voriconazol oral (400 mg/día). Se evaluó la variación de la concentración de ciclosporina antes y 7-10 días después de iniciar voriconazol. La mediana de concentraciones de ciclosporina aumentó significativamente de 64,1 a 114,3 ng/mL ($p < 0,01$) al iniciar voriconazol, y la mediana del aumento fue 83% (rango 0,3-224,7%). La concentración plasmática de voriconazol no se correlacionó significativamente con el aumento de las concentraciones de ciclosporina. Se concluyó que la magnitud de esta IF es muy variable, y no puede explicarse por la diferencia en los niveles sanguíneos de voriconazol.
 - Mori y cols. 2012⁷⁶: estudio en el que se analizaron las IF entre voriconazol oral y tacrólimus oral en pacientes sometidos a TPH alogénico. Participaron 25 pacientes y las concentraciones de tacrólimus se midieron antes y a los 7-10 días de iniciar voriconazol a dosis de 400mg/día. La mediana de concentración de tacrólimus aumentó

significativamente de 172,8 a 537,8 ng/mL ($p < 0,01$) después del inicio de voriconazol. El aumento medio fue de 138,8% (rango -32 a 685,7%). La concentración plasmática de voriconazol no se correlacionó con el aumento de la concentración de tacrólimus, por lo que se concluyó que el voriconazol oral tiene una IF significativa con el tacrólimus oral con una amplia variabilidad interindividual, que no puede explicarse por la biodisponibilidad del voriconazol.

- Nara y cols. 2013⁷⁷: estudio prospectivo unicéntrico cuyo propósito fue investigar las IF de itraconazol con los inhibidores de calcineurina administrados por vía oral en receptores de TPH alogénico. Participaron 16 pacientes (8 en tratamiento con tacrólimus y 8 con ciclosporina). Un mes después, se inició tratamiento con itraconazol en solución oral. Se midieron las concentraciones de tacrólimus y ciclosporina antes de la administración concomitante y una semana después; se tomaron muestras justo antes (C0h) y dos horas después (C2h) de la administración de los inhibidores de la calcineurina. Las concentraciones medias C0h de tacrólimus y ciclosporina en el día 7 después del inicio de itraconazol fueron 5,6 y 2,7 veces más altos, respectivamente, que los valores correspondientes obtenidos antes del inicio del tratamiento con itraconazol. El día 7 después del inicio del antifúngico, las dosis medias de tacrólimus y ciclosporina se redujeron a un 33,7% y a un 66,5% de las dosis antes de la administración conjunta, respectivamente, para ajustar el objetivo de concentraciones terapéuticas de los inhibidores de la calcineurina. Se concluyó que la magnitud de la IF entre tacrólimus oral e itraconazol fue significativamente mayor que entre la ciclosporina oral e itraconazol.
- Yang y cols. 2013⁷⁸: estudio retrospectivo que identificó 10 de 104 casos (9,62%) que sufrieron complicaciones mortales asociadas potencialmente con la IF entre ciclosporina A e itraconazol o voriconazol después del TPH alogénico. Diez pacientes experimentaron niveles supraterapéuticos de ciclosporina incluso con una reducción preventiva de la dosis y un rápido ajuste de ésta. Seis pacientes desarrollaron EICR de grado I a III y finalmente murieron por síndrome de neumonía idiopática o por hemorragia alveolar; otros cuatro pacientes murieron por complicaciones neurológicas asociadas a ciclosporina A. Se observó insuficiencia hepática y renal en solo uno de los casos.
- Iwamoto y cols. 2015⁷⁹: estudio unicéntrico prospectivo, de cohortes, cuyo propósito fue evaluar la variabilidad de las concentraciones de tacrólimus en sangre debida a las actividades metabólicas hepáticas de CYP3A y CYP2C19 en receptores de TPH. Se incluyeron 21 pacientes que recibieron tacrólimus intravenoso del día -1 al día 21, ajustándose la dosis para mantener una concentración de 10-15 ng/mL. Se observaron diferencias significativas entre los receptores de TPH con el alelo CYP3A5*1 y el genotipo CYP3A5*3/*3 con respecto a la mediana de concentración/dosis de tacrólimus el día 14 (563 frente a 742 ng/mL por mg/kg) ($p < 0,01$) y el día 21 (672 frente a 777 ng/mL por mg/kg) ($p < 0,05$) después del TPH. Se detectó que la administración concomitante de voriconazol aumentó significativamente la mediana de concentración/dosis de tacrólimus el día 14 (557 frente a 723 ng/mL por mg/kg) ($p < 0,01$). Se mostró que la posesión del genotipo CYP3A5*3/*3 y la administración concomitante de voriconazol son factores de riesgo independientes, que contribuyeron significativamente a un aumento de la relación concentración/dosis de tacrólimus en receptores con este genotipo (78%). En los receptores de TPH con genotipo CYP2C19*1/*1 se descubrió que la influencia de voriconazol en la relación de concentración/dosis de tacrólimus fue

relativamente leve, incluso en un receptor con CYP3A5*3/*3 simultáneo. Se concluyó que en receptores de TPH la variabilidad de la concentración en sangre de tacrólimus intravenoso podría explicarse en parte por la variación genética de CYP3A5. Los resultados del estudio también implican que la magnitud de la interacción hepática entre tacrólimus y voriconazol se ve afectada por el polimorfismo genético de los genes CYP3A5 y CYP2C19.

- El-Asmar y cols. 2015⁸⁰: informe de un caso de un hombre de 65 años con leucemia mieloide aguda que se sometió a un TPH alogénico, utilizando como profilaxis de la EICR sirólimus y tacrólimus. Desarrolló candidiasis oral que requirió tratamiento con clotrimazol vía tópica, lo que posteriormente dio lugar a una toxicidad renal grave atribuida a los niveles supraterapéuticos de sirólimus y tacrólimus. La función renal del paciente mejoró después de suspender temporalmente ambos inmunosupresores y administrar fenitoína para ayudar a inducir el metabolismo de ambos. Este caso destaca las toxicidades repentinas y graves como consecuencia de las IF de clotrimazol-sirólimus y clotrimazol-tacrólimus, incluso cuando se administra por vía tópica.
- Masoumi y cols. 2017⁸¹: estudio prospectivo de cohortes cuyo objetivo fue evaluar comparativamente la IF entre voriconazol oral/intravenoso y ciclosporina oral en pacientes sometidos a TPH alogénico que habían recibido una dosis constante de ciclosporina antes de iniciar voriconazol. Participaron 29 pacientes. La concentración sanguínea de ciclosporina se determinó antes y 5-8 días después de iniciar voriconazol. La concentración plasmática de voriconazol se midió en estado estacionario. Se evaluaron los cambios en la concentración sanguínea de ciclosporina después de la administración de voriconazol. La relación concentración/dosis de ciclosporina aumentó significativamente después del inicio de voriconazol en ambas vías de administración. La alteración de la relación concentración/dosis de ciclosporina no difirió significativamente entre el grupo de voriconazol oral e intravenoso. Hubo una correlación significativa en todos los pacientes entre la concentración plasmática de voriconazol y el porcentaje de incremento de la relación concentración/dosis de ciclosporina.
- Kieu y cols. 2018⁸²: estudio retrospectivo unicéntrico cuyo propósito fue determinar la magnitud del efecto de la administración de isavuconazol en las proporciones concentración/dosis de tacrólimus y sirólimus en pacientes con TPH alogénico. Los pacientes recibieron al menos 10 días de tratamiento combinado con isavuconazol-tacrólimus y/o sirólimus. Las concentraciones séricas mínimas de tacrólimus y sirólimus se midieron hasta dos veces por semana durante 4 semanas. Participaron 22 pacientes que recibieron tacrólimus y 20 pacientes que recibieron sirólimus. La relación media concentración/dosis aumentó significativamente desde el inicio en 1,42 veces para tacrólimus durante la semana 1 y hasta 1,56 veces para sirólimus durante la semana 2. Por lo que se concluyó que las proporciones concentración/dosis de ambos inmunosupresores aumentaron moderadamente durante las primeras dos semanas desde el inicio de isavuconazol.
- Collins y cols. 2019⁸³: estudio retrospectivo unicéntrico con el propósito de determinar si las dosis de tacrólimus deben disminuirse al inicio del tratamiento con posaconazol en pacientes que reciben TPH alogénico. Participaron 79 pacientes. En los pacientes que no recibieron una reducción empírica de la dosis, se observó que la mediana de tiempo

hasta conseguir una concentración terapéutica de tacrólimus fue significativamente más larga ($p=0,0395$), la tasa de niveles supraterapéuticos fue más alta y esta diferencia era significativa en comparación con el grupo que tenía 31-65% de reducción empírica de dosis ($p<0,001$).

- Mimura y cols. 2019⁸⁴: estudio retrospectivo cuyo objetivo fue evaluar los efectos de los antifúngicos azólicos orales (fluconazol y voriconazol) sobre la farmacocinética de tacrólimus, después del paso de la vía intravenosa a vía oral de liberación prolongada, en pacientes sometidos a TPH. Se compararon las concentraciones en sangre de tacrólimus antes y después de cambiar a administración oral y se compararon entre los grupos con fluconazol y voriconazol. Participaron 52 pacientes (34 con fluconazol y 18 con voriconazol). Los niveles mínimos de tacrólimus en el primer, segundo, tercer y quinto día, después de cambiar a tacrólimus de liberación prolongada, fueron significativamente más altos en el grupo de voriconazol que en el grupo de fluconazol. Además, los valores individuales de concentración/dosis en el grupo fluconazol variaron de forma más amplia. Se concluyó que voriconazol aumentó el nivel sérico de tacrólimus más marcadamente que fluconazol, después de cambiar a tacrólimus de liberación prolongada, mientras que fluconazol causó una mayor variabilidad en el nivel de tacrólimus en sangre.
- Utano y cols. 2020⁸⁵: estudio retrospectivo cuyo objetivo fue analizar la asociación entre la concentración sanguínea de tacrólimus y la dosificación, centrándose en la vía de administración y el uso concomitante de voriconazol, en población pediátrica. Se incluyeron 38 niños que recibieron tacrólimus durante el TPH. Los pacientes con voriconazol ($n=14$) mostraron una concentración/dosis más alta independientemente de la vía de administración. El aumento en la concentración sanguínea de tacrólimus debido a voriconazol fue mayor cuando se administró tacrólimus por vía oral, especialmente en pacientes adolescentes.

2.3.3.2. IF entre antifúngicos azólicos y sirólimus

- Marty y cols. 2006⁸⁶: serie de casos en la que se analizó la IF entre voriconazol y sirólimus administrados concomitantemente (durante una mediana de 33 días, rango 3-100) en 11 pacientes sometidos a TPH. En 8 pacientes la dosis de sirólimus se redujo inicialmente en un 90% y los niveles mínimos de sirólimus fueron similares a los obtenidos antes de la administración de voriconazol. Se observaron eventos adversos graves en 2 pacientes en los que la dosis de sirólimus no se ajustó durante la administración de voriconazol. Se concluyó que ambos pueden coadministrarse de manera segura si hay una reducción empírica inicial de la dosis de sirólimus del 90% combinada con una monitorización sistemática de los niveles mínimos.
- Said y cols. 2006⁸⁷: caso clínico sobre un paciente sometido a TPH alogénico que recibió itraconazol 200 mg c/12h vía oral concomitantemente con sirólimus 7 mg/día (días 76–80) y 5 mg/día (días 81-82). Los niveles séricos mínimos de sirólimus fueron de 17,5 y 35,6 ng/mL en los días 80 y 82, respectivamente. Ante la sospecha de IF entre ambos fármacos, se suspendió la dosis de sirólimus hasta que los niveles se normalizaron y posteriormente se ajustó la dosis para mantener niveles mínimos de 10–15 ng/mL. El paciente falleció a causa de una infección por adenovirus diseminado que condujo a un fallo multiorgánico terminal.

- Kubiak y cols. 2012⁸⁸: serie de casos en la que 15 pacientes sometidos a TPH en tratamiento con sirólimus recibieron concomitantemente posaconazol para la profilaxis o el tratamiento de infecciones fúngicas (mediana de duración 78 días). La mediana de la dosis diaria de sirólimus se redujo un 50% antes del inicio de posaconazol. Seis pacientes experimentaron niveles mínimos de sirólimus >12 ng/mL durante la coadministración, pero solo un paciente (al que solo se redujo un 30% la dosis inicial de sirólimus) experimentó un evento adverso potencialmente asociado con la exposición a éste. Se concluyó que el uso simultáneo de ambos fármacos es seguro con una reducción empírica de la dosis de sirólimus del 33% al 50% y una estrecha monitorización de los niveles mínimos de sirólimus sérico en el momento del inicio del posaconazol.
- Ceberio y cols. 2015⁸⁹: estudio en el que participaron 67 pacientes sometidos a TPH alogénico que recibieron sirólimus y voriconazol simultáneamente durante una mediana de 113 días. La reducción media de la dosis diaria de sirólimus al inicio de la administración conjunta fue del 90%. La mediana del nivel mínimo de sirólimus sérico antes y en estado de coadministración estable fue de 5,8 ng/mL y 6,1 ng/mL, respectivamente ($p=0,45$). Diecisiete pacientes interrumpieron prematuramente voriconazol debido a efectos adversos, dos pacientes presentaron infección fúngica invasiva en el día 100, un paciente con un nivel medio de sirólimus de 6 ng/mL desarrolló microangiopatía trombótica relacionada con el fármaco que se resolvió después de suspenderlo y ningún paciente experimentó SOSH. Se concluyó que la administración conjunta de sirólimus y voriconazol es segura y bien tolerada si se reduce empíricamente la dosis de sirólimus un 90% y se monitorizan estrechamente sus niveles mínimos.
- Greco y cols. 2016⁹⁰: estudio retrospectivo en 49 pacientes sometidos a TPH, en tratamiento con sirólimus y micofenolato de mofetilo como profilaxis de la EICR concomitantemente con posaconazol vía oral como profilaxis antifúngica. Tanto sirólimus como posaconazol se monitorizaron periódicamente durante el tratamiento concomitante para mantener niveles terapéuticos. Fue necesaria una reducción de la dosis diaria de sirólimus del 55-70% en 19 de estos pacientes después de la introducción de posaconazol. A pesar de la reducción, un tercio de los pacientes experimentaron una elevación transitoria y moderada de los niveles séricos de sirólimus en la primera semana de coadministración. Se produjeron infecciones fúngicas invasivas en 14 casos; las concentraciones medias de posaconazol en estos pacientes fueron significativamente más bajas que las de los pacientes que no desarrollaron infección fúngica invasiva. El factor más influyente en el desarrollo de infección fúngica invasiva fue el nivel sérico subterapéutico de posaconazol ($p<0,0001$), especialmente en pacientes con EICR intestinal y/o diarrea, posiblemente influenciada por la formulación en solución oral.
- Nwaroh y cols. 2018⁹¹: serie de casos de 3 pacientes sometidos a TPH en los que la interrupción de fluconazol originó una reducción marcada en los niveles mínimos de sirólimus, requiriendo un aumento >200% en su dosis para alcanzar niveles terapéuticos (267% el primer paciente, 243% el segundo paciente y 200% el tercer paciente).

2.3.3.3. IF entre antifúngicos azólicos y otros fármacos

- Marr y cols. 2004⁹²: ensayo aleatorizado comparativo que evaluó la eficacia y seguridad de itraconazol frente a fluconazol (ambos vía oral e intravenosa) en la prevención de infecciones fúngicas en pacientes sometidos a TPH en tratamiento concomitante con ciclofosfamida. En total 105 pacientes recibieron itraconazol y 104 fluconazol. La bilirrubina sérica ($p=0,07$) y la creatinina ($p=0,03$) de los pacientes que recibieron itraconazol fueron más altas comparadas con los que recibieron fluconazol. Los pacientes que recibieron fluconazol tuvieron una mayor exposición a ciclofosfamida ($p=0,0065$) y a des-cloro-etil-ciclofosfamida ($p=0,007$). Los pacientes que recibieron itraconazol tuvieron una mayor exposición a 4-hidroxi-ciclofosfamida ($p<0,001$) y a 4-keto-ciclofosfamida ($p<0,001$), y un menor aumento de la mostaza carboxi-etil-fosforamida ($p=0,16$). Las toxicidades se apreciaron en los pacientes que estuvieron más expuestos a 4-hidroxi-ciclofosfamida y a sus productos de degradación. La inhibición del CYP2C9 por fluconazol podría disminuir la formación de 4-hidroxi-ciclofosfamida, ejerciendo un papel protector al dar lugar a una mayor exposición a des-cloro-etil-ciclofosfamida y menos metabolitos tóxicos de la 4-hidroxi-ciclofosfamida.
- Miura y cols. 2011⁹³: caso clínico de un hombre de 67 años sometido a TPH alogénico que recibió itraconazol oral concomitantemente con warfarina. Se midieron los niveles de S-warfarina y R-warfarina a los 3 y a los 10 días de tratamiento concomitante y a los 11 días de suspenderse itraconazol. La concentración de R-warfarina no se vio afectada por itraconazol; sin embargo, la concentración final de S-warfarina aumentó 7,3 veces. Se concluyó que es necesaria la monitorización del índice internacional normalizado (INR) para la administración conjunta de warfarina con itraconazol.
- Fakh y cols. 2012¹¹¹: serie de casos en la que se analizó la IF entre azoles y budesonida oral como único corticoide, en cinco pacientes sometidos a TPH, en tratamiento con fluconazol ($n=3$) o voriconazol ($n=2$) para la profilaxis fúngica, y con budesonida oral como tratamiento de EICR digestiva. En todos los pacientes la administración de budesonida por vía oral se asoció con la supresión del cortisol plasmático matutino, lo que indica absorción sistémica y niveles plasmáticos significativos del corticoide. Todos los pacientes tuvieron un inicio rápido del síndrome de Cushing iatrogénico, con una mediana de aumento de peso de 5,7 kg, aparición de cara de luna, obesidad central e intolerancia a la glucosa. El cortisol en plasma permaneció suprimido con dosis mínimas de budesonida, pero se observó exacerbación de la EICR en piel e intestino, requiriendo un aumento de la dosis. En pacientes con TPH alogénico, las concentraciones sistémicas de budesonida pueden aumentar con la administración concomitante de un azol. La combinación de EICR intestinal y la administración concomitante de azol pueden contribuir a aumentar la disponibilidad sistémica de budesonida a niveles que inducen el síndrome de Cushing.
- Cool y cols. 2013⁹⁵: caso clínico de un varón de 65 años sometido a TPH en tratamiento con voriconazol como profilaxis antifúngica mientras estaba en tratamiento con inmunosupresores. Inició tratamiento con simvastatina para tratar la hiperlipidemia recién diagnosticada. Una hora después del inicio de simvastatina ingresó por opresión en el pecho asociada a debilidad y cansancio. Se suspendió la simvastatina al detectarse niveles de creatinquinasa de 13485 U/L, entre otros parámetros alterados. Fue

diagnosticado de rabdomiólisis secundaria a la estatina sospechando de IF de ésta con voriconazol.

- Yasu y cols. 2016⁹⁶: estudio retrospectivo de la monitorización farmacocinética de voriconazol en 59 pacientes sometidos a TPH que evaluó la IF de éste con lansoprazol y rabeprazol en los primeros 100 días post-TPH. Recibieron voriconazol 17 pacientes para la profilaxis de infección fúngica invasiva y 42 para la terapia empírica o anticipada de la misma. Se mostraron unos niveles mínimos de voriconazol significativamente más altos en pacientes en tratamiento concomitante con lansoprazol en comparación con rabeprazol ($p < 0,001$). Además, se observaron niveles superiores en hombres ($p < 0,001$), en los pacientes en terapia empírica o anticipada ($p = 0,002$) y con dosis diaria de voriconazol ≥ 7 mg/kg/día ($p < 0,001$).

2.3.3.4. IF entre inhibidores de la calcineurina y otros fármacos

- Furrer y cols. 2002⁹⁷: estudio retrospectivo comparativo cuyo objetivo fue evaluar la toxicidad renal adicional de anfotericina B administrada como una infusión continua, concomitantemente con ciclosporina A, en pacientes sometidos a TPH alogénico. Participaron 84 pacientes en tratamiento con ciclosporina, 22 de los cuales fueron tratados con anfotericina B y se observó una disminución estadísticamente significativa en el aclaramiento de creatinina en comparación con los 62 pacientes que recibieron solo ciclosporina A ($p < 0,0002$). Sin embargo, la insuficiencia renal permaneció en un rango clínicamente aceptable y fue reversible en todos los pacientes. Se concluyó que la administración concomitante de anfotericina B y ciclosporina A conduce a un empeoramiento de la función renal estadísticamente significativo pero clínicamente tolerable y que, usando una infusión de 24 horas y una estricta reposición de sales, la anfotericina B desoxicolato se puede administrar de forma segura en tratamiento concomitante con ciclosporina A.
- Nagamura y cols. 2003⁹⁸: estudio retrospectivo en el que se analizaron los factores que afectan a las concentraciones séricas de ciclosporina hasta el día 14 después del TPH alogénico. Participaron 103 pacientes que recibieron metotrexato y ciclosporina A para la profilaxis de la EICR aguda. No se encontraron relaciones significativas entre las concentraciones séricas de ciclosporina y el sexo, la edad, los niveles séricos de creatinina, los niveles de transaminasa glutámico oxalacética (GOT) y transaminasa glutámico pirúvica (GPT) o la administración de antibióticos ni de fluconazol. Sin embargo, la concentración media de ciclosporina en suero en pacientes que recibieron un régimen de acondicionamiento que contenía ciclofosfamida ($n = 54$) fue significativamente menor ($p < 0,0001$) que los pacientes que recibieron un régimen de acondicionamiento sin ciclofosfamida ($n = 49$). Se concluyó que la ciclofosfamida puede reducir las concentraciones séricas de ciclosporina A durante al menos dos semanas después del acondicionamiento.
- Ibrahim y cols. 2008⁹⁹: estudio retrospectivo que examinó el efecto de aprepitant vía oral sobre las concentraciones de tacrólimus intravenoso en 26 pacientes sometidos a TPH con acondicionamiento de intensidad reducida. Las dosis de tacrólimus se ajustaron para alcanzar concentraciones de 5-20 ng/mL. Las concentraciones de tacrólimus con dosis corregidas en los periodos de tiempo pre-aprepitant, durante-aprepitant y post-aprepitant fueron: 8,12, 11,63 y 11,42 ng/mL, respectivamente. El aumento observado

fue estadísticamente significativo ($p < 0,01$) entre los períodos, pero no se vio reflejado clínicamente gracias a la monitorización farmacocinética.

- Fukuoka y cols. 2010¹⁰⁰: estudio con propósito de estimar la IF entre tacrólimus y micafungina mediante la evaluación farmacocinética en 6 pacientes que se habían sometido a un TPH alogénico. El porcentaje de la relación dosis-concentración en pacientes tratados con tacrólimus y micafungina frente a pacientes tratados con tacrólimus solo fue 98%, 105%, 112% y 108% a las 1, 4, 8 y 24 horas, respectivamente. La estabilidad en las concentraciones de tacrólimus con y sin tratamiento concomitante con micafungina dio lugar a la conclusión de que no había IF entre ambos.
- Miceli y cols. 2012¹⁰¹: un caso clínico de un varón de 47 años infectado por VIH, en tratamiento antirretroviral con darunavir, ritonavir, tenofovir y emtricitabina con mala adherencia, que se sometió a TPH alogénico. Para prevenir la EICR se inició tratamiento con ácido micofenólico vía oral y tacrólimus vía intravenosa. La concentración sérica de tacrólimus llegó a 33,6 ng/mL, siendo los niveles elevados hasta el día +9 después de suspenderse éste. El tacrólimus se reinició el día +20 ajustando dosis según niveles. Se concluyó que el incremento de concentración de tacrólimus se debía al uso simultáneo de ritonavir, inhibidor de la proteasa del VIH. El tacrólimus se metaboliza por el CYP3A4 y el ritonavir es un potente inhibidor de esta vía enzimática.
- Inoue y cols. 2012¹⁰²: estudio comparativo con el objetivo de evaluar la IF entre altas dosis de micafungina y ciclosporina A en pacientes con TPH alogénico. Participaron 15 pacientes en tratamiento con ciclosporina: a 5 pacientes se les aumentó la dosis de micafungina de 150 mg a 300 mg/día (grupo 1), y se compararon las concentraciones de ciclosporina de éstos con los del grupo 2 (5 pacientes en tratamiento con micafungina a 150 mg/día) y con los del grupo 3 (5 pacientes con micafungina a 50 mg/día). No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas, por lo que se concluyó que la dosis alta de micafungina es segura y no interactúa significativamente con ciclosporina.
- Shayani y cols. 2012¹⁰³: serie de casos que analizó la IF entre aprepitant y las dosis iniciales de sirólimus/tacrólimus. Participaron 85 pacientes (14 en el grupo de aprepitant y 71 en el grupo control) que fueron tratados con un régimen profiláctico de EICR basado en tacrólimus y sirólimus, en dosis ajustadas para mantener los niveles séricos entre 5 y 10 ng/mL. Los niveles de sirólimus fueron significativamente más altos en el grupo de aprepitant ($p = 0,003$), mientras que no se observaron diferencias en los niveles de tacrólimus. Se concluyó que la IF entre sirólimus y aprepitant conduce a un aumento doble en los niveles de sirólimus, debido a que ambos son sustratos para CYP3A4; sin embargo, no se observó impacto significativo de esta IF en la supervivencia o la EICR.
- Bernard y cols. 2014¹⁰⁴: estudio retrospectivo cuyo objetivo fue analizar la IF entre ciclosporina A y nicardipino, amlodipino y lacidipino. Se incluyeron 51 niños que recibieron ciclosporina y bloqueadores de los canales de calcio concomitantemente. Las concentraciones sanguíneas mínimas de ciclosporina A aumentaron significativamente en pacientes tratados con nicardipino ($p < 0,01$) y amlodipino ($p < 0,014$), mientras que se mantuvieron estables en pacientes tratados con lacidipino, por lo que éste se consideraría la mejor opción para tratar la hipertensión arterial causada por ciclosporina en niños.
- Bleyzac y cols. 2014¹⁰⁵: serie de casos sobre la IF entre imatinib y ciclosporina en 6 pacientes sometidos a TPH. La concentración de ciclosporina, medida antes y después

- de la introducción de imatinib, aumentó significativamente después de 3 a 7 días de tratamiento concomitante ($p=0,028$).
- Atiq y cols. 2016¹⁰⁶: estudio retrospectivo que evaluó la IF entre ciclosporina e imatinib en 16 pacientes que recibieron TPH. La concentración promedio de ciclosporina, medida antes y después del inicio de imatinib, aumentó significativamente en todos los pacientes ($p<0,001$). El ajuste de dosis según niveles dio lugar a una disminución del 27% de la dosis de ciclosporina ($p<0,009$) y, a pesar de los ajustes, la concentración de ésta fue significativamente más alta durante el tratamiento con imatinib ($p<0,009$).
 - Nishimoto y cols. 2017¹⁰⁷: estudio retrospectivo sobre IF y perfil de seguridad entre caspofungina e inhibidores de la calcineurina en pacientes sometidos a TPH alogénico. Participaron 50 pacientes (34 recibieron tacrólimus y 16 ciclosporina). Se analizaron las concentraciones séricas antes y después de iniciar tratamiento con caspofungina. La concentración de ciclosporina aumentó significativamente tras la administración conjunta con caspofungina ($p=0,016$). Sin embargo, no hubo diferencias en la concentración de tacrólimus antes y después de la administración de caspofungina. No hubo efectos adversos graves sobre la función hepática o renal asociados con la terapia.
 - Kitazawa y cols. 2017¹⁰⁸: estudio retrospectivo observacional cuyo objetivo fue determinar si existe IF entre tacrólimus y fentanilo administrados concomitantemente en 6 pacientes en TPH alogénico. Se observó una disminución estadísticamente significativa (46,9%, $p<0,05$) en el aclaramiento de tacrólimus al administrarse en combinación con fentanilo. Al suspender el fentanilo, el aclaramiento llegó al 82,8% del previo a la administración concomitante de éste. Ningún paciente mostró una diferencia en la función hepática o renal antes ni después de la administración de fentanilo. La IF se categorizó como probable o posible según la escala de probabilidad de Horn. Se consideró que la IF fue mediada por CYP3A4 ya que no se administró ningún otro inhibidor del CYP3A4. Se propuso que la dosis de tacrólimus se redujera un 40% cuando se usara en combinación con fentanilo.
 - Guo y cols. 2019¹⁰⁹: serie de tres casos que analizó la IF entre letermovir e inhibidores de la calcineurina. En el primer caso, las concentraciones de tacrólimus aumentaron significativamente después de dos días en tratamiento concomitante con letermovir, por lo que se redujo el 33% su dosis para conseguir concentraciones terapéuticas. En el segundo caso, se redujo la dosis de tacrólimus al 70% antes de iniciar letermovir vía oral y se monitorizaron los niveles de tacrólimus. Debido a la dificultad de la administración oral se cambió a vía intravenosa lo que provocó un aumento de 1,5 veces la concentración de tacrólimus, por lo que se redujo la dosis un 50%. En el caso 3, se administró letermovir desde el día 17 junto con tacrólimus y voriconazol. A parte de letermovir, voriconazol también aumenta la concentración de tacrólimus al inhibir el CYP3A4, pero la concentración de tacrólimus no fluctuó mucho porque su dosis se redujo previamente un 70%. Se concluyó que letermovir inhibe el CYP3A4 y aumenta la concentración de tacrólimus de 1,5 a 2 veces, independientemente de la vía de administración.
 - Mancini y cols. 2020¹¹⁰: caso clínico en el que un paciente, sometido a TPH alogénico y en tratamiento con ciclosporina, inició tratamiento con midostaurina como terapia de mantenimiento post-trasplante. Los niveles de ciclosporina, que eran estables previamente a la administración de midostaurina, experimentaron un aumento de un

70%. La dosis de ciclosporina se redujo finalmente un 40% para conseguir niveles terapéuticos.

- Maples y cols. 2020¹¹¹: Estudio observacional que analizó el efecto de letermovir en los niveles de inhibidores de la calcineurina con el objetivo de determinar la necesidad de realizar ajustes empíricos de dosis, antes de iniciar letermovir, en pacientes que recibieron un TPH alogénico con infección por citomegalovirus. Los pacientes tratados con tacrólimus recibieron 480 mg/día de letermovir, mientras que los tratados con ciclosporina recibieron 240 mg/día. Letermovir se inició el día +7 post-TPH para pacientes de alto riesgo y al alta o el día +28 post-TPH para los pacientes convencionales, lo que ocurriera antes. Participaron 46 pacientes (36 recibieron tacrólimus y 10 ciclosporina). Después de 4 días de tratamiento concomitante, la relación concentración/dosis de tacrólimus aumentó un 22,9%, mientras que la de ciclosporina aumentó un 15,9%. La incidencia acumulada de EICR aguda grado II-IV en el día +100 en los pacientes que recibieron tacrólimus fue del 62% (solo 2 pacientes experimentaron EICR grado III-IV) mientras que en los que recibieron ciclosporina fue del 50% (ninguno con EICR grado III-IV). Los autores concluyeron no recomendar ajustes de dosis de los inhibidores de calcineurina previos a la administración de letermovir, así como que letermovir en combinación con tacrólimus o ciclosporina se podían tomar de forma segura.

2.3.3.5 IF entre busulfán y otros fármacos

- Nilsson y cols. 2003¹¹²: estudio comparativo de las concentraciones de busulfán en tres grupos de pacientes sometidos a TPH. El grupo A (n=5) recibió metronidazol como profilaxis de EICR durante el tratamiento con busulfán, el grupo B (n=9) recibió busulfán solo durante 2 días seguido de 2 días de busulfán y metronidazol; y el grupo control (n=10) recibió busulfán sin metronidazol. Los niveles medios de busulfán para el grupo A fueron significativamente mayores en comparación con los observados en el grupo control ($p < 0,001$). En el grupo B, la administración de metronidazol dio como resultado un aumento significativo en los niveles de busulfán durante los últimos 2 días en comparación con los primeros 2 días. Se detectaron niveles elevados de transaminasas y bilirrubina en todos los pacientes del grupo A, un paciente falleció con insuficiencia multiorgánica, tres experimentaron SOSH y uno desarrolló cistitis hemorrágica. En el grupo B, seis pacientes experimentaron elevación de las transaminasas, pero no se observó SOSH. Se concluyó que el metronidazol no debe administrarse simultáneamente con busulfán para evitar los altos niveles plasmáticos de éste, que pueden conducir a una toxicidad severa y/o mortalidad relacionada con el tratamiento.
- Sjøo y cols. 2003¹¹³: estudio en el que se administró N-acetilcisteína durante el acondicionamiento con busulfán de 10 pacientes sometidos a TPH con riesgo de SOSH debido a trastornos hepáticos previos al trasplante o enzimas hepáticas elevadas (en base a un posible efecto protector). No se observaron efectos secundarios relacionados con las infusiones de N-acetilcisteína y las concentraciones de busulfán no se vieron afectadas. Se obtuvo el estudio de quimerismo de 5 de los pacientes y se observó que el 100% de las células hematopoyéticas de sangre periférica pertenecían al donante. Ningún paciente desarrolló SOSH o insuficiencia hepática. El aumento de las enzimas hepáticas durante el acondicionamiento disminuyó o se normalizó en todos los

- pacientes. Los autores concluyeron que la N-acetilcisteína es segura y no altera el efecto mieloablativo del busulfán durante el acondicionamiento previo al TPH.
- Gulbis y cols. 2011¹¹⁴: caso clínico de un niño de 7 años que recibió busulfán (monitoreado farmacoterapéuticamente) como parte de un régimen de acondicionamiento previo al TPH. Recibió metronidazol un día después de la primera administración de busulfán, observándose una disminución del 46% en el aclaramiento de busulfán. Tras dos dosis de busulfán se observaron niveles supratrapéuticos por lo que el busulfán se suspendió. Se desconoce si el metronidazol afecta al sistema enzimático glutatión S-transferasa A1 o al CYP450 pero se concluyó que la IF era posible según la escala de probabilidad de Horn.
 - Castro y cols. 2013¹¹⁵: estudio que evaluó la influencia de la fludarabina y la ciclofosfamida en la farmacocinética del busulfán administrado por vía oral (durante 4 días) a 26 pacientes que recibieron acondicionamiento para el TPH alogénico. Se dividieron en dos grupos al recibir concomitantemente fludarabina (n = 11; 5 días) o ciclofosfamida (n = 15; 2 días). Se recogieron muestras de sangre el día 4 de la administración de busulfán. Los pacientes tratados concomitantemente con fludarabina mostraron un aclaramiento significativamente menor de busulfán (p=0,0204) y AUC significativamente mayor (p=0,0045) comparado con los pacientes tratados con ciclofosfamida. Aunque las concentraciones plasmáticas de busulfán fueron más altas en los pacientes que recibieron fludarabina concomitante (p=0,0108), la toxicidad relacionada con la mielosupresión fue menos frecuente que en los pacientes tratados con busulfán y ciclofosfamida. Los resultados sugirieron que los pacientes tratados con fludarabina deberían recibir dosis de busulfán un 30% más bajas durante los protocolos de acondicionamiento para el TPH.
 - Chung y cols. 2017¹¹⁶: un caso clínico de una niña de 3 años que recibió busulfán intravenoso antes del TPH. Se administró metronidazol concomitantemente antes de la tercera dosis de busulfán debido a la infección por *Clostridium difficile*. El análisis farmacocinético diario reveló que el aclaramiento se redujo un 57% respecto al previo a la administración concomitante.
 - Sweiss y cols. 2019¹¹⁷: un caso clínico de un paciente de 35 años que fue tratado con blinatumomab y, posteriormente, recibió busulfán como parte del régimen de acondicionamiento mieloablativo para alo-TPH. A las 48h de finalizar blinatumomab se administró una dosis "test" de 0,8 mg/kg de busulfán, con el fin de individualizar la terapia de cara al acondicionamiento. Se observó un aclaramiento reducido de busulfán. En base a este análisis farmacocinético se inició el acondicionamiento, 14 días post-blinatumomab, con dosis reducidas de busulfán. Sin embargo, la monitorización de los niveles tras la primera dosis del acondicionamiento, mostró un aumento del aclaramiento respecto al calculado previamente, siendo la recomendación de dosis un 31% más alta. Se concluyó que el aumento de citoquinas, común durante el tratamiento con blinatumomab, puede conducir a la supresión del CYP3A4, por el que se metaboliza el busulfán, reduciendo su aclaramiento.

2.3.3.6. IF entre otros fármacos

- Bubalo y cols. 2012¹¹⁸: estudio aleatorizado doble ciego controlado por placebo cuyo objetivo fue evaluar la farmacocinética del uso concomitante de aprepitant y ciclofosfamida en el acondicionamiento de TPH. Participaron 40 pacientes asignados aleatoriamente al grupo aprepitant y al grupo placebo (antieméticos estándar). Aprepitant o placebo se iniciaron 1 hora antes de la primera dosis de quimioterapia o radiación para el acondicionamiento del TPH y se administró diariamente hasta 4 días después de la infusión de las células hematopoyéticas (un total de 10-12 días). Los resultados mostraron que aprepitant se absorbe bien y no autoinduce su metabolismo y no produce IF con ciclofosfamida o sus metabolitos. Parte de los pacientes tenía concentraciones de aprepitant subterapéuticas; sin embargo, las náuseas y los vómitos inducidos por la quimioterapia se manejaron de manera efectiva, no siendo necesario el ajuste de dosis.
- Wasko y cols. 2017¹¹⁹: caso clínico que describe el manejo de sirólimus durante la transición de la inhibición de voriconazol a la inducción de rifampicina. Se trata de una mujer de 31 años sometida a TPH alogénico que recibió sirólimus y voriconazol para la profilaxis del EICR y profilaxis antifúngica, respectivamente. Los niveles de sirólimus administrado concomitantemente con voriconazol eran estables a dosis de 0,4mg/día cuando fue ingresada por bacteriemia por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina y presunta meningitis bacteriana 217 días después del trasplante. Se iniciaron vancomicina y rifampicina, por lo que se cambió voriconazol a micafungina, debido a la inducción del metabolismo de los azoles que provoca la rifampicina. Las concentraciones mínimas de sirólimus fueron indetectables dos días después de comenzar la rifampicina. Las concentraciones terapéuticas de sirólimus se alcanzaron cuatro días después, con una dosis de 16-18 mg/día. La paciente sufrió un brote de EICR que requirió etanercept, altas dosis de corticoides sistémicos y corticoides tópicos.
- Engle y Fair 2017¹²⁰: caso clínico sobre un paciente sometido a TPH en tratamiento con sirólimus para la profilaxis del EICR, monitorizado farmacocinéticamente para mantener concentraciones terapéuticas. La etapa post-TPH se complicó por una cistitis asociada a virus BK debido a la cual inició tratamiento con mirabegron. Seis días después, la concentración sérica de sirólimus aumentó a 19,2 µg/L. Ambos fármacos se suspendieron y sirólimus se reinició una vez que la concentración sérica estuvo dentro del rango terapéutico. Los mecanismos de interacción propuestos incluyeron: inhibición de sirólimus del polipéptido transportador de aniones orgánicos que conduce a un aumento de mirabegron en la luz intestinal; inhibición de mirabegron por la glicoproteína P que conduce a una mayor absorción de sirólimus y; aumento de la absorción de sirólimus que conduce a un aumento de las concentraciones séricas del mismo.

2.4. Probabilidad de las interacciones farmacológicas

El riesgo potencial de IF aparece cuando se prescriben dos o más fármacos asociados. Esta IF potencial puede ser relevante o no, según si el efecto sobre otros fármacos o sobre la clínica del paciente genera o no un evento positivo o negativo en éste.

La evaluación de la causalidad de una posible IF requiere una consideración cuidadosa de las propiedades de los fármacos objeto (fármaco que se ve afectado) y precipitante (fármaco que causa el cambio al fármaco objeto), los factores específicos del paciente y la posible contribución de otros fármacos que el paciente pueda estar tomando. Estudiar el entorno farmacoterapéutico del paciente permite aumentar el conocimiento de aspectos como:

- Conocer si la combinación de dos fármacos puede producir un efecto inesperado: beneficioso, adverso o de falta de eficacia.
- Motivar el estudio de los mecanismos de las IF como aquellos que involucran al citocromo P450 y las proteínas transportadoras.
- Establecer el riesgo potencial de que otros fármacos relacionados generen IF.
- Establecer estrategias terapéuticas alternativas.
- Monitorizar farmacoterapéuticamente los fármacos que producen IF para evitar los efectos indeseados.
- Profundizar en el conocimiento de factores que pueden influir en el tiempo de administración o la dosis de los fármacos implicados.

Cuando se detecta una posible IF se debe realizar un análisis para establecer la probabilidad y relevancia clínica de la IF, para así clasificarla y modificar, si es necesario, el tratamiento farmacoterapéutico del paciente. Para determinar la probabilidad, se necesita conocer la evidencia, que se encuentra en las fuentes de información y bases de datos de IF¹²¹.

2.4.1. Concepto de probabilidad de interacción farmacológica

Para determinar la probabilidad, se utilizan algoritmos o escalas de probabilidad que incluyen diferentes cuestiones clínicas que, en función de la respuesta, permiten establecer si el evento está producido o no por una IF. Los algoritmos más utilizados son el de Naranjo¹²² y la escala de probabilidades de interacciones farmacológicas (EPIF) de Horn¹²¹. Ambas escalas son reconocidas por expertos y son las que más se usan para notificar o publicar una IF.

2.4.1.1. Algoritmo de Naranjo

En 1981, Naranjo y cols. presentaron una escala para estimar la probabilidad de que el fármaco en cuestión causara una reacción adversa. Este algoritmo realizaba 10 de preguntas, que en función de la respuesta establecía el grado de probabilidad de que ese efecto adverso estuviera causado por el fármaco evaluado (tabla 7).

Las categorías definidas por el algoritmo fueron:

- Definitiva: aquella que sigue una secuencia temporal razonable después de un medicamento o en la que se establece un nivel de medicamento tóxico en fluidos o tejidos corporales, sigue una respuesta reconocida al medicamento sospechoso, y se confirma mediante una mejora al retirar el fármaco y reaparece en la nueva exposición.
- Probable: aquella que sigue una secuencia temporal razonable después de un medicamento, sigue una respuesta reconocida al medicamento sospechoso, y se confirma por abstinencia, pero no por exposición al medicamento, y no puede explicarse razonablemente por las características conocidas del estado clínico del paciente.

- Posible: sigue una secuencia temporal después de un fármaco, posiblemente sigue un patrón reconocido al fármaco sospechoso y podría explicarse por las características de la enfermedad del paciente.
- Dudosa: si probablemente estaba relacionada con factores distintos de un medicamento¹²².

Preguntas	Respuestas		
	Sí	No	Desconocido
1. ¿Existen estudios previos acerca de esta reacción?	+1	0	0
2. ¿Apareció el efecto adverso después de la administración del fármaco?	+2	-1	0
3. ¿Mejora el paciente cuando se suspende el fármaco, o bien se administra un antagonista específico?	+1	0	0
4. ¿Aparece de nuevo la reacción cuando se readministra el fármaco?	+2	-1	0
5. ¿Existen causas alternativas, distintas a los fármacos, que podrían haber causado la reacción?	-1	+2	0
6. ¿Aparece de nuevo la reacción cuando se administra el placebo?	-1	+1	0
7. ¿Se detectó el fármaco en sangre u otros fluidos en concentraciones conocidas como tóxicas?	+1	0	0
8. ¿La reacción fue de mayor severidad cuando se incrementó la dosis del fármaco o menos severa cuando se disminuyó la dosis?	+1	0	0
9. ¿Tuvo el paciente una reacción similar al mismo fármaco o similar en una exposición anterior?	+1	0	0
10. ¿Se confirmó el efecto adverso por alguna evidencia objetiva?	+1	0	0
Puntuación total: 0: RAM improbable o dudosa; 1-4: RAM posible; 5-8 RAM probable; ≥9: RAM definitiva			

Tabla 7. Algoritmo de Naranjo.

El algoritmo de Naranjo ha demostrado ser útil para evaluar la causalidad de las reacciones adversas y se ha utilizado ampliamente para este propósito. Si bien algunos autores han cuestionado la validez de la escala de Naranjo para evaluar los eventos adversos resultantes de la interacción de dos fármacos. A pesar de la falta de intención para este uso y la ausencia de una validación como herramienta para evaluar las posibles IF, muchos autores han utilizado la escala de Naranjo al informar sobre interacciones farmacológicas y varias revistas lo recomiendan a los revisores de los manuscritos de IF. La escala de Naranjo no aborda varios problemas clave que son necesarios para evaluar la causalidad de una posible IF¹²¹.

2.4.1.2. Escala de Probabilidades de Interacciones Farmacológicas o algoritmo de Horn

La Escala de probabilidad de IF (EPIF) fue desarrollada para proporcionar una guía para evaluar la causalidad de una IF en un paciente específico. Está destinada a ser utilizada para ayudar a los profesionales en la evaluación de los resultados adversos inducidos por una IF. La EPIF está basada en la escala de probabilidad de efectos adversos del algoritmo de Naranjo, pero considerando la participación de dos fármacos: el fármaco objeto y el fármaco precipitante. Utiliza 10 preguntas relacionadas con la interacción potencial del fármaco para estimar una puntuación de probabilidad (tabla 8). Una evaluación precisa utilizando el EPIF requiere el conocimiento de las propiedades farmacológicas tanto del objeto como de los fármacos precipitantes. El conocimiento inadecuado de los fármacos involucrados o de los mecanismos básicos de interacción será una limitación para algunos usuarios.

Preguntas	Respuestas		
	Sí	No	Desconocido
1. ¿Existen notificaciones o documentación creíble de la interacción en humanos?	+1	-1	0
2. ¿La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del fármaco precipitante?	+1	-1	0
3. ¿La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del fármaco objeto?	+1	-1	0
4. ¿Existe una relación temporal consistente entre el evento producido y el curso de la interacción (comienzo/fin)?	+1	-1	0
5. ¿Remitió la interacción cuando se suspendió el fármaco precipitante sin cambiar el fármaco objeto? (si no se suspendió, usar <i>Desconocido</i> y obviar la pregunta 6)	+1	-2	0
6. ¿Reapareció la interacción cuando se volvió a administrar el fármaco precipitante en presencia del fármaco objeto?	+2	-1	0
7. ¿Puede haber otras causas alternativas del evento que sean razonables?	-1	+1	0
8. ¿Se detectó el fármaco objeto en sangre u otros fluidos en concentraciones consistentes con la interacción propuesta?	+1	0	0
9. ¿Se Confirmó la interacción con otra evidencia objetiva consistente con los efectos farmacológicos del fármaco objeto (otra diferente de la alteración de las concentraciones del fármaco incluidas en la pregunta 8)?	+1	0	0
10. ¿Fue la interacción mayor cuando se incrementó la dosis del fármaco precipitante o menor cuando se disminuyó la dosis de este mismo fármaco?	+1	-1	0
Puntuación total: Dudosa <2; Posible 2-4; Probable 5-8; Altamente probable: >8.			

Tabla 8. Algoritmo de Horn.

El método de resolución propuesto de cada respuesta es el siguiente:

- Pregunta 1: Realizar la búsqueda de la evidencia de la IF en la bibliografía que apoye dicha IF. Si hay evidencia positiva, sumaría un punto. Si hay estudios que indican que la utilización concomitante de ambos fármacos no produce IF, se restaría un punto. Si no hay información en humanos, se contesta desconocido y no se sumaría puntuación.
- Pregunta 2: el fármaco precipitante es el causante de la interacción. Si éste es inhibidor o inductor enzimático y la IF corresponde con tales efectos, la respuesta será "sí" y se sumará un punto. Si el fármaco precipitante es inductor y el efecto que muestra es el contrario o viceversa, se restará un punto. Si se desconoce el mecanismo, se contesta desconocido y no se suma puntuación.
- Pregunta 3: el fármaco objeto es el que padece la IF. Es necesario conocer las propiedades farmacológicas del fármaco objeto, tanto farmacocinéticas como farmacodinámicas. Si el efecto realizado sobre el fármaco objeto se corresponde con sus propiedades farmacológicas, se sumará un punto. Si no, se restará un punto. Si se desconoce el mecanismo, se contestará desconocido y no se sumará puntuación.
- Pregunta 4: se busca la relación temporal entre el efecto generado sobre el fármaco objeto (efecto adverso, incremento o disminución de las concentraciones plasmáticas, disminución del efecto farmacológico) y la administración del fármaco precipitante. Si éste es un inhibidor enzimático, su semivida condicionará el momento de mayor efecto inhibitorio, y en el fármaco objeto, su semivida condicionará los cambios más importantes en sus concentraciones plasmáticas. Si hay relación temporal, se sumará

- un punto y si no, se restará un punto. Si se desconoce el mecanismo, se contesta desconocido y no se sumará puntuación.
- Pregunta 5: se busca la confirmación de la asociación entre la administración del fármaco precipitante y la afectación del fármaco objeto. Si al suspenderse el fármaco precipitante remite la IF sobre el fármaco objeto, se sumará un punto. Si no, se restarán dos puntos. Si no se suspendió, se contestará desconocido y no se sumará puntuación.
 - Pregunta 6: está relacionada con la pregunta 5. Si la readministración del fármaco precipitante provoca de nuevo la IF, se sumarán dos puntos; si no, se restará un punto. Si no se realiza, se contestará desconocido y no se sumará puntuación.
 - Pregunta 7: hace referencia a otras posibles causas que generen el evento sobre el fármaco objeto independientemente de la presencia del fármaco precipitante. Si hay otras posibles causas (asociadas a la patología, características del paciente...) restará un punto; si no hay sospecha clara de otras causas, sumará un punto. Si no se sabe o se duda, se contestará desconocido y no se sumará puntuación.
 - Pregunta 8: hace referencia a la monitorización del fármaco objeto. Las variaciones de las concentraciones plasmáticas del fármaco objeto y su determinación asociada a la administración del fármaco precipitante objetivan aún más la IF. Así, si se determinó y se afectaron las concentraciones plasmáticas, se sumará un punto. Si no se determinó o no se afectaron no sumará ni restará ningún punto.
 - Pregunta 9: Pretende mostrar más pruebas objetivas de la IF. Si hay otras evidencias de carácter farmacológico asociadas al fármaco objeto (pérdida de eficacia, aparición de efectos adversos...), puntuará un punto; si no, no sumará ni restará ningún punto.
 - Pregunta 10: pretende asociar la magnitud de la IF con la dosis de fármaco precipitante. Si al aumentar o disminuir la dosis de la IF aumentó o disminuyó, sumará un punto. Si no se afectó, restará un punto. Si no se realizó, no sumará ni restará ningún punto.

Entre las limitaciones de la EPIF de Horn destacan dar falsos negativos en IF potenciales si no se han publicado casos anteriormente o si se desconoce la respuesta a algunas preguntas, así como no considerar las características del paciente (con posibles resultados diferentes en pacientes distintos)¹²¹.

2.5. Relevancia clínica de la interacción farmacológica

Consiste en determinar el grado de relevancia clínica y decidir:

- No utilizar la combinación de fármacos si hay una contraindicación absoluta.
- Ajustar la posología y vigilar la efectividad y seguridad del tratamiento.
- Utilizar la combinación si la interacción no es de relevancia clínica.

El grado de relevancia se determina por la gravedad y la probabilidad de que se produzcan problemas de ineffectividad o de falta de seguridad del tratamiento a causa de dicha interacción.

La gravedad de la interacción puede dividirse en 3 categorías:

- a) Grave. La IF puede causar en el paciente la muerte, riesgo para la vida, hospitalización, una incapacidad permanente o significativa, anomalías congénitas o malformaciones al nacer, al igual que otros efectos que puedan comprometer la integridad del paciente y

generar la necesidad de realizar una intervención quirúrgica para evitar la muerte, hospitalización o anomalías congénitas.

- b) Moderada. La IF puede causar una modificación (cambio o interrupción) de la farmacoterapia o el empleo de nuevos fármacos para tratar el problema relacionado con medicamentos, o bien la prolongación de la hospitalización del paciente.
- c) Leve. La IF no causa daño al paciente, no requiere la modificación (cambio o interrupción) de la farmacoterapia o el empleo de nuevos fármacos para tratar el problema relacionado con medicamentos ni prolonga la hospitalización del paciente.

La probabilidad de aparición de la interacción según la documentación sobre ésta se establece en 3 categorías:

- a) Definida: IF documentada en metaanálisis, revisiones sistemáticas o ensayos clínicos aleatorizados o no aleatorizados.
- b) Probable: IF documentada en estudios analíticos o por la descripción de 3 o más casos.
- c) Posible: IF documentada por la descripción de menos de 3 casos o por recomendaciones de grupos de expertos.

La combinación entre los niveles de gravedad y probabilidad de aparición dan lugar a otras 4 categorías:

- Nivel 1 (riesgo muy alto, contraindicada): resultante de la combinación de grave y definida, o grave y probable.
- Nivel 2 (riesgo alto): resultante de la combinación grave y posible; moderada y definida, o moderada y probable. La utilización concomitante de los medicamentos requiere el ajuste de la pauta posológica y valorar signos y síntomas de efectividad y seguridad del tratamiento.
- Nivel 3 (riesgo medio): resultante de la combinación de moderada y posible; leve y definida, o leve y probable. La utilización concomitante de los medicamentos requiere mismo manejo que en el nivel 2.
- Nivel 4 (riesgo bajo): resultante de la combinación leve y posible. La IF es de escasa relevancia clínica¹⁵.

2.6. Principales bases de datos de interacciones farmacológicas

Disponemos de un extenso número de bases de datos de IF en diversos formatos. Sin embargo, pocas coinciden en la forma de clasificar la gravedad, la relevancia clínica y el nivel de evidencia (algunas ni siquiera indican la bibliografía que sustenta dicha interacción). Por ello su uso se reduce a unas pocas en la práctica clínica^{123,124}.

En el 2004 se realizó un análisis de las bases de datos de IF con el objetivo de valorar su precisión, exhaustividad y facilidad de manejo. La precisión de cada programa se evaluó utilizando 40 parejas de IF clínicamente importantes y 40 clínicamente sin importancia. La precisión se calificó mediante la suma de la sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivos y negativos del software. La exhaustividad de cada programa fue determinada por el número de componentes en la monografía de IF. El tiempo necesario para identificar el manejo de 5 IF importantes definió la facilidad de uso de cada programa. Se calcularon las puntuaciones de precisión, exhaustividad y facilidad de uso. iFacts y Lexi-Interact, con una puntuación de 777 y 756 sobre 800,

respectivamente, fueron las que proporcionaron los compendios más competentes, completos y fáciles de usar para evaluar las IF. Mosby's Drug Consult y Mobile Micromedex ocuparon el tercer y cuarto lugar, obteniendo 688 y 655 puntos, respectivamente, mientras que ePocrates Rx v. 6.0 obtuvo el séptimo lugar, con una puntuación de 559. Todos los recursos de IF tienen limitaciones en la calidad o relevancia de la evidencia para interacción, ausencia de factores de riesgo identificables para pacientes y medicamentos, y falta de estandarización para asignar importancia a la interacción. La discusión de la evidencia solo estaba disponible para iFacts y Lexi-Interact¹²⁵.

En el 2009 otro análisis tuvo como objetivo identificar las bases de datos de IF y valorar su calidad estructural. Se realizó una búsqueda bibliográfica de las bases de datos de IF y una definición de criterios de exclusión y calidad estructural (4 criterios de calidad mínima: estratificación según grado de gravedad, clasificación según nivel de evidencia, referencia bibliográfica de datos, descripción del manejo clínico, y 11 criterios que aportaban peso ponderal). Se analizó el grado de cumplimiento en cada base de datos de los criterios definidos y el grado de cumplimiento de cada criterio en todas las bases de datos. Se identificaron 54 bases de datos de IF, de las que 30 cumplían criterios de exclusión y 15 no reunían criterios mínimos. Se valoró el resto de los criterios en las 9 bases de datos restantes: Bot-plus y Medinteract (100%), Guía de la SEFH, Lexi-interact y Medscape (89%), Hansten (83%), Micromedex y Stockley (78%) y Drug Interactions Facts (68%). El 92 % de las bases de datos describen mecanismo de acción, el 87 % estructura la información por principio activo, el 75 % no declara tener conflicto de intereses, estratifica según grado de gravedad, tiene soporte informático y la búsqueda es fácil. El 67 % son bases de datos específicas, el 62 % clasifica según nivel de evidencia, contiene referencias bibliográficas y describe el manejo clínico¹²⁶.

2.7. Actitud ante las interacciones farmacológicas

Se puede conseguir detectar las IF antes de que se produzcan, gracias a la integración de bases de datos sobre IF en los sistemas de soporte para la decisión clínica, así como a los mecanismos de control para que, si se producen, el riesgo para el paciente sea mínimo.

Frente a una posible IF, la actitud debe depender del beneficio que se espera con la asociación farmacológica, de la gravedad y frecuencia con que pueda aparecer la IF, y de las características de los pacientes y su entorno. Si el medicamento precipitante u objeto de la IF es de escaso valor terapéutico, no debería prescribirse. Si existen alternativas iguales en eficacia y más seguras, debería sustituirse. Algunos riesgos pueden asumirse si los beneficios los superan y si los posibles efectos no deseados se pueden detectar y sus consecuencias se pueden manejar correctamente. No se debe olvidar que la decisión de asociar medicamentos tiene que basarse en la evidencia disponible en el momento de la toma de la decisión. Y si fuera inevitable una asociación que entrañe riesgo de IF, deben tomarse las precauciones necesarias para evitarla, prevenirla o detectarla.

Frente a esta situación, expertos como Cozza y cols.¹²⁷ dan una serie de recomendaciones para el manejo de las IF, como:

- Evitar la prescripción de fármacos que inhiban o induzcan significativamente los enzimas metabolizadores.

- Prescribir fármacos que se eliminen por varias vías metabólicas o que no tengan consecuencias graves si su metabolismo se prolonga o se reduce.
- Controlar las concentraciones plasmáticas del fármaco objeto de IF, especialmente al añadir un inductor o inhibidor enzimático y al suspenderlo, teniendo en cuenta que el periodo en que se mantiene la inducción o la inhibición es variable.

3. METODOLOGÍA

3.1. Diseño

Estudio observacional retrospectivo descriptivo sobre interacciones farmacológicas potenciales, detectadas en los tratamientos de los pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos, en la fase post-trasplante.

3.2. Población de estudio

3.2.1. Criterios de inclusión

Pacientes mayores de 16 años que fueron sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos, a cargo del Servicio de Hematología del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, durante el periodo de estudio.

El censo de pacientes se obtuvo de la aplicación informática Farmis-Oncofarm®.

Cuando un paciente se sometió a más de un trasplante durante el periodo de estudio, cada episodio se trató como un paciente distinto.

3.2.2. Criterios de exclusión

Pacientes que recibieron el tratamiento de la fase post-trasplante de forma ambulatoria.

3.3. Periodo de estudio

Tres años, de enero de 2016 a diciembre de 2018.

Se valoraron los tratamientos administrados desde el día +1 (día posterior a la infusión de progenitores) y el día del injerto de neutrófilos, con un máximo de 21 días.

El injerto de neutrófilos se definió como un RAN superior a 500/ μ l durante 3 días consecutivos. El primero de estos 3 días consecutivos se consideró el día del injerto.

3.4. Variables del estudio

3.4.1. Variables de caracterización del paciente

- Variables demográficas: sexo y edad.
- Variables antropométricas: peso, talla e IMC.
- Comorbilidades.
- *Performance Status*, según escala ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), antes del trasplante (tabla 9).

Grado	Descripción
0	Plenamente activo, capaz de realizar todas las actividades sin restricción.
1	Restricción de actividad física extenuante pero capaz de realizar trabajos ligeros o sedentarios.
2	Capacidad total para autocuidados pero incapaz de trabajar.
3	Capacidad limitada para autocuidados, con vida cama o sillón durante más del 50% de las horas de no sueño.
4	Incapacidad total, con vida cama o sillón.
5	Muerte.

Tabla 9. Escala ECOG de *performance status*.

3.4.2. Variables de caracterización de la enfermedad

- Diagnóstico.
- Líneas de tratamiento recibidas previamente: número y descripción.
- Número de trasplantes hematológicos previos.
- Situación de la enfermedad al trasplante: respuesta completa, muy buena respuesta parcial, respuesta parcial, refractariedad.
- Pruebas analíticas: Creatinina y aclaramiento de creatinina según la fórmula de Cockcroft-Gault, GOT, GPT, bilirrubina, fosfatasa alcalina, albúmina y proteínas totales, el día anterior al acondicionamiento (o el anterior más próximo a éste) y el día +1 del trasplante (o el día posterior más próximo a éste). Los valores analíticos normales quedan reflejados en la tabla 10.

Parámetro analítico	Adultos	
	Hombres	Mujeres
Creatinina sérica (mg/dL)	0,7-1,2	0,5-0,9
Aclaramiento de creatinina (ml/min)	97-137	88-128
GOT (U/L)	10-45	5-31
GPT (U/L)	10-43	5-36
Bilirrubina total (mg/dL)	0,05-1,2	0,05-1,2
Fosfatasa alcalina (U/L)	40-130	35-105
Albúmina (g/dL)	3,4-5,4	3,4-5,4
Proteínas totales (g/dL)	6,4-8,3	6,4-8,3

Tabla 10. Valores analíticos, rango de normalidad.

3.4.3. Variables relacionadas con el tratamiento

- Tipo de trasplante.
 - Autólogo.
 - Singénico.
 - Alogénico.
 - Hermanos HLA idénticos.
 - Hermanos o familiares no totalmente idénticos.
 - Haploidéntico.
 - No emparentado.
- Fuente de progenitores: sangre periférica, médula ósea, sangre de cordón umbilical.
- Intensidad de acondicionamiento.
 - Mieloablativo.

- Intensidad reducida.
- No mieloablativo.
- Fármacos prescritos para la profilaxis de EICR: número y descripción.
- Protocolo/esquema de acondicionamiento.
- Tiempo hasta injerto.
- Número de fármacos prescritos.
- Tratamiento de profilaxis para EICR.
- Tratamiento de soporte.
- Tratamiento concomitante.
- Vías de administración de los fármacos.

3.4.4. Variables de resultado

- Interacciones farmacológicas potenciales detectadas en las bases de datos Micromedex® y Lexicomp®: Se registraron las interacciones farmacológicas de nivel de riesgo X y D, para la base de datos Lexicomp®, y las contraindicadas y graves para la base de datos Micromedex®.
- Se registró el nivel de severidad y el nivel de evidencia asignado por cada base de datos, el mecanismo de la IF, su descripción y el tiempo de la IF.

3.5. Fuentes de datos

Los datos de los pacientes y los tratamientos se recogieron del programa informático de historia clínica (Selene®), de los programas informáticos de gestión de tratamientos antineoplásicos Farmis-Oncofarm® y Farhos®; y del programa informático de prescripción electrónica Silicon®.

Las interacciones potenciales se obtuvieron utilizando las bases de datos de interacciones medicamentosas Lexicomp® y Micromedex®, registrando su nivel de riesgo (tabla 11) y severidad (tabla 12) según Lexicomp®, severidad según Micromedex® (tabla 13), el grado de evidencia (tablas 14 y 15), su efecto potencial o toxicidad y el mecanismo de la interacción.

Nivel de riesgo
X: Evitar combinación. Los riesgos asociados al uso combinado superan generalmente los beneficios. Contraindicado.
D: Considerar la modificación del tratamiento. Valorar para cada paciente la relación beneficio/riesgo. Puede precisarse monitorización estrecha del paciente, cambios empíricos de dosis o elección de un agente alternativo.
C: Monitorizar el tratamiento. Los beneficios suelen superar los riesgos asociados al uso concomitante de ambos fármacos. Se recomienda un plan de monitorización o seguimiento del paciente para determinar posibles efectos negativos. Puede ser necesario un ajuste de dosis de uno o ambos fármacos.
B: No requiere intervención. Los datos han demostrado que los agentes especificados pueden interaccionar entre sí. Sin embargo, existe poca o ninguna evidencia de que su uso concomitante pueda tener un resultado clínicamente relevante.
A: Interacción no conocida. Los datos no han demostrado interacciones farmacocinética o farmacodinámicas entre los agentes especificados.

Tabla 11. Niveles de riesgo definidos en Lexicomp®.

Los niveles de riesgo X y D asignados por la base de datos Lexicomp® se establecieron como equiparables al nivel de severidad contraindicado y grave de la base de datos Micromedex®, respectivamente.

Nivel de severidad (Lexicomp®)
Grave: La interacción puede poner en peligro la vida o causar un daño permanente.
Moderado: La condición del paciente puede deteriorarse debido a la interacción, requiriendo cuidados adicionales u hospitalización prolongada.
Leve: una interacción inconveniente o molesta, pero que no resulta perjudicial desde el punto de vista médico.

Tabla 12. Niveles de severidad definidos en Lexicomp®.

Nivel de severidad (Micromedex®)
Contraindicado: Los fármacos están contraindicados para su uso simultáneo.
Grave: La IF puede causar la muerte y/o requerir intervención médica para minimizar o evitar efectos adversos graves.
Moderado: La IF puede agravar la situación del paciente y requerir una modificación del tratamiento.
Leve: Efectos clínicos limitados. Los síntomas pueden suponer un aumento de los efectos adversos, pero no requerirán una modificación del tratamiento importante.
Desconocida

Tabla 13. Niveles de severidad definidos en Micromedex®.

Nivel de evidencia (Lexicomp®)
Excelente: Documentada en múltiples estudios controlados (p. ej. ensayos clínicos aleatorizados). No existe evidencia contradictoria o ésta es anecdótica.
Buena: Documentada en al menos un ensayo clínico controlado o se trata de una interacción plausible, apoyada por evidencia significativa de estudios no controlados. La evidencia de interacción supera ampliamente a la evidencia en contra.
Poca: Interacción plausible en base a la farmacología del agente, cumpliendo uno de los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> - Comunicado en: uno o más casos clínicos o series, estudios retrospectivos, estudios piloto, datos de seguimiento de seguridad, otras fuentes no definidas científicamente. - Documentado/estudiado, pero sólo descrito en la ficha técnica. - Interacción plausible, pero con resultados contradictorios. - Interacción anticipada en base a las características farmacocinéticas/farmacodinámicas y/o datos in vitro o en animales.
Pobre: Interacción potencial, cumpliendo alguno de los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> - Caso único reportado con un mecanismo de base cuestionable. - Teórico sin apoyo con datos clínicos. - La evidencia de no interacción supera ampliamente a la evidencia a favor.

Tabla 14. Niveles de evidencia definidos en Lexicomp®.

Nivel de evidencia (Micromedex®)
Excelente: Los estudios controlados han establecido claramente la existencia de IF.
Buena: La documentación sugiere plenamente que existe interacción, pero faltan estudios bien controlados.
Poca: La documentación disponible es escasa o es buena para un fármaco similar.
Desconocida.

Tabla 15. Niveles de evidencia definidos en Micromedex®.

3.6. Procedimiento

Se registraron todas las líneas de prescripción del tratamiento, desde el día +1 hasta el día del injerto, o un máximo de 21 días. Los fármacos se evaluaron por principio activo, considerando las combinaciones de dos o más principios activos por separado, excepto trimetoprim-sulfametoxazol (cotrimoxazol) que se consideró un único fármaco; se incluyó la vía de administración. Los fármacos se clasificaron por grupo terapéutico según la clasificación ATC (anatómica-terapéutica-química) de medicamentos hasta subgrupo químico.

Se registraron todas las interacciones potenciales detectadas por Lexicomp® con niveles de riesgo X y D, y por Micromedex® con niveles de severidad contraindicado y grave, independientemente del nivel de evidencia.

3.7. Análisis estadístico

3.7.1. Análisis descriptivo

Todas las variables fueron incluidas en una base de datos encriptada.

Se realizó un estudio descriptivo de los datos demográficos, clínicos y analíticos previamente mencionados, tanto de forma numérica como nominal.

- Variables demográficas: sexo y edad.
- Variables antropométricas: peso, talla e IMC.
- Comorbilidades.
- Ser bebedor.
- Ser fumador.
- *Performance Status* según escala ECOG antes del trasplante.
- Diagnóstico.
- Líneas de tratamiento recibidas previamente: número y descripción.
- Número de trasplantes hematológicos previos.
- Situación de la enfermedad al trasplante.
- Pruebas analíticas.
- Tipo de trasplante.
- Fuente de progenitores.
- Intensidad de acondicionamiento.
- Fármacos prescritos para la profilaxis de EICR.
- Protocolo/esquema de acondicionamiento.
- Tiempo hasta injerto.

Se analizaron de forma descriptiva los medicamentos prescritos en los tratamientos estudiados:

- Número de fármacos prescritos.
- Tratamiento de profilaxis para EICR.
- Tratamiento de soporte.
- Tratamiento concomitante.

Se analizaron las IF potenciales detectadas por ambas bases de datos, por parejas, recogiendo el nivel de riesgo (Lexicomp®) o severidad (Micromedex®), evidencia, mecanismo de acción,

efecto de la interacción y tipo de fármacos implicados (profilaxis del EICR, soporte y resto de medicación).

Los resultados se expresaron en términos de mediana y rango para variables cuantitativas discretas, media y desviación estándar para variables cuantitativas continuas, y frecuencia absoluta y relativa para variables cualitativas.

3.7.2. Análisis epidemiológico

Se determinó la prevalencia de las IF para la base de datos Micromedex® y Lexicomp®.

3.7.2.1. Base de datos Micromedex®

Prevalencia de IF totales (contraindicadas y graves): $\frac{N^{\circ} \text{tratamientos con alguna IF}}{N^{\circ} \text{total de tratamientos}}$

Prevalencia de IF contraindicadas: $\frac{N^{\circ} \text{tratamientos con alguna IF contraindicada}}{N^{\circ} \text{total de tratamientos}}$

Prevalencia de IF graves: $\frac{N^{\circ} \text{tratamientos con alguna IF grave}}{N^{\circ} \text{total de tratamientos}}$

3.7.2.2. Base de datos Lexicomp®

Prevalencia de IF totales (nivel de riesgo X y nivel de riesgo D): $\frac{N^{\circ} \text{tratamientos con alguna IF}}{N^{\circ} \text{total de tratamientos}}$

Prevalencia de IF con nivel de riesgo X: $\frac{N^{\circ} \text{tratamientos con alguna IF tipo X}}{N^{\circ} \text{total de tratamientos}}$

Prevalencia de IF con nivel de riesgo D: $\frac{N^{\circ} \text{tratamientos con alguna IF tipo D}}{N^{\circ} \text{total de tratamientos}}$

3.7.3. Estadística inferencial. Análisis de los factores de riesgo

Las variables dependientes seleccionadas y su definición se detallan a continuación:

- Presencia de IF detectadas por la base de datos Micromedex® (sí/no): variable dependiente categórica que indica la presencia o ausencia de IF detectadas tras el análisis de los tratamientos prescritos al paciente por la base de datos Micromedex®.
- Presencia de IF detectadas por la base de datos Lexicomp® (sí/no): variable dependiente categórica que indica la presencia o ausencia de IF detectadas tras el análisis de los tratamientos prescritos al paciente por la base de datos Lexicomp®.
- Número de IF totales detectadas por la base de datos Micromedex®: variable dependiente numérica que indica el número de IF totales detectadas tras el análisis de los tratamientos prescritos al paciente según la base de datos Micromedex®.
- Número de IF totales detectadas por la base de datos Lexicomp®: variable dependiente numérica que indica el número de IF totales detectadas tras el análisis de los tratamientos prescritos al paciente según la base de datos Lexicomp®.

Las variables independientes categóricas seleccionadas fueron las siguientes:

- Sexo: varón o mujer.
- Presencia o ausencia de comorbilidades.
- Fumador (sí/no).
- Bebedor (sí/no).

- Performance status según la escala ECOG.
- Diagnóstico.
- Situación de la enfermedad antes del trasplante.
- Tipo de trasplante.
- Fuente de progenitores hematopoyéticos.
- Intensidad del acondicionamiento.

Las variables independientes numéricas seleccionadas fueron las siguientes:

- Edad (años).
- Peso (kg).
- Talla (cm).
- Índice de masa corporal [IMC (kg/cm²)].
- Número de comorbilidades del paciente.
- Número de líneas recibidas antes del trasplante.
- Número de trasplantes hematopoyéticos previos.
- Creatinina sérica (mg/dL): antes y después.
- Aclaramiento de creatinina (mL/min): antes y después.
- GOT (U/L): antes y después.
- GPT (U/L): antes y después.
- Bilirrubina total (mg/dL): antes y después.
- Fosfatasa alcalina (U/L): antes y después.
- Albúmina (g/dL): antes y después.
- Proteínas totales (g/dL): antes y después.
- Tiempo hasta injerto.
- Número total de fármacos prescritos.
- Número total de fármacos para la profilaxis de EICR.
- Número total de fármacos de soporte.
- Número total del resto de fármacos.

En el análisis univariante de las variables dependientes categóricas (presencia/ausencia de IF), las variables independientes categóricas se intentaron asociar a la variable dependiente mediante el test Chi-Cuadrado. Las variables independientes numéricas se intentaron asociar a la variable dependiente categórica mediante la prueba t de Student. En el análisis multivariante de las variables dependientes categóricas se incluyeron las variables para las que se obtuvo un valor de $p < 0,05$ en el análisis univariante y se utilizó la regresión logística.

En el análisis univariante de las variables dependientes numéricas (nº de IF), las variables independientes categóricas se intentaron relacionar con las variables dependientes numéricas a través de la prueba t de Student y el test de ANOVA con la prueba de Tukey, mientras que las variables independientes numéricas se intentaron relacionar con las variables dependientes numéricas mediante la correlación bivariada (coeficiente r de Pearson). En el análisis multivariante se incluyeron las variables para las que se obtuvo un valor de $p < 0,05$ y se utilizó el modelo de regresión lineal múltiple.

El nivel de significación fue $\alpha < 0,05$. Todos los análisis se llevaron a cabo con el programa SPSS v.21.0.

En la tabla 16 se resumen las pruebas estadísticas utilizadas en el análisis univariante.

		Variable dependiente	
		Categórica	Numérica
Variable independiente	Categórica	Chi-cuadrado	T student
	Numérica	T student	Correlación bivariada (coeficiente r de Pearson)

Tabla 16. Pruebas estadísticas utilizadas.

Se valoró inicialmente la normalidad de la muestra mediante el test de Kolmogorov-Smirnoff y las condiciones de homogeneidad de varianzas mediante la prueba de Levene.

3.8. Simulación y análisis de IF obtenidas con las alternativas propuestas

Una vez obtenidos los resultados principales del estudio, se realizó una simulación de las IF potenciales obtenidas por ambas bases de datos, al sustituir fármacos concretos por otros alternativos que, a juicio de los investigadores, podrían reducir el riesgo.

Se aplicó la misma metodología descrita para los resultados principales, para obtener la frecuencia y prevalencia de IF potenciales, y describir las más frecuentes.

El método estadístico aplicado para comparar las interacciones potenciales de los pacientes sometidos a trasplante y las de estos mismos si hubieran llevado prescritas las alternativas sugeridas, según las bases de datos Lexicomp® y Micromedex®, se utilizó la t de Student para muestras pareadas y se realizó un estudio de correlación bivariada obteniendo el coeficiente de correlación de Pearson.

3.9. Aspectos éticos y protección de datos

Este estudio obtuvo el dictamen favorable del Comité Ético de Investigación Clínica del hospital, aprobado en el acta 04/2019 el 29 de abril de 2019.

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal y el Real Decreto 1720/2007 de desarrollo de la misma.

3.10. Confidencialidad de los datos

Con el fin de garantizar la confidencialidad de los datos del estudio, sólo tendrán acceso a los mismos, los investigadores, el Comité Ético de Investigación Clínica y las autoridades sanitarias pertinentes.

El contenido de la hoja de recogida de datos, así como todos los documentos generados durante el estudio y la base de datos serán protegidos de usos no permitidos por personas ajenas a la

investigación y, por tanto, serán considerados estrictamente confidenciales y no serán revelados a terceros.

En la hoja de recogida de datos, los pacientes se identificarán exclusivamente por un número. En ningún momento existirá la posibilidad de identificar al paciente a partir de los datos del estudio.

4. RESULTADOS

4.1. Análisis descriptivo de las características de la población de estudio

Durante el periodo de estudio se sometieron a trasplante de progenitores hematopoyéticos 140 pacientes. Las variables de caracterización del paciente se resumen en la tabla 17 y sus comorbilidades se detallan en la tabla 18.

Variables	N = 140 pacientes
Edad mediana (años [rango])	57 [16-73]
Sexo	
Mujer	62 (44,3%)
Hombre	78 (55,7%)
Peso medio (kg \pm DE)	75,25 (\pm 15,80)
Talla media (m \pm DE)	1,65 (\pm 0,097)
Índice de masa corporal (kg/m ² \pm DE)	27,35 (\pm 6,071)
Comorbilidades	
0	26 (18,6%)
1	33 (23,6%)
2	24 (17,1%)
3	23 (16,4%)
4	18 (12,9%)
\geq 5	16 (11,4%)
ECOG	
2	4 (2,8%)
1	53 (37,9%)
0	66 (47,1%)
No registrado	17 (12,1%)

DE: desviación estándar

Tabla 17. Variables de caracterización del paciente.

Comorbilidades	n	Comorbilidades	n
Hipertensión arterial	48	Deficit factor VII	1
Dislipemia	43	Deficit vitamina B12	1
Insuficiencia cardíaca	23	Déficit vitamina D	1
Diabetes mellitus	16	Dermatitis	1
Hipotiroidismo	14	Deterioro cognitivo leve	1
Síndrome ansioso-depresivo	13	Disfunción eréctil	1
Artrosis	10	Dishidrosis recurrente	1
Hiperuricemia	7	Dispepsia	1
Obesidad	7	Dolicocolon	1
EPOC	6	Esclerosis múltiple	1
Discopatía	6	Espondiloartritis	1
Gastritis	5	Espondilosis cervical	1
Hipertrofia benigna de próstata	5	Esquizofrenia	1
SAHS	5	Estenosis del canal lumbar	1
Esteatosis hepática	4	Fibrilación auricular paroxística	1
Hemorroides	4	Fibromialgia	1
Síndrome vertiginoso	4	Glaucoma	1

VIH	4	Gota	1
Anemia ferropénica	3	Hepatitis aguda	1
Bocio multinodular	3	Hernia de hiato	1
Asma bronquial	2	Hidronefrosis	1
Cardiopatía isquémica crónica	2	Hipergammaglobulinemia IgG policlonal	1
Colitis ulcerosa	2	Hiperparatiroidismo	1
Diarrea crónica	2	Hiperplasia benigna de próstata	1
Estreñimiento crónico	2	Hipertensión ocular	1
Hipoacusia bilateral	2	Insuficiencia venosa crónica	1
Hipogonadismo	2	Isquemia crónica	1
Insuficiencia renal crónica	2	Lumbalgia crónica	1
Litiasis renal	2	Lumbociática	1
Migraña	2	Meniscopatía	1
Poliartralgias	2	Miocardopatía hipertrófica	1
Rinitis crónica	2	Osteomielitis	1
Síndrome Gilbert	2	Osteonecrosis mandibular	1
Trastorno adaptativo	2	Osteoporosis	1
Angioedema facial por déficit de C1 inhibidor	1	Paraplejia	1
Ángor de esfuerzo	1	Psoriasis	1
Anorexia nerviosa	1	Queratosis seborreica	1
Artritis esternoclavicular	1	Retinopatía hipertensiva	1
Artritis reumatoide	1	Rinoconjuntivitis	1
Colon irritable	1	Síndrome Behçet	1
Síndrome de piernas inquietas	1	Síndrome de dolor miofascial	1
Síndrome nefrótico	1	Trastorno bipolar	1
Taquicardia auricular	1	Tromboangeitis obliterante	1
Temblor cefálico	1	Úlcera gástrica	1
Déficit absoluto de IgA	1	Varices en recto	1

n: número de pacientes; EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; SAHS: Síndrome de apneas-hipoapneas del sueño; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Tabla 18. Comorbilidades de los pacientes.

4.2. Análisis descriptivo de las características de la enfermedad

En la tabla 19 figuran los diagnósticos que motivaron el TPH, el número de líneas de tratamiento que recibieron los pacientes previamente al TPH, el número de TPH recibidos previamente al episodio en estudio y la situación de la enfermedad al trasplante. Los esquemas que formaron esas líneas de tratamiento recibidas previamente, según patología, se muestran en la tabla 20. La descripción detallada de los esquemas de tratamiento se encuentra en el Anexo I.

Variables	N = 140 pacientes
Diagnóstico	
Mieloma múltiple	61 (43,6%)
Leucemia mieloide aguda (LMA)	9 (6,4%)
Linfoma difuso de células B grandes (LDCG-B)*	8 (5,7%)
Linfoma cerebral primario	7 (5,0%)
Linfoma de células del manto*	6 (4,3%)
Linfoma de Hodgkin con esclerosis nodular	6 (4,3%)
Linfoma de células grandes B mediastínico primario	4 (2,9%)
Linfoma de Hodgkin rico en linfocitos	4 (2,9%)
Linfoma folicular	4 (2,9%)
Linfoma de células T periféricas	3 (2,1%)
Síndrome mielodisplásico (SMD)	3 (2,1%)
Carcinoma embrionario de testículo	3 (2,1%)
Leucemia linfocítica crónica (LLC)	3 (2,1%)
Amiloidosis primaria	2 (1,4%)
Estesioneuroblastoma**	2 (1,4%)
Leucemia linfocítica aguda (LLA)	2 (1,4%)
Leucemia mieloide crónica (LMC)	2 (1,4%)
Aplasia medular idiopática	1 (0,7%)
Carcinoma de ovario	1 (0,7%)
Leucemia de células dendríticas	1 (0,7%)
Leucemia promielocítica aguda	1 (0,7%)
Linfoma anaplásico de células grandes	1 (0,7%)
Linfoma angioinmunoblástico de células T	1 (0,7%)
Linfoma de Hodgkin con celularidad mixta	1 (0,7%)
Linfoma esplénico de zona marginal de células B	1 (0,7%)
Linfoma inclasificable LDCG-B/LH	1 (0,7%)
Linfoma plasmablástico	1 (0,7%)
Mielofibrosis	1 (0,7%)
Teratoma inmaduro	1 (0,7%)
Número de líneas recibidas previamente	
0	5 (36,0%)
1	75 (53,6%)
2	39 (27,8%)
≥3	21 (15,0%)
Número de trasplantes hematopoyéticos previos	
0	114 (81,4%)
1	23 (16,4%)
2	3 (2,1%)
Situación de la enfermedad al trasplante	
Respuesta completa	71 (50,7%)
Muy buena respuesta parcial	28 (20,0%)
Respuesta parcial	27 (19,3%)
Refractariedad	7 (5,0%)
No procede	6 (4,3%)
Progresión**	1 (0,7%)

*Un paciente comparte dos diagnósticos.

** Un paciente con estesioneuroblastoma irreseccable se trasplantó ante la progresión de la enfermedad, tras respuesta completa previa con quimioterapia y radioterapia.

Tabla 19. Variables de caracterización de la enfermedad.

Patología	Esquemas previos recibidos	n
Mieloma Múltiple	VTD	20
	PAD	17
	VCD	13
	LenDex	10
	KRD	8
	VelDex	6
	VRD	5
	HiperCVAD	3
	VAD	2
	PCD	2
	Bendamustina-dexametasona	1
	Daratumumab	1
	GEM 2010 >65 años	1
	VBMCP/VBAD	1
	VMP	1
VTD-PACE	1	
Leucemia mieloide aguda	Pethema LAM 2010 <65 años	8
	FLAGIDA	2
	Azacitidina	1
Linfoma difuso de células B grandes	R-CHOP	5
	R-EPOCH-DA	2
	B-RAM	1
	IGEV	1
	R-DHAP	1
	R-GDP	1
	R-ESHAP	1
Linfoma cerebral primario	B-RAM	6
	BAM	2
	R-DHAP	1
	R-ICE	1
Linfoma de células del manto	R-CHOP/R-DHAP	4
	R-bendamustina	1
	R-CHOP	1
Linfoma de Hodgkin con esclerosis nodular	ABVD	5
	IGEV	6
	Brentuximab	3
	Pembrolizumab	1
Linfoma de células grandes B mediastínico primario	R-CHOEP	1

	R-CHOP	3
Linfoma de Hodgkin rico en linfocitos	ABVD	4
	R-DHAP	3
	R-IGEV	1
	R-bendamustina	1
Linfoma folicular	R-CHOP	4
	R-bendamustina	3
	Bendamustina	1
	GemOx	1
	Idelalisib	1
Linfoma de células T periféricas	R-ESHAP	1
	Brentuximab	2
	CHOP	2
	CHOP-14	1
	ESHAP	1
	IFE	1
Síndrome mielodisplásico	DHAP	1
	Azacitidina	1
Carcinoma embrionario de testículo	TIP	3
	BEP	1
Leucemia linfocítica crónica	Ibrutinib	2
	R-FC	2
	Alemtuzumab	1
	Clorambucilo-prednisona	1
	R-CHOP + ibrutinib	1
Amiloidosis primaria	No procede	2
Estesioneuroblastoma	CDDP-VP16	2
Leucemia linfocítica aguda	FLAGIDA	1
	LAL OLD 2007	1
	Pethema LAL-AR-2011	1
Leucemia mieloide crónica *Leucemia mielomonocítica crónica	Azacitidina*	1
	Dasatinib	1
	FLAGIDA	1
Aplasia medular idiopática	No procede	1
Carcinoma de ovario	PACE	1
Leucemia de células dendríticas	IGEV	1
	LAL OLD 2007	1
Leucemia promielocítica aguda	Pethema LPA 2005	1
Linfoma anaplásico de células grandes	Brentuximab	1
	CHOP	1
	MTX-ARAC	1
Linfoma angioinmunoblástico de células T	ABVD	1
	Brentuximab	1
	DHAP	1

	IGEV	1
Linfoma de Hodgkin con celularidad mixta	IGEV	1
Linfoma esplénico de zona marginal de células B	R-CHOP	1
Linfoma inclasificable (Linfoma difuso de células B grandes/Linfoma de Hodgkin)	ABVD	1
	Brentuximab	1
	IGEV	1
Linfoma plasmablastico	EPOCH	1
Mielofibrosis	Danazol	1
	Ruxolitinib	1
Teratoma inmaduro	BEP	1
	TIP	1
Linfoma de células del manto con infiltración de linfoma difuso de células B grandes	R-bendamustina	1
	B-RAM	1

Tabla 20. Esquemas de tratamiento que recibieron los pacientes, en las líneas previas al trasplante de progenitores hematopoyéticos, según patología.

Las pruebas analíticas del día anterior al acondicionamiento y el día +1 del trasplante se detallan en la tabla 21.

	Pruebas analíticas previas		Pruebas analíticas posteriores	
	N	Valor medio (\pm DE)	n	Valor medio (\pm DE)
Creatinina	140	0,95 (\pm 0,823)	140	0,91 (\pm 0,831)
Aclaramiento de creatina	140	106,82 (\pm 44,61)	140	120,51 (\pm 58,10)
GOT	133	20 (\pm 8,525)	139	53,42 (\pm 368,429)
GPT	138	23,46 (\pm 16,994)	140	53,23 (\pm 313,915)
Bilirrubina	138	0,41 (\pm 0,212)	138	0,55 (\pm 0,334)
Fosfatasa alcalina	135	80,67 (\pm 54,513)	140	71,62 (\pm 40,285)
Albumina	136	4,12 (\pm 0,417)	137	3,68 (\pm 0,480)
Proteínas totales	140	6,62 (\pm 4,681)	140	5,68 (\pm 0,785)

Tabla 21. Pruebas analíticas antes del acondicionamiento y después de la infusión de los progenitores hematopoyéticos.

4.3. Análisis descriptivo de las características del trasplante de progenitores hematopoyéticos realizado

En la tabla 22 se muestran las variables relacionadas con el TPH, en cuanto al tipo de donante, la fuente de progenitores utilizada, la intensidad del acondicionamiento administrado y el número y descripción de los fármacos empleados como profilaxis de la EICR.

En la tabla 23 se muestran los acondicionamientos utilizados en este estudio, clasificados según diagnóstico, tipo de trasplante e intensidad del acondicionamiento.

Variables	n = 140 pacientes
Tipo de trasplante	
Autólogo	100 (71,43%)
Alogénico	40 (28,57%)
Haploidéntico	24 (17,14%)
Hermanos HLA idénticos	14 (10%)
Hermanos/familiares no totalmente idénticos	1 (0,71%)
No emparentado	1 (0,71%)
Singénico	0 (0%)
Fuente de progenitores	
Sangre periférica	137 (97,9%)
Médula ósea	3 (2,1%)
Intensidad	
Mieloablativo	111 (79,3%)
Intensidad reducida	24 (17,1%)
No mieloablativo	5 (3,8%)
Número de fármacos en la profilaxis EICR	
1	2 (1,4%)
2	11 (7,9%)
3	27 (19,3%)
No procede	100 (71,4%)
Fármacos utilizados en la profilaxis EICR	
No procede	100 (71,4%)
Ciclofosfamida, tacrólimus, micofenolato	26 (18,6%)
Metotrexato, tacrólimus	7 (5,0%)
Ciclosporina, metotrexato	3 (2,1%)
Ciclofosfamida	2 (1,4%)
Ciclosporina, micofenolato	1 (0,7%)
Ciclosporina, tacrólimus, metotrexato	1 (0,7%)

EICR: enfermedad injerto contra receptor.

Tabla 22. Variables relacionadas con el trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Diagnóstico (n)	Tipo de trasplante (n)	Intensidad del acondicionamiento (n)	Acondicionamiento*(n)
MM (61)	Autólogo (56)	Mieloablativo (56)	Melfalán-200 (37) Melfalán-140 (18) BU(9,6)/MEL(140) (1)
	Alogénico (5)	Intensidad reducida (5)	FLU (150)/CFM(29)/MEL(70)-ICT(2Gy) (5)
LMA (10)	Autólogo (3)	Mieloablativo (3)	BEA (2) BUCY-2 (1)
	Alogénico (7)	Mieloablativo (4)	FLUDA(160)/BU(12,8) (4)
		No mieloablativo (3)	FLU(150)/CFM(29)-ICT(2Gy) (3)
LDCG-B (7)	Autólogo (4)	Mieloablativo (4)	BEAM (3) CFM(120)/ICT(12) (1)
	Alogénico (3)	Mieloablativo (1)	CFM(100)/ICT(12) (1)
		Intensidad reducida (2)	FLU(150)/CFM(29)/MEL(70)-ICT(2Gy) (1) TIOT(10)/FLUDA(150)/BU(9,6) (1)
Linfoma cerebral primario (7)	Autólogo (4)	Mieloablativo (4)	BCNU(400)/TIOT(10) (1)
	Alogénico (3)	Intensidad reducida (3)	FLU(150)/CFM(29)/MEL(70)-ICT(2Gy) (2)
			TIOT(10)/FLUDA(150)/BU(9,6) (1)
Linfoma de Hodgkin clásico con esclerosis nodular (6)	Autólogo (4)	Mieloablativo (4)	BEAM (4)
	Alogénico (2)	Intensidad reducida (2)	FLU(150)/CFM(29)/MEL(70)-ICT(2Gy) (2)
Linfoma de células del manto (5)	Autólogo (4)	Mieloablativo (4)	BEAM (4)
	Alogénico (1)	Intensidad reducida (1)	FLU(150)/CFM(29)/MEL(70)-ICT(2Gy) (1)
Linfoma de Hodgkin clásico linfocítico nodular (4)	Autólogo (3)	Mieloablativo (3)	BEAM (3)
	Alogénico (1)	Intensidad reducida (1)	FLU(150)/CFM(29)/MEL(70)-ICT(2Gy) (1)
Linfoma folicular (4)	Autólogo (2)	Mieloablativo (2)	BEAM (2)
	Alogénico (2)	Intensidad reducida (2)	FLU(150)/CFM(29)/MEL(70)-ICT(2Gy) (2)
Linfoma de células grandes B medistínico primario (4)	Autólogo (4)	Mieloablativo (4)	BEAM (4)
Linfoma de células T periféricas, sin otra especificación (3)	Autólogo (1)	Mieloablativo (1)	BEAM (1)
	Alogénico (2)	Mieloablativo (1)	CFM(100)/ICT(12) (1)
		Intensidad reducida (1)	FLU(150)/CFM(29)/MEL(70)-ICT(2Gy) (1)
SMD (3)	Alogénico (3)	Mieloablativo (1)	FLUDA(160)/BU(12,8) (1)
		Intensidad reducida (2)	FLU(150)/BU(6,4)-ICT(2Gy) (2)
Carcinoma embrionario de testículo (3)	Autólogo (3)	Mieloablativo (3)	CBDCA(24)/VP16(1200) (3)
LLC (3)	Alogénico (3)	Intensidad reducida (2)	FLU(150)/CFM(29)/MEL(70)-ICT(2Gy) (2)
		No mieloablativo (1)	FLU(120)-ICT(2Gy) (1)
Amiloidosis primaria (2)	Autólogo (2)	Mieloablativo (2)	Melfalán-200 (2)
Estesioneuroblastoma (2)	Autólogo (2)	Mieloablativo (2)	CBDCA(1200)/TIOT(600) (1) CBDCA(21)/TIOT(900)/VP16(750) (1)
LLA (2)		Mieloablativo (1)	CFM(120)-ICT(12) (1)

	Alogénico (2)	Intensidad reducida (1)	FLU(150)/BU(6,4)-ICT(2Gy)(1)
LMC (2)	Alogénico (2)	Mieloablativo (1)	FLUDA(160)/BU(12,8)(1)
		Intensidad reducida (1)	FLU(150)/CFM(29)-ICT(2Gy) (1)
Aplasia medular idiopática (1)	Alogénico (1)	Mieloablativo (1)	CFM (200)/ATG(6) (1)
Carcinoma de ovario (1)	Autólogo (1)	Mieloablativo (1)	CarboPEC (1)
Leucemia de células dendríticas (1)	Autólogo (1)	Mieloablativo (1)	BEAM (1)
Linfoma anaplásico de células grandes (1)	Alogénico (1)	Intensidad reducida (1)	FLU(150)/CFM(29)/MEL(70)-ICT(2Gy) (1)
Linfoma angioinmunoblástico de células T (1)	Alogénico (1)	Intensidad reducida (1)	FLU(150)/CFM(29)/MEL(70)-ICT(2Gy) (1)
Linfoma de células del manto y LDCG-B	Autólogo (1)	Mieloablativo (1)	BCNU(400)/TIOT(10) (1)
Linfoma de Hodgkin clásico con celularidad mixta (1)	Autólogo (1)	Mieloablativo (1)	BEAM (1)
Linfoma esplénico de la zona marginal de células B (1)	Autólogo (1)	Mieloablativo (1)	BEAM (1)
Linfoma inclasificable LDCG-B/LH (1)	Autólogo (1)	Mieloablativo (1)	BEAM (1)
Linfoma plasmablastico (1)	Autólogo (1)	Mieloablativo (1)	BEAM (1)
Mielofibrosis (1)	Alogénico (1)	Mieloablativo (1)	FLUDA(160)/BU(12,8)/ATG (6) (1)
Teratoma inmaduro (1)	Autólogo (1)	Mieloablativo (1)	CBDCA(1600)/VP16(1800)/CFM(6400) (1)

La descripción detallada de los acondicionamientos se incluye en el texto. n= número de episodios.

Tabla 23. Acondicionamientos recibidos por los pacientes para el trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Los esquemas de acondicionamiento mencionados en la tabla 23, se describen a continuación:

1. BEA-BU(12,8)/VP16(40)/ARAC(12000): busulfán 3,2 mg/kg/día durante 4 días (días -8, -7, -6, -5); etopósido 20 mg/kg/día durante 2 días (días -4, -3); citarabina 3000 mg/m²/12h durante 2 días (días -3, -2).
2. BEAM-BCNU(300)/VP16(800)/ARAC(1600)/MEL(140): carmustina 300 mg/m²/día (día -6); etopósido 200 mg/m²/día durante 4 días (días -5, -4, -3, -2); citarabina 200 mg/m²/12h durante 4 días (días -5, -4, -3, -2); melfalán 140 mg/m²/día (día -1).
3. BCNU(400)/TIOT(10): carmustina 400 mg/m²/día (día -6); tiotepa 5 mg/kg/día durante 2 días (días -5, -4).
4. BU(9,6)/MEL(140): busulfán 3,2 mg/kg/día durante 3 días (-5, -4, -3); melfalán 140 mg/m² (día -1).
5. BUCY-2-BU(12,8)/CFM(120): busulfán 3,2 mg/kg/día durante 4 días (-8, -7, -6, -5); ciclofosfamida 60 mg/día durante 2 días (días -3, -2).

6. CarboPEC-CBDCA(2200)/VP16(1800)/CFM(6400): etopósido 450 mg/m²/día durante 4 días (-6, 5, -4, -3); carboplatino 550 mg/m²/día durante 4 días (-6, -5, -4, -3); ciclofosfamida 1600 mg/m²/día durante 4 días (días -6, -5, -4, -3).
7. CBDCA(1200)/TIOT(600): carboplatino 400 mg/m²/día durante 3 días (días -5, -4, -3); tiotepa 200 mg/m²/día durante 3 días (días -5, -4, -3).
8. CBDCA(21)/TIOT(900)/VP16(750): carboplatino AUC 7 durante 3 días (-5, -4, -3); tiotepa 300 mg/m²/día durante 3 días (-4, -3, -2) y etopósido 250 mg/m²/día durante 3 días (-4, -3, -2).
9. CBDCA(24)/VP16(1200): carboplatino AUC 8 durante 3 días (días -4, -3, -2); etopósido 200mg/m²/día durante 3 días (-4, -3, -2).
10. CBDCA(1600)/VP16(1800)/CFM(6400): carboplatino 400 mg/m²/día durante 4 días (días -6, -5, -4, -3); etopósido 450 mg/m²/día durante 4 días (días -6, -5, -4, -3); ciclofosfamida 1600 mg/m²/día (días -6, -5, -4, -3).
11. CFM(200)-ATG(6): ciclofosfamida 50 mg/kg durante 4 días (-5, -4, -3, -2); timoglobulina 1,5 mg/kg/día durante 4 días (días -5, -4, -3, -2).
12. CFM(100)-ICT(12): ciclofosfamida 50 mg/kg/día durante 2 días (días -7 -6); irradiación corporal total 2 Gy/12h durante 3 días (días -4, -3, -2).
13. CFM(120)-ICT(12): ciclofosfamida 60 mg/kg/día durante 2 días (días -7, -6); Irradiación corporal total 2Gy/12 horas durante 3 días (-4, -3, -2).
14. FLU(150)/BU(6,4)-ICT(2Gy): fludarabina 30 mg/m²/día durante 5 días (días -6, -5, -4, -3, -2); busulfán 3,2 mg/kg/día durante 2 días (-3, -2); irradiación corporal total (2Gy) (día -1).
15. FLU(150)/CFM(29)/ICT(2Gy): fludarabina 30 mg/m²/día durante 5 días (días -6, -5, -4, -3, -2); ciclofosfamida 14,5 mg/kg/día durante 2 días (días -7, -6); Irradiación corporal total 2Gy día -1.
16. FLU(150)/CFM(29)/MEL(70)/ICT(2Gy): Fludarabina 30 mg/m²/día durante 5 días (días -6, -5, -4, -3, -2); ciclofosfamida 14,5 mg/kg/día durante 2 días (días -7, -6); melfalán 70 mg/m²/día (día -3); Irradiación corporal total 2 Gy día -1.
17. FLU(120)-ICT(2Gy): fludarabina 40 mg/m²/día durante 3 días (días -4, -3, -2); irradiación corporal total (2Gy) día -1.
18. FLUDA(160)/BU(12,8): fludarabina 40mg/m²/día durante 4 días (días -6, -5, -4, -3); busulfán 3,2 mg/kg/día durante 4 días (días -6, -5, -4, -3).
19. FLUDA(160)/BU(12.8)/ATG(6): fludarabina 40 mg/m²/día durante 4 días (días -6, -5, -4, -3); busulfán 3,2 mg/kg/día durante 4 días (días -6, -5, -4, -3); timoglobulina 2 mg/kg/día durante 3 días (días -3, -2, -1).
20. MELFALAN-140: Melfalán 140 mg/m²/día (día -2).
21. MELFALAN-200: Melfalán 100 mg/m²/día (días -2 y -1).
22. TIOT(10)/FLUDA(150)/BU(9,6): tiotepa 5 mg/kg/día durante 2 días (días -6, -5); fludarabina 50 mg/m²/día durante 3 días (días -4, -3, -2); busulfán 3,2 mg/kg/día durante 2 días (días -3, -4).

4.4. Tiempo hasta el injerto. Días de tratamiento incorporados al análisis de IF

Se estableció la recogida de los tratamientos administrados al paciente entre el día +1 tras la infusión de progenitores y el día del injerto, con un máximo de 21 días.

La media de días de tratamiento recogidos fue de $12,67 \pm 3,72$ días.

En cuanto al tiempo hasta el injerto, 125 de los 140 pacientes incluidos (89,3%) habían injertado antes de los 21 días establecidos como tiempo máximo de recogida; 10 necesitaron más de 21 días para injertar y cinco pacientes fueron *exitus* antes del injerto. La media de días hasta conseguir el injerto de los 135 pacientes que lo consiguieron fue de $12,90 \pm 4,29$ días.

4.5. Análisis descriptivo de los fármacos utilizados en la fase post-trasplante de progenitores hematopoyéticos

Durante el periodo de estudio se prescribieron un total de 3.622 fármacos:

- 1.893 fármacos de soporte
- 105 fármacos para la profilaxis del EICR
- 1.624 del resto de fármacos.

La mediana de fármacos totales utilizados por los pacientes en la fase post-trasplante fue de 24,50 (14-46), siendo la mediana de fármacos de soporte 14 (10-16), de fármacos para la profilaxis de EICR 0 (0-3) y del resto de fármacos 10,50 (2-31).

La distribución de los pacientes según el número de fármacos prescritos (soporte, profilaxis EICR, resto de fármacos y totales) se representa en la tabla 24.

Los fármacos de soporte, para la profilaxis del EICR y los 24 fármacos más frecuentes del resto de fármacos prescritos se describen en las tablas 25, 26 y 27, respectivamente. En el Anexo II se recogen todos los fármacos que componen el grupo del resto de fármacos.

Nº de fármacos de soporte	Nº pacientes	Nº del resto de fármacos	Nº pacientes
10 fármacos	3 (2,1%)	0 a 5 fármacos	13 (9,3%)
11 fármacos	9 (6,4%)	6 a 10 fármacos	57 (40,7%)
12 fármacos	17 (12,1%)	11 a 15 fármacos	43 (30,7%)
13 fármacos	38 (27,1%)	15 a 20 fármacos	20 (14,3%)
14 fármacos	38 (27,1%)	>20 fármacos	7 (5,0%)
15 fármacos	27 (19,3%)		
16 fármacos	8 (5,7%)		
Nº de fármacos profilaxis EICR	Nº pacientes	Nº fármacos totales	Nº pacientes
0 fármacos	100 (71,4%)	0 a 10 fármacos	0 (0%)
1 fármaco	2 (1,4%)	11 a 20 fármacos	22 (15,7%)
2 fármacos	11 (7,9%)	21 a 30 fármacos	94 (67,1%)
3 fármacos	27 (19,3%)	31 a 40 fármacos	19 (13,6%)
		41 a 50 fármacos	5 (3,6%)

EICR: enfermedad injerto contra receptor.

Tabla 24. Distribución de pacientes según el número de fármacos prescritos (totales, de soporte, de profilaxis para EICR y del resto de fármacos).

Fármacos de soporte	Nº de pacientes (n=140)	Porcentaje (%)	Grupo terapéutico (clasificación ATC)
Ondansetron IV	139	7,3	A04AA - ANTAGONISTAS DE RECEPTORES DE SEROTONINA (5-HT ₃)
Ácido ursodesoxicólico oral	139	7,3	A05AA - ACIDOS BILIARES Y DERIVADOS
Aciclovir oral/IV	138	7,3	J05AB - NUCLEOSIDOS Y NUCLEOTIDOS, EXCLUYENDO INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA
Meropenem IV	133	7	J01DH - DERIVADOS DEL CARBAPENEM
Omeprazol oral/IV	133	7	A02BC - INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES
Fluconazol oral/IV	131	6,9	J02AC - DERIVADOS TRIAZÓLICOS
Potasio cloruro IV	131	6,9	B05XA - SOLUCIONES ELECTROLÍTICAS
Enoxaparina SC	129	6,8	B01AB - GRUPO DE LA HEPARINA
Paracetamol IV	124	6,6	N02BE - ANILIDAS
Dexclorfeniramina IV	123	6,5	R06AB - ALQUILAMINAS SUSTITUIDAS
Filgrastim SC	121	6,4	L03AA - FACTORES ESTIMULANTES DE COLONIAS
Lorazepam oral	115	6,1	N05BA - DERIVADOS DE LA BENZODIAZEPINA
Metoclopramida IV	106	5,6	A03FA - PROPULSIVOS
Dexametasona oral/IV	91	4,8	H02AB - GLUCOCORTICOIDES
Folinato cálcico IV	56	3	V03AF - AGENTES DETOXIFICANTES PARA TRATAMIENTOS ANTINEOPLÁSICOS
Rifaximina oral	40	2,1	A07AA - ANTIBIÓTICOS
Mesna IV	30	1,6	V03AF - AGENTES DETOXIFICANTES PARA TRATAMIENTOS ANTINEOPLÁSICOS
Inmunoglobulina inespecífica IV	14	0,7	J06BA - INMUNOGLOBULINAS HUMANAS NORMALES

ATC: sistema de clasificación anatómica-terapéutica-química; IV: intravenosa; SC: subcutánea.

Tabla 25. Fármacos de soporte, número de pacientes a los que se les prescribió, porcentaje respecto al total de fármacos de soporte prescritos y grupo terapéutico al que pertenecen.

Fármacos para la profilaxis del EICR	Nº pacientes (n=140)	Porcentaje (%)	Grupo terapéutico (clasificación ATC)
Tacrólimus oral/IV	34	32,4	L04AD - INHIBIDORES DE LA CALCINEURINA
Ciclofosfamida IV	28	26,7	L01AA - ANÁLOGOS DE LA MOSTAZA NITROGENADA
Micofenolato de mofetilo oral/IV	27	25,7	L04AA - INMUNOSUPRESORES SELECTIVOS
Metotrexato IV	11	10,5	L04AX - OTROS INMUNOSUPRESORES
Ciclosporina oral	5	4,8	L04AD - INHIBIDORES DE LA CALCINEURINA

ATC: sistema de clasificación anatómica-terapéutica-química; EICR: enfermedad injerto contra receptor; IV: intravenosa; SC: subcutánea.

Tabla 26. Fármacos para la profilaxis del EICR, número de pacientes a los que se les prescribió, porcentaje respecto al total de fármacos de este grupo prescritos y el grupo terapéutico al que pertenecen.

Resto de fármacos	Nº pacientes (n=140)	Porcentaje (%)	Grupo terapéutico (clasificación ATC)
Furosemida oral/IV	127	7,8	C03CA - SULFONAMIDAS, MONOFÁRMACOS
Ácido fólico oral	92	5,7	B03BB - ÁCIDO FÓLICO Y DERIVADOS
Bicarbonato sódico IV	79	4,9	B05XA - SOLUCIONES DE ELECTROLITOS
Morfina IV/SC	78	4,8	N02AA - ALCALOIDES NATURALES DEL OPIO
Codeína oral	47	2,9	R05DA - ALCALOIDES DEL OPIO Y DERIVADOS
Loperamida oral	46	2,8	A07DA - ANTIPROPULSIVOS
Vancomicina IV	41	2,5	J01XA - GLICOPÉPTIDOS ANTIBACTERIANOS
Magnesio sulfato IV	38	2,3	B05XA - SOLUCIONES ELECTROLÍTICAS
Clorpromazina oral/IM/IV	36	2,2	N05AA - FENOTIAZINAS CON CADENA LATERAL ALIFÁTICA
Metamizol IV	31	1,9	N02BB - PIRAZOLONAS
Lactulosa oral	29	1,8	A06AD - LAXANTES OSMÓTICOS
Bisoprolol oral	25	1,5	C07AB - AGENTES BETA- BLOQUEANTES SELECTIVOS
Insulina regular SC	25	1,5	A10AB - INSULINAS Y ANÁLOGOS DE ACCIÓN RÁPIDA PARA INYECCIÓN
Amikacina IV	22	1,4	J01GB - OTROS AMINOGLUCÓSIDOS
Fentanilo oral/sublingual/transdérmico	22	1,4	N02AB - DERIVADOS DE LA FENILPIPERIDINA
Lidocaina oral/tópica	21	1,3	N01BB - AMIDAS
Atorvastatina oral	20	1,2	C10AA - INHIBIDORES DE LA HMG COA REDUCTASA

Pentosano polisulfato sódico tópica	20	1,2	C05BA - HEPARINAS O HEPARINOIDES PARA USO TÓPICO
Levotiroxina oral	19	1,2	H03AA - HORMONAS TIROIDEAS
Metilprednisolona IV	19	1,2	H02AB - GLUCOCORTICOIDES
Teicoplanina IV	18	1,1	J01XA - GLICOPÉPTIDOS ANTIBACTERIANOS
Albumina humana IV	16	1,0	B05AA - SUSTITUTOS DE LA SANGRE Y FRACCIONES PROTEICAS DEL PLASMA
Gabapentina oral	16	1,0	N03AX - OTROS ANTIEPILÉPTICOS
Escopolamina butilbromuro IV	15	0,9	A03BB - ALCALOIDES SEMISINTÉTICOS DE LA BELLADONA, COMPUESTOS DE AMONIO CUATERNARIO

ATC: sistema de clasificación anatómica-terapéutica-química; IV: intravenosa; SC: subcutánea.

Tabla 27. Los 24 fármacos más frecuentes del resto de fármacos prescritos, número de pacientes a los que se les prescribió, porcentaje respecto al total de fármacos del grupo y el grupo terapéutico al que pertenecen.

4.6. Análisis descriptivo de las interacciones potenciales detectadas

4.6.1. Base de datos Micromedex®

Se analizaron los 140 tratamientos en la base de datos Micromedex®, encontrándose un total de 1956 interacciones contraindicadas o graves, agrupadas en 401 parejas de fármacos, con una mediana de 12 (1-69) IF potenciales por paciente.

De todas las IF detectadas, y considerando el nivel de severidad, el mecanismo de acción y el nivel de evidencia, se obtuvieron los siguientes resultados:

- Según el nivel de severidad:
 - Contraindicadas: 251 IF (12,8%). 25 parejas.
 - Graves: 1705 IF (87,2%). 376 parejas.
- Según el mecanismo de acción:
 - Farmacocinético: 337 IF (17,2%). 70 parejas.
 - Farmacodinámico: 1435 IF (73,4%). 274 parejas.
 - Mixto: 31 IF (1,6%). 17 parejas.
 - Desconocido: 153 IF (7,8%). 40 parejas.
- Según el nivel de evidencia disponible:
 - Excelente: 132 IF (6,7%). 34 parejas.
 - Buena: 259 IF (13,2%). 58 parejas.
 - Poca: 1565 IF (80%). 309 parejas.

Las figuras 2, 3 y 4 representan las IF desglosadas según el nivel de gravedad, el mecanismo de acción y el nivel de evidencia disponible, respectivamente.

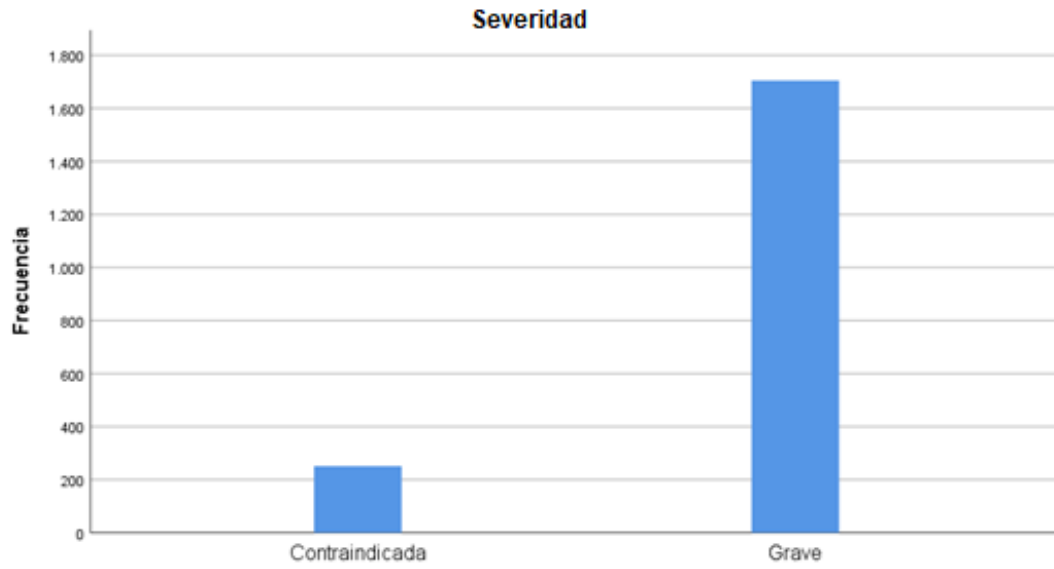
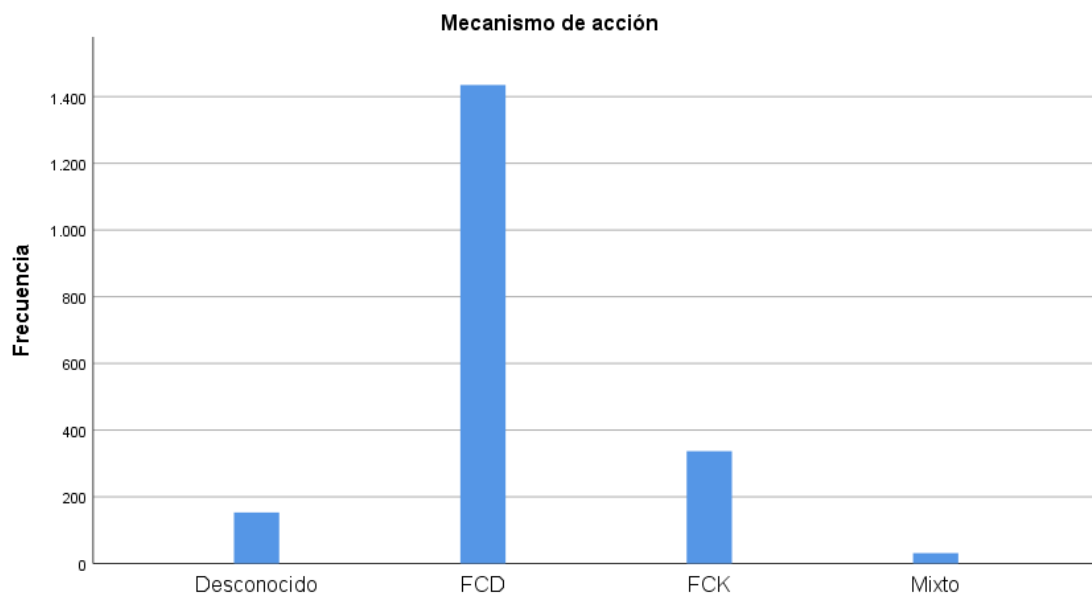


Figura 2. IF desglosadas según nivel de severidad en Micromedex®.



FCK: farmacocinético; FCD: farmacodinámico

Figura 3. IF desglosadas según el mecanismo de acción en Micromedex®.

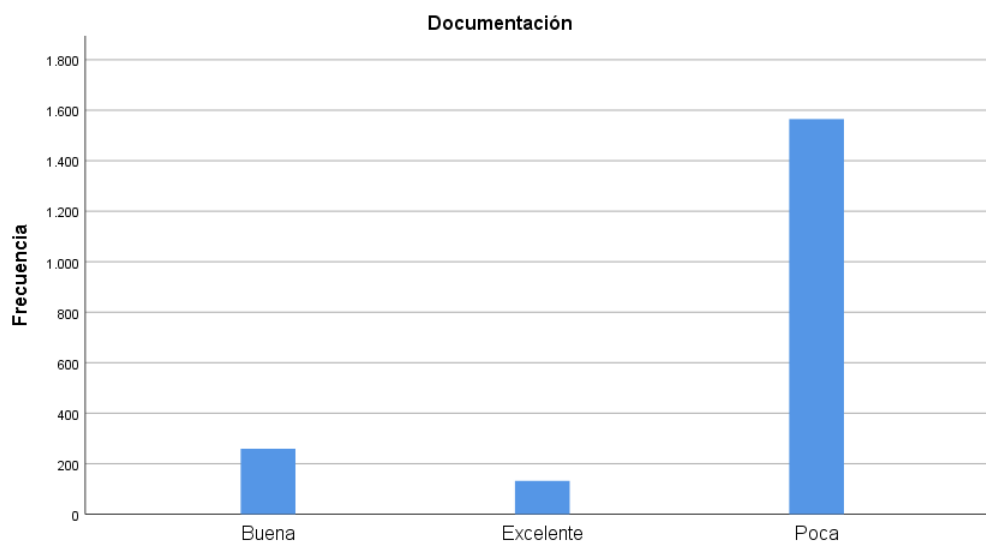


Figura 4. IF desglosadas según el nivel de evidencia disponible en Micromedex®.

Las interacciones según el tipo de fármacos utilizados (de soporte, para la profilaxis del EICR y el resto de fármacos) se describen en la tabla 28 y en la figura 5.

Tipo	Frecuencia (porcentaje)
IF entre fármacos de soporte y resto de medicación	1030 (52,7%)
IF entre resto de fármacos	471 (24,1%)
IF entre fármacos de soporte	212 (10,8%)
IF entre fármacos profilaxis EICR y fármacos de soporte	167 (8,5%)
IF entre fármacos profilaxis EICR y resto de fármacos	76 (3,9%)
IF entre fármacos de la profilaxis EICR	0 (0%)

Tabla 28. Distribución de las interacciones según el tipo de fármacos utilizados (de soporte, para la profilaxis del EICR y el resto de fármacos) en la base de datos Micromedex®.

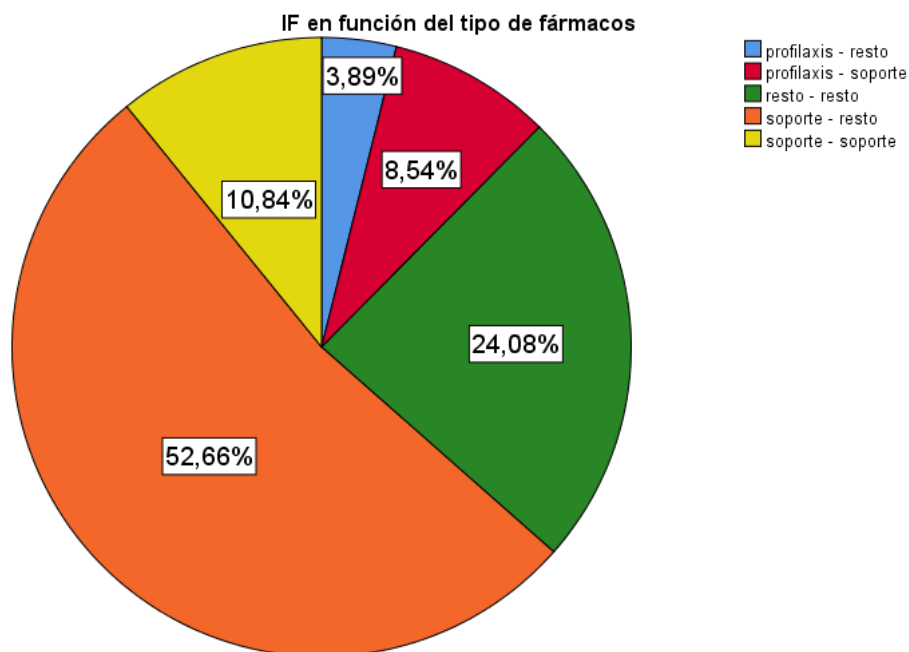


Figura 5. Distribución de las interacciones según el tipo de fármacos utilizados (de soporte, para la profilaxis del EICR y el resto de fármacos) en la base de datos Micromedex®.

En la tabla 29 y figura 6 se muestran los resultados incluyendo únicamente a los pacientes sometidos a TPH alogénico, ya que éstos son los que incluyen en su tratamiento la profilaxis para la EICR.

Total de interacciones en TPH alogénico por tipo	Frecuencia (porcentaje)
IF entre fármacos de soporte y resto de medicación	295 (36,9%)
IF entre el resto de medicación	203 (25,4%)
IF entre fármacos profilaxis EICR y fármacos de soporte	167 (20,9%)
IF entre fármacos profilaxis EICR y resto de fármacos	76 (9,5%)
IF entre fármacos de soporte	59 (7,4%)
IF entre fármacos de la profilaxis EICR	0 (0%)

Tabla 29. Distribución de las interacciones de los pacientes sometidos a TPH alogénico, según el tipo de fármacos utilizados (de soporte, para la profilaxis del EICR y el resto de fármacos) en la base de datos Micromedex®.

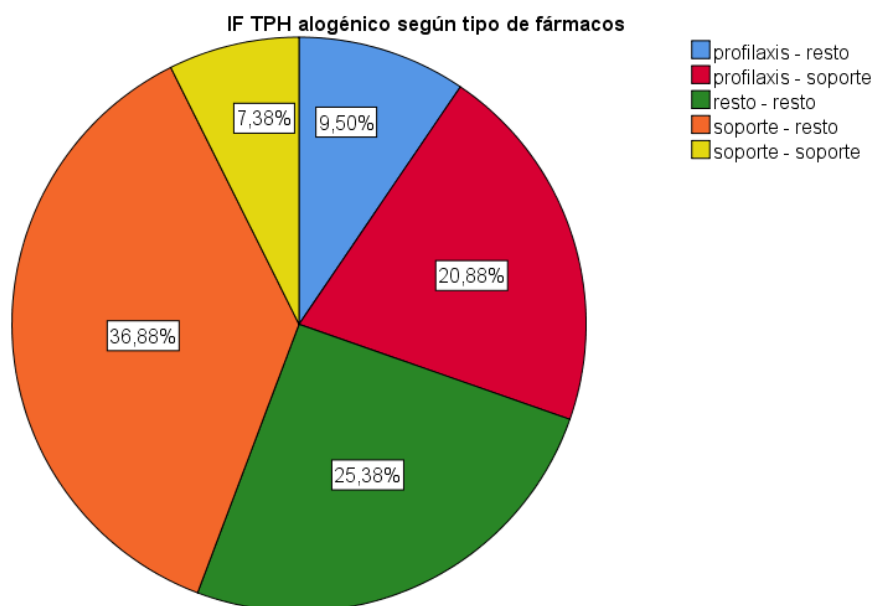


Figura 6. Distribución de las interacciones de los pacientes sometidos a TPH alógeno, según el tipo de fármacos utilizados (de soporte, para la profilaxis del EICR y el resto de fármacos) en la base de datos Micromedex®.

La mediana de duración de las IF contraindicadas se muestra en la tabla 30 y la de las IF graves de mayor duración se muestra en la tabla 31.

Interacciones contraindicadas Micromedex®	Mediana duración de la IF	Interacciones contraindicadas Micromedex®	Mediana duración de la IF
fluconazol - solifenacina	16	metoclopramida - olanzapina	6
fluconazol - quetiapina	13	metoclopramida - sertralina	6
fluconazol - salmeterol	13	amitriptilina - metoclopramida	5
fluconazol - tacrolimus	13	clorpromazina - metoclopramida	5
fluconazol - trazodona	13	metoclopramida - sulpirida	5
escitalopram - fluconazol	11	ondansetron - posaconazol	5
fluconazol - haloperidol	11	potasio cloruro - solifenacina	5
amitriptilina - linezolid	10	haloperidol - metoclopramida	3
fluconazol - ondansetron	10	metoclopramida - risperidona	3
levomepromazina - metoclopramida	8,5	defibrotide - enoxaparina	1,5
duloxetina - metoclopramida	7,5	dopamina - linezolid	1
escitalopram - metoclopramida	7	ketorolaco - metamizol	1
metoclopramida - venlafaxina	7		

Tabla 30. Mediana de duración de las IF contraindicadas (días).

Interacciones graves Micromedex®	Mediana de duración de la IF	Interacciones graves Micromedex®	Mediana de duración de la IF
levofloxacino - prednisona	21	fluoxetina - posaconazol	14
escitalopram - pentosano polisulfato sodico	19	levotiroxina - mirtazapina	14
bemiparina – sertralina	17	omeprazol - tacrolimus	14
ivabradina – sulpirida	16	ciclosporina - fluconazol	13
ranitidina - tacrolimus	15,5	fentanilo - levomepromazina	13
escitalopram - tacrolimus	15	fentanilo - quetiapina	13
micofenolato mofetilo - omeprazol	14,5	fentanilo - trazodona	13
alprazolam - posaconazol	14	quetiapina - trazodona	13
fluoxetina - mirtazapina	14	salmeterol - trazodona	13
fluoxetina - ondansetron	14	sulpirida - tacrolimus	13

Tabla 31. Mediana de duración de las IF graves de mayor duración según Micromedex® (días).

En la tabla 32 se muestran todas las interacciones contraindicadas, mientras que en la tabla 33 se muestran las IF graves más frecuentes. En los anexos III, IV, V, VI y VII se recogen las interacciones entre los diferentes tipos de fármacos.

En el anexo VIII se recogen el global de todas las IF según la base de datos Micromedex®.

Interacciones contraindicadas	n	Mecanismo	Descripción mecanismo	Documentación	Descripción de la interacción
Fluconazol - ondansetron	129	FCD	Efecto aditivo en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de fluconazol y ondansetron puede dar lugar a un aumento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Clorpromazina - metoclopramida	31	Desconocido	Desconocido	Poca	El uso concomitante de metoclopramida y antipsicóticos puede dar lugar a un incremento del riesgo de reacciones extrapiramidales y de síndrome neuroléptico maligno.
Fluconazol - tacrólimus	29	FCK	Inhibición del metabolismo de tacrólimus mediante CYP3A4 causado por fluconazol y efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT	Excelente	El uso concomitante de fluconazol y tacrólimus puede dar lugar a un incremento de la exposición de tacrólimus y su toxicidad, incluyendo prolongación del intervalo QT.
Amitriptilina - metoclopramida	10	Desconocido	Desconocido	Poca	El uso concomitante de metoclopramida y antidepresivos tricíclicos puede dar lugar a un incremento del riesgo de reacciones extrapiramidales y síndrome neuroléptico maligno.
Metoclopramida - sertralina	8	Desconocido	Desconocido	Poca	El uso concomitante de metoclopramida e ISRS puede dar lugar a un incremento de reacciones extrapiramidales y síndrome neuroléptico maligno.
Escitalopram - fluconazol	5	Mixto	Inhibición del metabolismo de escitalopram mediante CYP3A4 y CYP2C19 y efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de escitalopram y fluconazol puede dar lugar a un incremento de la exposición a escitalopram y del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Escitalopram - metoclopramida	5	Desconocido	Desconocido	Poca	El uso concomitante de metoclopramida e ISRS puede dar lugar a un incremento del riesgo de reacciones extrapiramidales y de síndrome neuroléptico maligno.
Duloxetina - metoclopramida	4	Desconocido	Desconocido	Poca	El uso concomitante de metoclopramida e inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) puede dar lugar a un incremento del riesgo de reacciones extrapiramidales y síndrome neuroléptico maligno.
Haloperidol - metoclopramida	4	Desconocido	Desconocido	Poca	El uso concomitante de metoclopramida y antipsicóticos puede dar lugar a un incremento del riesgo de reacciones extrapiramidales y síndrome neuroléptico maligno.
Metamizol - ketorolaco	3	FCD	Efectos aditivos de irritación gastrointestinal	Poca	El uso concomitante de ketorolaco y AINE puede dar lugar a un aumento de los efectos adversos gastrointestinales (úlceras pépticas, sangrado gastrointestinal y/o perforación).
Fluconazol - haloperidol	3	Mixto	Inhibición del metabolismo de haloperidol mediante el CYP3A4	Poca	El uso concomitante de fluconazol y haloperidol puede dar lugar a un incremento de la exposición a haloperidol y riesgo de prolongación del intervalo QT.

			y efecto aditivo en la prolongación del intervalo QT		
Ondansetron – posaconazol	3	Mixto	Efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT e inhibición del metabolismo de ondansetron mediante CYP3A4 causado por posaconazol	Poca	El uso concomitante de ondansetron y posaconazol puede dar lugar a un incremento de las concentraciones de ondansetron y a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Defibrotide – enoxaparina	2	FCD	Incremento de la actividad farmacodinámica del agente antitrombótico	Poca	El uso concomitante de defibrotide y antitrombóticos puede dar lugar a un incremento del riesgo de sangrado.
Fluconazol – salmeterol	2	Mixto	Efecto aditivo en la prolongación del intervalo QT e inhibición del metabolismo de salmeterol mediante el CYP3A4 causado por fluconazol	Poca	El uso concomitante de fluconazol y salmeterol puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Levomepromazina – metoclopramida	2	Desconocido	Desconocido	Poca	El uso concomitante de metoclopramida y antipsicóticos puede dar lugar a un incremento del riesgo de reacciones extrapiramidales y de síndrome neuroléptico maligno.
Metoclopramida – venlafaxina	2	Desconocido	Desconocido	Poca	El uso concomitante de metoclopramida e IRSN puede dar lugar a un incremento de reacciones extrapiramidales y síndrome neuroléptico maligno.
Amitriptilina – linezolid	1	FCD	Actividad serotoninérgica aditiva	Buena	El uso concomitante de amitriptilina y linezolid puede dar lugar a un incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico (hipertermia, hiperreflexia, mioclonus, cambios en el estado mental).
Dopamina – linezolid	1	FCK	Reducción del metabolismo simpaticomimético por linezolid	Poca	El uso concomitante de dopamina y linezolid puede dar lugar a efectos hipertensivos aumentados.
Fluconazol - quetiapina	1	FCK	Inhibición del metabolismo de quetiapina mediante CYP3A4 y efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de fluconazol y quetiapina puede dar lugar a un incremento de las concentraciones séricas de quetiapina y del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Fluconazol - solifenacina	1	Mixto	Efecto aditivo en la prolongación del intervalo QT e inhibición del metabolismo de solifenacina mediante el CYP3A4 causado por fluconazol	Poca	El uso concomitante de fluconazol y solifenacina puede dar lugar a un incremento de las concentraciones plasmáticas y a riesgo de efecto aditivo en la prolongación del intervalo QT.

Fluconazol - trazodona	1	Mixto	Efecto aditivo en la prolongación del intervalo QT e inhibición del metabolismo de trazodona mediante CYP3A4 a causa de fluconazol	Poca	El uso concomitante de fluconazol y trazodona puede dar lugar a un incremento de la exposición a trazodona y un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Metoclopramida - olanzapina	1	Desconocido	Desconocido	Poca	El uso concomitante de metoclopramida y antipsicóticos puede dar lugar a un incremento del riesgo de reacciones extrapiramidales y síndrome neuroléptico maligno.
Metoclopramida - risperidona	1	Desconocido	Desconocido	Poca	El uso concomitante de metoclopramida y antipsicóticos puede dar lugar a un incremento del riesgo de reacciones extrapiramidales y síndrome neuroléptico maligno.
Metoclopramida - sulpirida	1	Desconocido	Desconocido	Poca	El uso concomitante de metoclopramida y antipsicóticos puede dar lugar a un incremento de reacciones extrapiramidales y síndrome neuroléptico maligno.
Potasio cloruro - solifenacina	1	FCK	Retraso en el paso de cloruro potásico oral a través del tracto gastrointestinal	Poca	El uso concomitante de potasio y solifenacina puede dar lugar a un incremento del riesgo de lesiones gastrointestinales.

FCK: farmacocinético; FCD: farmacodinámico.

Tabla 32. IF contraindicadas según la base de datos Micromedex®.

Interacciones graves más frecuentes	n	Mecanismo	Descripción mecanismo	Documentación	Descripción de la interacción
Lorazepam - metoclopramida	83	FCD	Efecto farmacológico aditivo	Poca	El uso concomitante de metoclopramida y depresores del SNC puede dar lugar a un incremento del riesgo de depresión del SNC.
Morfina - ondansetron	66	FCD	Efecto serotoninérgico aditivo	Poca	El uso concomitante de morfina y ondansetron puede dar lugar a un incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico.
Lorazepam - morfina	52	FCD	Efectos aditivos en la depresión del SNC	Poca	El uso concomitante de morfina y depresores del SNC dar lugar a un incremento del riesgo de depresión respiratoria y del SNC.
Metoclopramida - morfina	46	FCD	Efecto farmacológico aditivo	Poca	El uso concomitante de metoclopramida y depresores del SNC puede dar lugar a un incremento del riesgo de depresión del SNC.
Codeína - fluconazol	40	FCK	Inducción del metabolismo de codeína mediante el CYP3A4	Poca	El uso concomitante de codeína e inhibidores del CYP3A4 puede dar lugar a un incremento de las concentraciones de ambos.
Codeína - ondansetron	40	FCD	Efecto serotoninérgico aditivo	Poca	El uso concomitante de codeína y agentes serotoninérgicos puede dar lugar a un incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico.
Codeína - lorazepam	37	FCD	Efectos aditivos en la depresión del SNC	Poca	El uso concomitante de codeína y depresores del SNC puede dar lugar a un incremento del riesgo de depresión respiratoria y del SNC.
Clorpromazina - ondansetron	34	FCD	Efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de clorpromazina y ondansetron puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Ondansetron - tacrólimus	34	FCD	Efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de ondansetron y tacrólimus puede dar lugar a un incremento de la prolongación del intervalo QT.
Clorpromazina - fluconazol	33	FCD	Efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de fluconazol y fenotiazidas puede dar lugar a un incremento del riesgo de cardiotoxicidad (prolongación del intervalo QT, torsades de pointes y fallo cardíaco).
Omeprazol - tacrólimus	32	FCK	Inhibición del metabolismo de tacrólimus mediante CYP3A4 causado por omeprazol	Buena	El uso concomitante de omeprazol y tacrólimus puede dar lugar a un incremento de la exposición de tacrólimus.
Metoclopramida - tacrólimus	28	FCK	Incremento de la absorción de tacrólimus debido al aumento de la motilidad gastrointestinal causado por metoclopramida	Poca	El uso concomitante de metoclopramida y tacrólimus puede dar lugar a un incremento de la toxicidad de tacrólimus.
Codeína - metoclopramida	26	FCD	Efecto farmacológico aditivo	Poca	El uso concomitante de metoclopramida y depresores del SNC puede dar lugar a un incremento del riesgo de depresión del SNC.
Enoxaparina - metamizol	26	FCD	Función plaquetaria disminuida y disminución de la coagulación	Buena	El uso concomitante de heparinas de bajo peso molecular y AINE puede dar lugar a un incremento del riesgo de sangrado.
Furosemida - metamizol	26	FCD	Disminución de la síntesis renal de prostaglandinas	Buena	El uso concomitante de diuréticos del asa y AINE puede dar lugar a una disminución de la efectividad del diurético y posible nefrotoxicidad.

Micofenolato mofetilo – omeprazol	26	FCK	Disolución incompleta y disminución de la absorción de micofenolato de mofetilo cuando el pH gástrico está aumentado	Excelente	El uso concomitante de micofenolato de mofetilo e inhibidores de la bomba de protones puede dar lugar a una disminución de la exposición a ácido micofenólico, el metabolito activo de micofenolato de mofetilo.
Codeína - dexametasona	25	FCK	Inducción del metabolismo de codeína mediante el CYP3A4	Poca	El uso concomitante de codeína e inductores del CYP3A4 puede dar lugar a una disminución de la eficacia opioide y desencadenar síndrome de abstinencia a opioides.
Fentanilo - ondansetron	22	FCD	Efecto serotoninérgico aditivo	Poca	El uso concomitante de fentanilo y agentes serotoninérgicos puede dar lugar a un incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico.
Insulina regular - metoclopramida	21	FCD	Incremento de la motilidad gastrointestinal por metoclopramida y el subsecuente aumento de la liberación de alimento al intestino con un incremento de glucosa en sangre	Poca	El uso concomitante de metoclopramida e insulina puede dar lugar a riesgo de hiperglucemia.
Atorvastatina - fluconazol	20	Desconocido	Desconocido	Buena	El uso concomitante de atorvastatina y fluconazol puede dar lugar a un incremento del riesgo de miopatía y rabdomiólisis.
Clorpromazina - morfina	20	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Fentanilo - fluconazol	20	FCK	Inhibición del metabolismo de fentanilo mediante CYP3A4	Excelente	El uso concomitante de fentanilo e inhibidores del CYP3A4 puede dar lugar a un aumento del riesgo de toxicidad por fentanilo.

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; FCK: farmacocinético; FCD: farmacodinámico; SNC: sistema nervioso central

Tabla 33. IF graves más frecuentes según la base de datos Micromedex®.

4.6.2. Base de datos Lexicomp®

Se analizaron los 140 tratamientos en la base de datos Lexicomp®, encontrándose un total de 1008 interacciones, agrupadas en 240 parejas de fármacos, con una mediana de 6 (0-63) IF potenciales por paciente.

De todas las IF detectadas y considerando el nivel de riesgo, severidad, el mecanismo de acción y el nivel de evidencia, se obtuvieron los siguientes resultados:

- Según el nivel de riesgo:
 - X: 92 IF (9,1%). 26 parejas.
 - D: 916 IF (90,9%). 214 parejas.
- Según el nivel de severidad:
 - Grave: 767 IF (76,1%). 172 parejas.
 - Moderada: 241 IF (23,9%). 68 parejas.
- Según el mecanismo de acción:
 - Farmacocinético: 197 IF (19,5%). 62 parejas.
 - Farmacodinámico: 810 IF (80,4%). 177 parejas.
 - Mixto: 1 IF (0,1%). 1 pareja.
- Según el nivel de evidencia disponible:
 - Pobre: 4 IF (0,4%). 1 pareja.
 - Poca: 858 IF (85,1%). 205 parejas.
 - Buena: 68 IF (6,7%). 21 parejas.
 - Excelente: 78 IF (7,7%). 13 parejas.

Las figuras 7, 8 y 9 representan las IF desglosadas según el nivel de riesgo, el mecanismo de acción y el nivel de evidencia disponible, respectivamente.

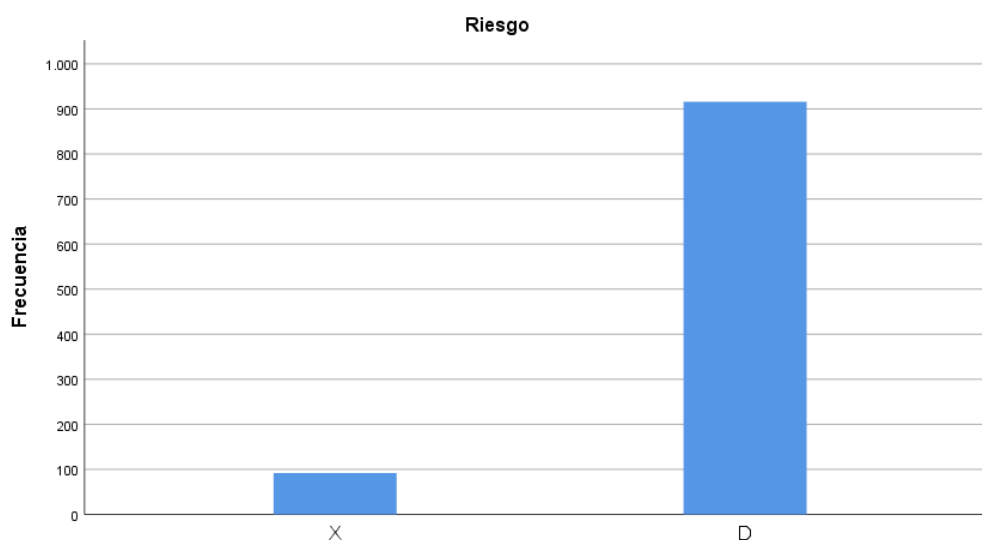
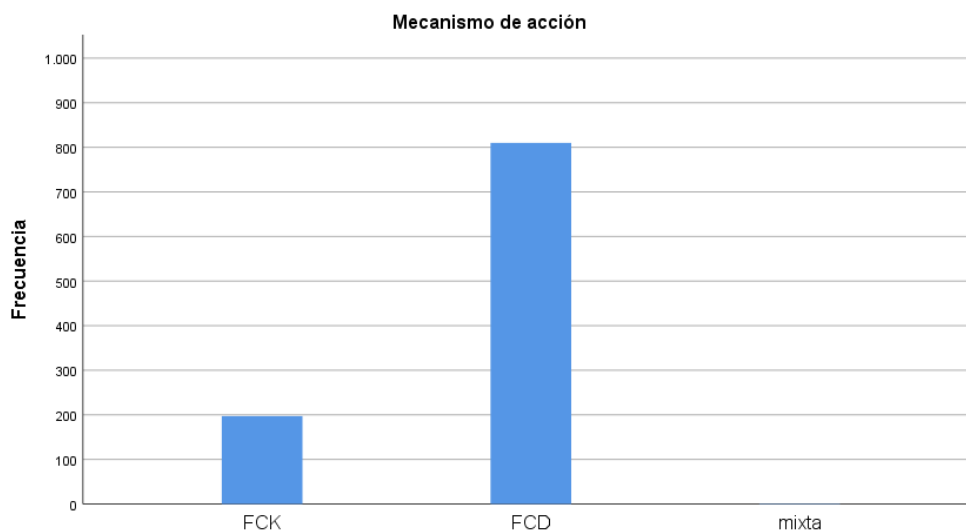


Figura 7. IF desglosadas según el nivel de riesgo según Lexicomp®.



FCK: farmacocinética; FCD: farmacodinámica.

Figura 8. IF desglosadas según el mecanismo de acción en Lexicomp®.

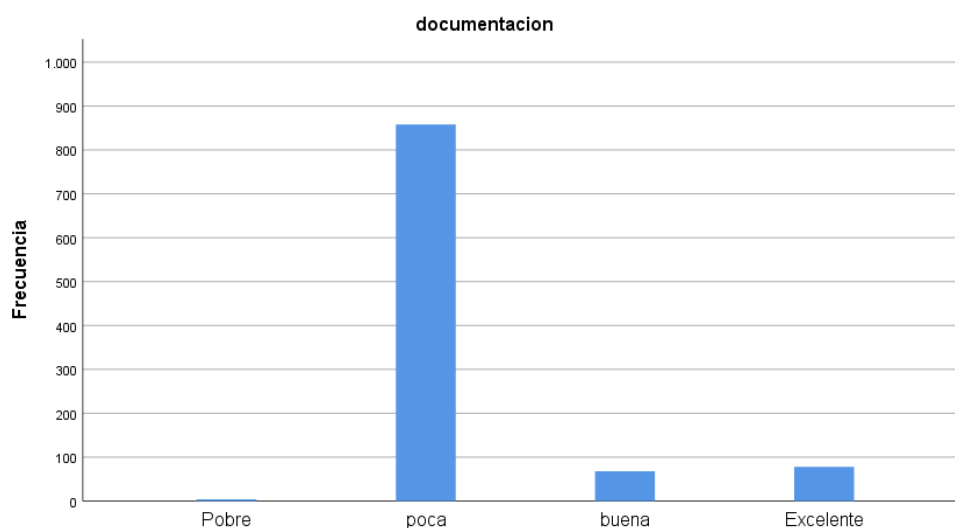


Figura 9. IF desglosadas según el nivel de evidencia disponible en Lexicomp®.

La distribución de las IF según el tipo de fármaco (para la profilaxis del EICR, de soporte o resto de fármacos) se muestran en la tabla 34 y figura 10. La misma distribución de IF, pero incluyendo únicamente a pacientes sometidos a TPH alogénico, se muestran en la tabla 35 y figura 11.

Tipo	Frecuencia (porcentaje)
IF entre fármacos de soporte y resto de medicación	538 (53,4%)
IF entre el resto de medicación	355 (35,2%)
IF entre fármacos para la profilaxis EICR y fármacos de soporte	61 (6,1%)
IF entre fármacos para la profilaxis EICR y resto de medicación	49 (4,9%)
IF entre fármacos para la profilaxis EICR	5 (0,5%)
IF entre fármacos de soporte	0 (0%)

Tabla 34. Distribución de las IF según el tipo de fármaco (para la profilaxis del EICR, de soporte o resto de fármacos), en Lexicomp®.

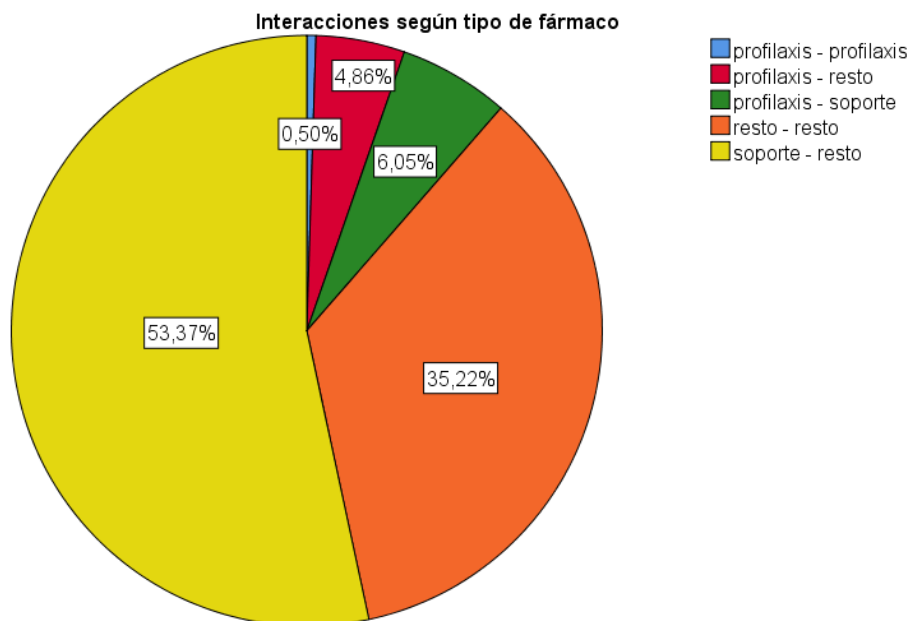


Figura 10. Distribución de las IF según el tipo de fármaco (para la profilaxis del EICR, de soporte o resto de fármacos) en Lexicomp®.

Tipo	Frecuencia (porcentaje)
IF entre fármacos de soporte y el resto de fármacos	170 (38,5%)
IF entre el resto de fármacos	157 (35,5%)
IF entre fármacos para la profilaxis y fármacos de soporte	61(13,8%)
IF entre fármacos para la profilaxis y el resto de fármacos	49(11,1%)
IF entre fármacos para la profilaxis	5 (1,1%)
IF entre fármacos de soporte	0 (0%)

Tabla 35. Distribución de las IF de los pacientes sometidos a TPH alogénicos, según el tipo de fármaco (para la profilaxis del EICR, de soporte o resto de fármacos), en Lexicomp®.

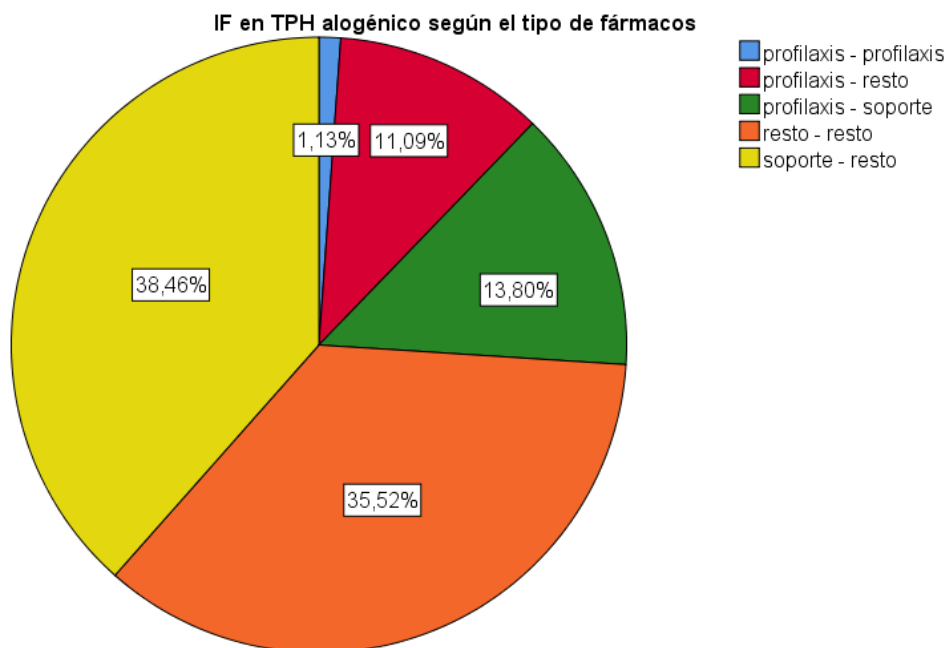


Figura 11. Distribución de las IF de los pacientes sometidos a TPH alogénicos, según el tipo de fármaco (para la profilaxis del EICR, de soporte o resto de fármacos) en Lexicomp®.

La mediana de duración de las IF de nivel de riesgo X se muestra en la tabla 36 y la de las IF de nivel de riesgo D de mayor duración se muestra en la tabla 37.

Interacciones nivel de riesgo X Lexicomp®	Mediana de duración de la IF	Interacciones nivel de riesgo X Lexicomp®	Mediana de duración de la IF
doxazosina - silodosina	18	metamizol - tacrolimus	3
doxazosina - tamsulosina	12	metoclopramida - risperidona	3
lorazepam - olanzapina	11	risperidona - sulpirida	3
levomepromazina - metoclopramida	8,5	ciclofosfamida - metamizol	2
fentanilo - linezolid	8	dexclorfeniramina - potasio cloruro oral	2
amitriptilina - tiotropio	7	escopolamina butilbromuro - tiotropio	2
metoclopramida - olanzapina	6	linezolid - metoclopramida	2
clorpromazina - metoclopramida	5	metamizol - metotrexato	2
foscarnet - tacrolimus	5	aciclovir - foscarnet	1
metoclopramida - sulpirida	5	dexclorfeniramina - ipratropio	1
potasio cloruro oral - solifenacina	5	dexclorfeniramina - tiotropio	1
magnesio hidroxido - raltegravir	4	fluconazol - fosaprepitant	1
haloperidol - metoclopramida	3	ketorolaco - metamizol	1

Tabla 36. Mediana de duración de las IF de riesgo X según Lexicomp® (días).

Interacciones nivel de riesgo D Lexicomp®	Mediana de duración de la IF	Interacciones nivel de riesgo D Lexicomp®	Mediana de duración de la IF
bemiparina - sertralina	17	fentanilo - trazodona	13
alprazolam - posaconazol	14	haloperidol - levomepromazina	13
fluoxetina - mirtazapina	14	levomepromazina - lorazepam	13
mirtazapina - posaconazol	14	clonazepam - posaconazol	12
omeprazol - tacrolimus	14	fentanilo - haloperidol	12
fentanilo - levomepromazina	13	fluconazol - tacrolimus	12
fentanilo - quetiapina	13	lormetazepam - morfina	12

Tabla 37. Mediana de duración de las IF de nivel de riesgo D de mayor duración según Lexicomp® (días).

En la tabla 38 y 39 se muestran las IF de nivel de riesgo X y las de nivel de riesgo D más frecuentes, respectivamente.

En los anexos IX, X, XI, XII, XIII se recogen las interacciones entre los diferentes tipos de fármacos, según la base de datos Lexicomp®.

En el anexo XIV se recogen el global de todas las IF según la base de datos Lexicomp®.

Interacciones farmacológicas nivel X	n	Severidad	Mecanismo	Documentación	Descripción de la interacción
Clorpromazina – metoclopramida	31	Grave	FCD	Poca	Metoclopramida puede aumentar los efectos adversos/tóxicos de los antipsicóticos.
Metamizol - tacrólimus	13	Grave	FCD	Poca	Metamizol puede incrementar el efecto adverso/tóxico de agentes mielosupresores. Específicamente, el riesgo de agranulocitosis y pancitopenia puede estar aumentado.
Ciclofosfamida - metamizol	9	Grave	FCD	Poca	Metamizol puede incrementar los efectos adversos/tóxicos de los agentes mielosupresores. Específicamente, el riesgo de agranulocitosis y pancitopenia pueden estar aumentados.
Fluconazol - fosaprepitant	5	Moderada	FCK	Buena	Los inhibidores del CYP3A4 pueden disminuir el metabolismo de los sustratos del CYP3A4.
Dexclorfeniramina - tiotropio	5	Grave	FCD	Poca	Los agentes anticolinérgicos pueden aumentar el efecto anticolinérgico de tiotropio.
Haloperidol - metoclopramida	4	Grave	FCD	Poca	Metoclopramida puede aumentar los efectos adversos/tóxicos de los agentes antipsicóticos.
Ketorolaco - metamizol	3	Grave	FCD	Poca	Ketorolaco puede aumentar los efectos adversos/tóxicos de los AINE.
Dexclorfeniramina - ipratropio	2	Grave	FCD	Poca	Ipratropio puede aumentar el efecto anticolinérgico de los agentes anticolinérgicos.
Levomepromazina - metoclopramida	2	Grave	FCD	Poca	Metoclopramida puede aumentar los efectos adversos/tóxicos de los agentes antipsicóticos.
Amitriptilina - tiotropio	2	Grave	FCD	Poca	Los agentes anticolinérgicos pueden aumentar el efecto anticolinérgico de tiotropio.
Foscarnet - tacrólimus	1	Grave	FCD	Poca	Foscarnet puede aumentar los efectos nefrotóxicos de tacrólimus.
Metamizol - metotrexato	1	Grave	FCD	Poca	Metotrexato puede incrementar los efectos adversos/tóxicos de metamizol. Específicamente, el riesgo de agranulocitosis y pancitopenia puede estar aumentado. Metamizol puede incrementar los efectos adversos/tóxicos de metotrexato.
Lorazepam - olanzapina	1	Grave	FCD	Buena	Olanzapina puede aumentar los efectos adversos/tóxicos de las benzodiazepinas.
Aciclovir - foscarnet	1	Grave	FCD	Poca	Foscarnet puede aumentar el efecto nefrotóxico de aciclovir.

Metoclopramida - olanzapina	1	Grave	FCD	Poca	Metoclopramida puede aumentar los efectos adversos/tóxicos de los agentes antipsicóticos.
Metoclopramida - risperidona	1	Grave	FCD	Poca	Metoclopramida puede aumentar los efectos adversos/tóxicos de los agentes antipsicóticos.
Metoclopramida - sulpirida	1	Grave	FCD	Poca	Metoclopramida puede aumentar los efectos adversos/tóxicos de los agentes antipsicóticos.
Dexclorfeniramina - potasio cloruro oral	1	Moderada	FCD	Poca	Los agentes anticolinérgicos pueden aumentar el efecto ulcerogénico del cloruro potásico oral.
Linezolid - metoclopramida	1	Moderada	FCD	Poca	Metoclopramida puede aumentar el efecto hipertensivo de linezolid.
Doxazosina - silodosina	1	Grave	FCD	Poca	Los bloqueantes alfa1 pueden aumentar el efecto antihipertensivo de otros bloqueantes alfa1.
Doxazosina - tamsulosina	1	Grave	FCD	Poca	Los bloqueantes alfa1 pueden aumentar el efecto antihipertensivo de otros bloqueantes alfa1.
Escopolamina butilbromuro - tiotropio	1	Grave	FCD	Poca	Los agentes anticolinérgicos pueden aumentar el efecto anticolinérgico de tiotropio.
Fentanilo - linezolid	1	Grave	FCD	Poca	Fentanilo puede aumentar el efecto serotoninérgico de los IMAO y desencadenar síndrome serotoninérgico.
Magnesio hidróxido - raltegravir	1	Grave	FCK	Poca	Las sales de magnesio pueden disminuir la concentración sérica de raltegravir.
Risperidona - sulpirida	1	Grave	FCD	Poca	Los agentes antipsicóticos pueden aumentar los efectos adversos/tóxicos de sulpirida.
Potasio cloruro oral - solifenacina	1	Moderada	FCD	Poca	Los agentes anticolinérgicos pueden aumentar el efecto ulcerogénico del cloruro potásico oral.

IMAO: inhibidor de la monoaminoxidasa; FCK: farmacocinética; FCD: farmacodinámica.

Tabla 38. IF de nivel de riesgo X según Lexicomp®.

Interacciones farmacológicas nivel D	n	Severidad	Mecanismo	Documentación	Descripción de la interacción
Dexclorfeniramina - morfina	63	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los analgésicos opioides.
Lorazepam - morfina	52	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los analgésicos opioides.
Codeína - lorazepam	37	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los analgésicos opioides.
Codeína - dexclorfeniramina	35	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los analgésicos opioides.
Clorpromazina - ondansetron	34	Grave	FCD	Poca	Los agentes que prolongan el intervalo QT pueden aumentar el efecto de prolongación del intervalo QT causado por ondansetrón.
Clorpromazina - fluconazol	33	Grave	FCD	Poca	Fluconazol puede aumentar el efecto prolongador del intervalo QT de los agentes que prolongan el intervalo QT y viceversa.
Omeprazol - tacrólimus	32	Grave	FCK	Buena	Los inhibidores de la bomba de protones pueden incrementar las concentraciones séricas de tacrólimus.
Fluconazol - tacrólimus	29	Moderada	FCK	Excelente	Fluconazol puede incrementar las concentraciones séricas de tacrólimus.
Enoxaparina - metamizol	26	Moderada	FCD	Poca	Los agentes con propiedades antiplaquetarias pueden aumentar el efecto anticoagulante de enoxaparina.
Furosemida - metamizol	26	Moderada	FCD	Excelente	Los AINE pueden disminuir el efecto diurético de los diuréticos del asa y éstos pueden aumentar el efecto nefrotóxico de los AINE.
Dexclorfeniramina - fentanilo	20	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Fentanilo - fluconazol	20	Grave	FCK	Poca	Los inhibidores del CYP3A4 pueden aumentar la concentración sérica de fentanilo.
Fentanilo - lorazepam	19	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Clorpromazina - morfina	20	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.

Codeína - morfina	17	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Diazepam - fluconazol	11	Moderada	FCK	Poca	Los inhibidores del CYP2C19 pueden disminuir el metabolismo de los sustratos del CYP2C19.
Amitriptilina - metoclopramida	10	Moderada	FCD	Poca	Metoclopramida puede aumentar los efectos adversos/tóxicos de los antidepresivos tricíclicos.
Diazepam - morfina	10	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los analgésicos opioides.
Furosemida - metotrexato	9	Grave	FCK	Poca	Metotrexato puede disminuir el efecto terapéutico de los diuréticos del asa. Metotrexato puede aumentar las concentraciones séricas de los diuréticos del asa y viceversa.
Clorpromazina - codeína	9	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Mirtazapina - morfina	9	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los analgésicos opioides.

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; FCK: farmacocinética; FCD: farmacodinámica; SNC: sistema nervioso central.

Tabla 39. IF de nivel de riesgo D más frecuentes según Lexicomp®.

4.7. Análisis epidemiológico de las interacciones potenciales detectadas

Se calculó la prevalencia de las IF potenciales graves, contraindicadas y totales, según la base de datos Micromedex®, y las de nivel de riesgo X, D y totales, según la base de datos Lexicomp®, en la fase inmediata post-trasplante de progenitores hematopoyéticos.

4.7.1. Base de datos Micromedex®

Prevalencia de IF totales (contraindicadas y graves): 100%

Prevalencia de IF contraindicadas: 95,71%

Prevalencia de IF graves: 99,29%

4.7.2. Base de datos Lexicomp®

Prevalencia de IF totales (niveles de riesgo X y D): 92,14%

Prevalencia de IF nivel de riesgo X: 40%

Prevalencia de IF nivel de riesgo D: 91,43%

4.8. Estadística inferencial. Análisis de los factores de riesgo

Para el análisis de los factores de riesgo asociados a la presencia de IF totales, entendiendo como tales el global de ambos niveles de riesgo, se consideró la variable dependiente tanto de forma cualitativa (expresada como variable categórica dicotómica presencia/ausencia de IF), como de forma cuantitativa (siendo la variable numérica el número de IF detectadas).

4.8.1 Análisis de las variables dependientes categóricas (presencia/ausencia IF)

En el análisis univariante, las variables independientes categóricas que se intentaron asociar a la variable dependiente mediante el test Chi-Cuadrado fueron: sexo, presencia o ausencia de comorbilidades, fumador (sí/no), bebedor (sí/no), performance status según la escala ECOG, diagnóstico, situación de la enfermedad antes del trasplante, tipo de trasplante, fuente de progenitores hematopoyéticos e intensidad del acondicionamiento.

Mientras que las variables independientes numéricas que se intentaron asociar a la variable dependiente mediante la prueba t de Student fueron: edad, peso, talla, IMC, nº de comorbilidades del paciente, nº de líneas recibidas antes del trasplante, nº de trasplantes hematopoyéticos previos, creatinina sérica (antes y después), aclaramiento de creatinina (antes y después), GOT (antes y después), GPT (antes y después), bilirrubina total (antes y después), fosfatasa alcalina (antes y después), albúmina (antes y después), proteínas totales (antes y después), tiempo hasta injerto, nº total de fármacos prescritos, nº total de fármacos para la profilaxis de EICR, nº total de fármacos de soporte y nº total del resto de fármacos.

Según Micromedex®, todos los pacientes tenían como mínimo una IF potencial contraindicada o grave, por lo que no se realizaron pruebas en función de la variable categórica dependiente presencia/ausencia de IF potenciales totales en esta base de datos.

Los resultados obtenidos para la variable dependiente categórica presencia o ausencia de IF totales según Lexicomp®, en relación con las variables independientes categóricas, se detallan en la tabla 40 y los obtenidos en relación con las variables independientes numéricas se detallan en la tabla 41.

Variable dependiente	Variable independiente categórica	Sin IF	Con IF	OR (IC 95%)	p
Presencia de IF totales por la base de datos Lexicomp®	Sexo				
	Hombre	9	69	3,913 (0,813-18,823)	0,069
	Mujer	2	60		
	Comorbilidades				
	No	4	22	2,779 (0,749-10,314)	0,114
	Sí	7	107		
	Fumador				
	No	11	102	0,903 (0,850-0,959)	0,091
	Sí	0	27		
	Bebedor				
	No	11	122	0,91 (0,872-0,965)	0,428
	Sí	0	7		
	ECOG				
	<2	11	110	0,909 (0,859-0,962)	0,528
	≥2	0	4		
Diagnóstico					
Enfermedad maligna	11	123	0,918 (0,873-0,966)	0,465	
Enfermedad no maligna	0	6			
Situación de la enfermedad antes del trasplante					
RC	9	62	0,438		
MBRP	1	27			
RP	11	129			
Refractariedad	1	26			
Progresión	0	1			
No procede	0	6			
Tipo de trasplante					
Alogénico	0	40	1,124 (1,049-1,204)	0,029	
Autólogo	11	89			
Fuente de progenitores hematopoyéticos					
Médula ósea	0	3	1,087 (1,035-1,142)	0,609	
Sangre periférica	11	126			
Intensidad del acondicionamiento					
Intensidad reducida	0	25	0,196		
Mieloablato	11	99			
No mieloablato	0	5			

Tabla 40. Resultados obtenidos para la variable dependiente categórica presencia o ausencia de IF totales según Lexicomp® en relación con las variables independientes categóricas.

Variable dependiente	Variable independiente numérica	Sin IF (media ± DE)	Con IF (media ± DE)	p
Presencia de IF totales por la base de datos Lexicomp®	Edad (años)	11 (58,91±11,614)	129 (54,69±11,475)	0,710
	Peso (kg)	11 (89,40±16,227)	129 (74,04±14,979)	0,904
	Talla (m)	11 (1,6655±0,11166)	129 (1,6520±0,9647)	0,313
	IMC (kg/cm ²)	11 (32,3736±6,27610)	129 (27,1318±5,37566)	0,632
	Nº comorbilidades	11 2,45±1,916)	129 (2,26±1,902)	0,664
	Nº líneas recibidas antes del trasplante	11 (1,45±0,522)	129 (1,61±1,010)	0,088
	Nº de TPH previos	11 (0,09±0,302)	129 (0,22±0,467)	0,055
	Creatinina (antes del TPH)	11 (1,11±0,707)	129 (0,93±0,833)	0,538
	Creatinina (después del TPH)	11 (0,98±0,578)	129 (0,91±0,850)	0,971
	Aclaramiento de creatinina (antes del TPH)	11 (115,39±64,424)	129 (106,09±42,775)	0,099
	Aclaramiento de creatinina (después del TPH)	11 (117,78±52,642)	129 (120,75±58,727)	0,570
	GOT (antes del TPH)	10 (22,70±84,73)	123 (19,78±8,526)	0,571
	GOT (después del TPH)	10 (13,20±5,007)	129 (56,54±382,370)	0,557
	GPT (antes del TPH)	11 (19,00±8,402)	127 (23,84±17,508)	0,175
	GPT (después del TPH)	11 (17,18±8,507)	129 (56,30±326,932)	0,544
	Bilirrubina total (antes del TPH)	11 (0,41±0,136)	127 (0,41±0,218)	0,136
	Bilirrubina total (después del TPH)	11 (0,55±0,308)	127 (0,55±0,337)	0,607
	Fosfatasa alcalina (antes del TPH)	10 (61,10±22,293)	125 (82,23±56,053)	0,471
	Fosfatasa alcalina (después del TPH)	11 (51,73±16,740)	129 (73,32±41,274)	0,169
	Albúmina (antes del TPH)	10 (4,13±0,250)	126 (4,12±0,428)	0,086
	Albúmina (después del TPH)	11 (3,79±0,394)	126 (3,67±0,487)	0,241
	Proteínas totales (antes del TPH)	11 (6,37±0,506)	129 (6,65±4,876)	0,661
	Proteínas totales (después del TPH)	11 (5,77±0,436)	129 (5,67±0,808)	0,036
	Tiempo hasta el injerto (días)	11 (10,55±0,522)	129 (13,12±4,501)	0,001
	Nº total de fármacos prescritos	11 (20,27±4,292)	129 (26,35±5,977)	0,117
	Nº total de fármacos prescritos para la profilaxis del EICR	11 (0±0)	129 (0,81±1,261)	0

	Nº total de fármacos prescritos de soporte	11 (12,36±1,433)	129 (13,61±1,325)	0,877
	Nº total del resto de fármacos prescritos	11 (7,91±3,910)	129 (11,92±5,209)	0,261

Tabla 41. Resultados obtenidos para la variable dependiente categórica presencia o ausencia de IF totales según Lexicomp® en relación con las variables independientes numéricas.

Se realizó el análisis multivariante y no se encontraron resultados concluyentes.

4.8.2. Análisis univariante de las variables dependientes numéricas: nº IF

En el análisis univariante, las variables independientes categóricas se intentaron relacionar con las variables dependientes a través de la prueba t de Student, mientras que para las variables independientes numéricas se utilizó la correlación bivariada.

4.8.2.1. Número de IF totales según Micromedex®

En las tablas 42 y 43 se presentan los resultados del análisis univariante de la variable dependiente número de IF totales según Micromedex®, en relación a las variables dependientes categóricas y numéricas, respectivamente.

Variable dependiente	Variable independiente categórica	N	IF media±DE	p	p (comparaciones múltiples)	
Nº de IF totales por la base de datos Micromedex®	Sexo					
	Hombre	78	12,92±8,796	0,542		
	Mujer	62	15,24±11,852			
	Comorbilidades					
	No	26	12,08±7,020	0,104		
	Sí	114	14,38±10,877			
	Fumador					
	No	113	14,14±10,562	0,506		
	Sí	27	13,15±9,193			
	Bebedor					
	No	133	14,16±10,453	0,276		
	Sí	7	10,00±5,416			
	ECOG					
<2	121	13,22±10,261	0,078			
≥2	4	26,50±1,000				
Diagnóstico						
Enfermedad no maligna	5	16,20±13,293	0,520			
Enfermedad maligna	135	13,87±10,214				
Situación de la enfermedad antes del trasplante				0,477		
RC	71	13,51±9,554	MBRP frente a RC		1,000	
MBRP	28	13,18±7,916	MBRP frente a refractariedad		0,275	
RP	27	13,56±12,373	MBRP frente a RP		1,000	
Refractariedad	7	21,86±15,323	MBRP frente a No procede		0,995	
Progresión	1	16,00	RC frente a refractariedad		0,250	
No procede	6	15,00±12,313	RC frente a RP		1,000	

					RC frente a No procede	0,997
					Refractariedad frente a RP	0,323
					Refractariedad frente a No procede	0,754
					RP frente a No procede	0,998
	Tipo de trasplante Alogénico Autólogo	40 100	19,98±12,982 11,54±7,854	0,003		
	Fuente de progenitores hematopoyéticos Médula ósea Sangre periférica	3 137	21,67±16,503 13,78±10,141	0,231		
	Intensidad del acondicionamiento Intensidad reducida Mieloablatoivo No mieloablatoivo	25 110 5	21,64±13,796 12,05±8,437 17,40±10,597	0,0001	IR frente a mieloablatoivo IR frente a no mieloablatoivo Mieloablatoivo frente a no mieloablatoivo	0,0001 0,644 0,448

IR: intensidad reducida; MBRP: muy buena respuesta parcial; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial.

Tabla 42. Resultados obtenidos para la variable dependiente numérica nº de IF totales según Micromedex® en relación con las variables independientes categóricas.

Variable dependiente	Variable independiente numérica	Media variable independiente ± DE	IF media ± DE	r	p
Nº de IF totales por la base de datos Micromedex®	Edad (años)	55,02±11,50	13,95±10,288	0,060	0,482
	Peso (kg)	75,25±15,580		-0,224	0,008
	Talla (m)	1,65±0,097		-0,110	0,195
	IMC (kg/cm ²)	27,54±5,608		-0,183	0,031
	Nº comorbilidades	2,28±1,897		0,117	0,169
	Nº líneas recibidas antes del trasplante	1,60±0,980		0,160	0,059
	Nº de TPH previos	0,21±0,457		0,117	0,168
	Creatinina (antes del TPH)	0,95±0,823		-0,150	0,076
	Creatinina (después del TPH)	0,91±0,831		-0,117	0,169
	Aclaramiento de creatinina (antes del TPH)	106,82±44,607		-0,049	0,563
	Aclaramiento de creatinina (después del TPH)	120,51±58,103		-0,079	0,351
	GOT (antes del TPH)	20,00±8,525		-0,127	0,145
	GOT (después del TPH)	53,42±368,429		-0,020	0,815
	GPT (antes del TPH)	23,46±16,994		-0,026	0,759
GPT (después del TPH)	53,23±313,915	-0,014	0,874		

Bilirrubina total (antes del TPH)	0,41±0,212	-0,067	0,435
Bilirrubina total (después del TPH)	0,55±0,334	-0,026	0,763
Fosfatasa alcalina (antes del TPH)	80,67±54,513	0,029	0,736
Fosfatasa alcalina (después del TPH)	71,62±40,285	0,195	0,021
Albúmina (antes del TPH)	4,12±0,417	0,003	0,971
Albúmina (después del TPH)	3,68±0,480	-0,204	0,017
Proteínas totales (antes del TPH)	6,62±4,681	-0,028	0,745
Proteínas totales (después del TPH)	5,68±0,785	-0,131	0,122
Tiempo hasta el injerto (días)	12,91±4,377	0,282	0,001
Nº total de fármacos prescritos	25,87±6,076	0,728	0,0001
Nº total de fármacos prescritos para la profilaxis del EICR	0,75±1,230	0,439	0,0001
Nº total de fármacos prescritos de soporte	13,51±1,370	0,262	0,002
Nº total del resto de fármacos prescritos	11,61±5,221	0,676	0,0001

IMC: índice de masa corporal; GOT: transaminasa glutámico oxalacética, GPT: transaminasa glutámico pirúvica, TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos, EICR: enfermedad injerto contra receptor.

Tabla 43. Resultados obtenidos para la variable dependiente numérica nº de IF totales según Micromedex® en relación con las variables independientes numéricas.

Las variables independientes categóricas que se relacionaron, de forma estadísticamente significativa, con un mayor número de IF totales según Micromedex® fueron el tipo de trasplante y la intensidad del acondicionamiento; mientras que las variables independientes numéricas que se relacionaron con mayor número de IF fueron el peso, el IMC, la fosfatasa alcalina después del TPH, la albúmina después del TPH, el tiempo hasta el injerto, el número total de fármacos prescritos, el número total de fármacos prescritos para la profilaxis del EICR, el número total de fármacos prescritos de soporte y el número total del resto de fármacos prescritos.

4.8.2.2. Número de IF totales según Lexicomp®

En las tablas 44 y 45 se presentan los resultados del análisis univariante de la variable dependiente número de IF totales según Lexicomp®, en relación a las variables dependientes categóricas y numéricas, respectivamente.

Variable dependiente	Variable independiente categórica	n	IF media±DE	p	p (comparaciones múltiples)		
Nº de IF totales por la base de datos Lexicomp®	Sexo Hombre Mujer	78 62	6,60±5,033 7,95±6,891	0,363			
	Comorbilidades No Sí	26 114	5,81±4,445 7,52±6,208	0,133			
	Fumador No Sí	113 27	7,33±6,101 6,67±5,306	0,547			
	Bebedor No Sí	133 7	7,38±6,011 3,71±2,928	0,156			
	ECOG <2 ≥2	121 4	6,84±6,012 11,75±2,872	0,233			
	Diagnóstico Enfermedad no maligna Enfermedad maligna	5 135	8,80±9,257 7,14±5,830	0,234			
	Situación de la enfermedad antes del trasplante RC MBRP RP Refractariedad Progresión No procede				0,097	MBRP frente a RC	1,000
						MBRP frente a refractariedad	0,061
						MBRP frente a RP	0,998
						MBRP frente a No procede	0,984
						RC frente a refractariedad	0,034
						RC frente a RP	0,998
						RC frente a No procede	0,974
						Refractariedad frente a RP	0,037
						Refractariedad frente a No procede	0,494
						RP frente a No procede	0,953
	Tipo de trasplante Alogénico Autólogo	40 100	11,05±7,565 5,66±4,321	0,001			
Fuente de progenitores hematopoyéticos Médula ósea Sangre periférica	3 137	11,33±9,452 7,11±5,866	0,228				
Intensidad del acondicionamiento Intensidad reducida Mieloablatoivo No mieloablatoivo				0,0001	IR frente a mieloablatoivo	0,0001	
					IR frente a no mieloablatoivo	0,381	
					Mieloablatoivo frente a no mieloablatoivo	0,623	

IR: intensidad reducida; MBRP: muy buena respuesta parcial; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial.

Tabla 44. Resultados obtenidos para la variable dependiente numérica nº de IF totales según Lexicomp® en relación con las variables independientes categóricas.

Variable dependiente	Variable independiente numérica	Media variable independiente \pm DE	IF media \pm DE	r	P
Nº de IF totales por la base de datos Lexicomp®	Edad (años)	55,02 \pm 11,50	7,20 \pm 5,944	0,059	0,490
	Peso (kg)	75,25 \pm 15,580		-0,233	0,006
	Talla (m)	1,65 \pm 0,097		-0,130	0,126
	IMC (kg/cm ²)	27,54 \pm 5,608		-0,181	0,033
	Nº comorbilidades	2,28 \pm 1,897		0,056	0,514
	Nº líneas recibidas antes del trasplante	1,60 \pm 0,980		0,168	0,047
	Nº de TPH previos	0,21 \pm 0,457		0,091	0,287
	Creatinina (antes del TPH)	0,95 \pm 0,823		-0,157	0,064
	Creatinina (después del TPH)	0,91 \pm 0,831		-0,109	0,200
	Aclaramiento de creatinina (antes del TPH)	106,82 \pm 44,607		-0,069	0,420
	Aclaramiento de creatinina (después del TPH)	120,51 \pm 58,103		-0,098	0,252
	GOT (antes del TPH)	20,00 \pm 8,525		-0,053	0,543
	GOT (después del TPH)	53,42 \pm 368,429		-0,049	0,567
	GPT (antes del TPH)	23,46 \pm 16,994		0,027	0,751
	GPT (después del TPH)	53,23 \pm 313,915		-0,040	0,641
	Bilirrubina total (antes del TPH)	0,41 \pm 0,212		-0,024	0,780
	Bilirrubina total (después del TPH)	0,55 \pm 0,334		0,028	0,745
	Fosfatasa alcalina (antes del TPH)	80,67 \pm 54,513		0,080	0,355
	Fosfatasa alcalina (después del TPH)	71,62 \pm 40,285		0,220	0,009
	Albúmina (antes del TPH)	4,12 \pm 0,417		-0,052	0,545
	Albúmina (después del TPH)	3,68 \pm 0,480		-0,230	0,007
	Proteínas totales (antes del TPH)	6,62 \pm 4,681		-0,065	0,448
	Proteínas totales (después del TPH)	5,68 \pm 0,785		-0,166	0,051
	Tiempo hasta el injerto (días)	12,91 \pm 4,377		0,323	0,0001
Nº total de fármacos prescritos	25,87 \pm 6,076	0,735	0,0001		
Nº total de fármacos prescritos para la profilaxis del EICR	0,75 \pm 1,230	0,464	0,0001		
Nº total de fármacos prescritos de soporte	13,51 \pm 1,370	0,218	0,010		
Nº total del resto de fármacos prescritos	11,61 \pm 5,221	0,689	0,0001		

IMC: índice de masa corporal; GOT: transaminasa glutámico oxalacética, GPT: transaminasa glutámico pirúvica, TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos, EICR: enfermedad injerto contra receptor.

Tabla 45. Resultados obtenidos para la variable dependiente numérica nº de IF totales según Lexicomp® en relación con las variables independientes numéricas.

Las variables independientes categóricas que se relacionaron, de forma estadísticamente significativa, con un mayor número de IF totales según Lexicomp® fueron el tipo de trasplante y

la intensidad del acondicionamiento; mientras que las variables independientes numéricas que se relacionaron con mayor número de IF fueron el peso, el IMC, el número de líneas recibidas antes del trasplante, la fosfatasa alcalina después del TPH, la albúmina después del TPH, las proteínas totales después del TPH, el tiempo hasta el injerto, el número total de fármacos prescritos, el número total de fármacos prescritos para la profilaxis del EICR, el número total de fármacos prescritos de soporte y el número total del resto de fármacos prescritos.

4.8.3. Análisis multivariante de las variables dependientes numéricas

En el análisis multivariante se utilizó el modelo de regresión lineal para obtener la ecuación que determinara el número de IF según Micromedex® (totales, contraindicadas y graves) y según Lexicomp® (totales, nivel de riesgo X y D) que presentaría un paciente en base a las variables independientes.

5.8.3.1. Número de IF totales según Micromedex®

$$Y = -10,784 + 1,215 \times n^{\circ} \text{ fármacos totales} - 0,239 \times \text{IMC}$$

Siendo $p = 0,0001$, $p = 0,031$; $r^2 = 0,520$.

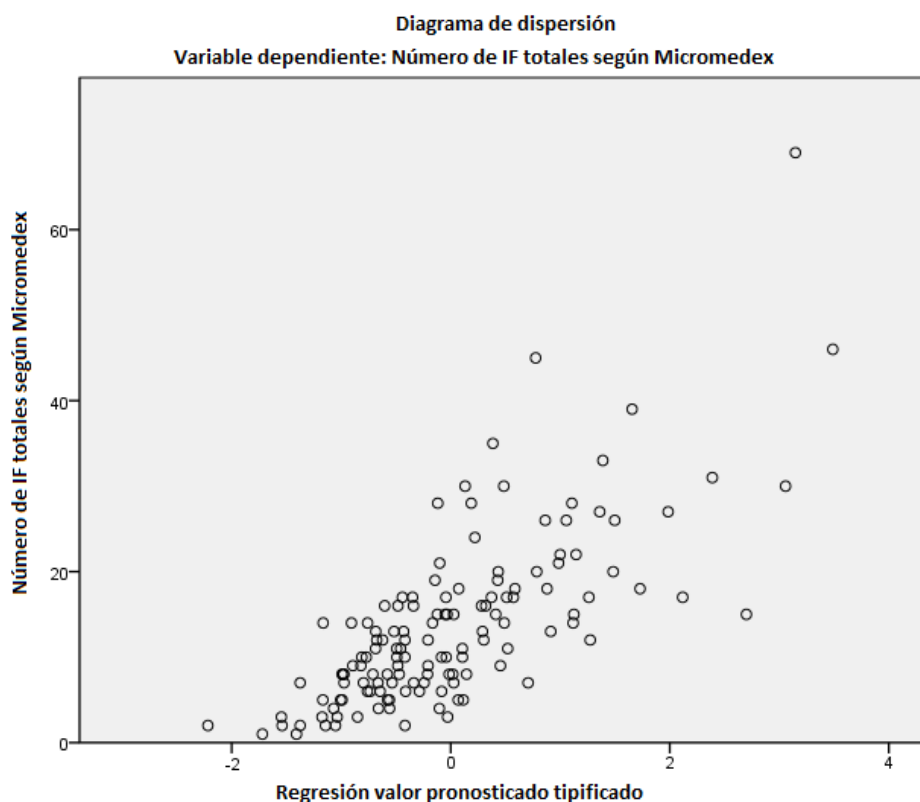


Figura 12. Diagrama de dispersión de la variable dependiente número de IF totales según Micromedex® frente al valor pronosticado tipificado predicho.

4.8.3.2. Número de IF totales según Lexicomp®

$$Y = -6,185 + 0,718 \times n^{\circ} \text{ fármacos totales} - 0,068 \times \text{peso}$$

Siendo $p=0,0001$, $p=0,006$; $r^2=0,555$.

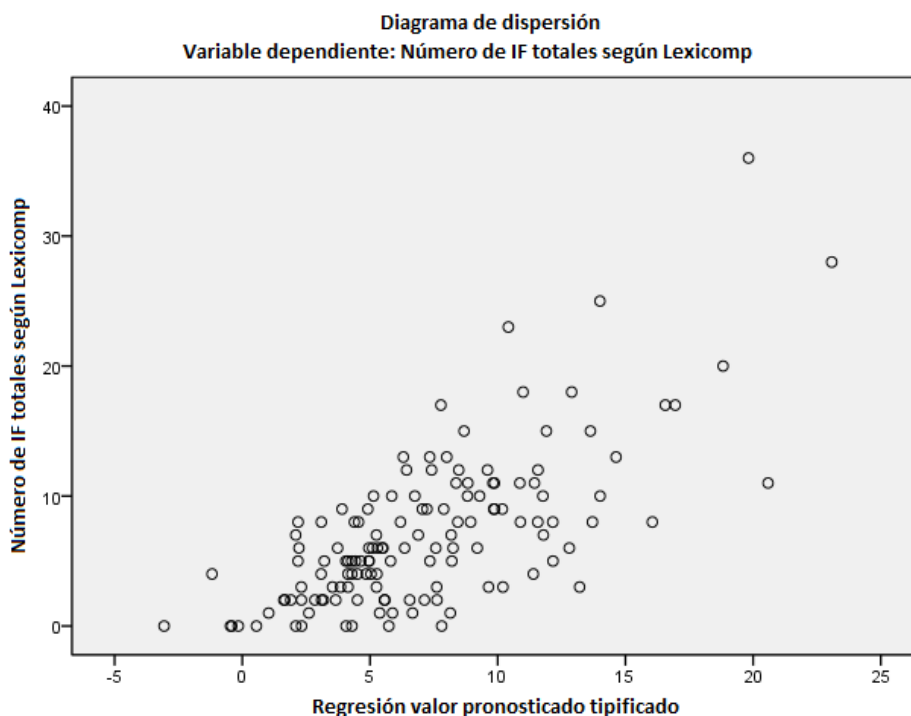


Figura 13. Diagrama de dispersión de la variable dependiente número de IF totales según Lexicomp® frente al valor pronosticado tipificado predicho.

4.8.4. Alternativas identificadas con menor riesgo de IF relevantes y resultados de la simulación en base a estas opciones

4.8.4.1. Alternativas propuestas para reducir el riesgo de IF relevantes

Tras analizar las IF mayoritarias, se identificaron algunas alternativas que podrían asociarse con menor riesgo de IF potenciales significativas, a juicio de los autores. La propuesta se realizó asumiendo condiciones hipotéticas que permitieran utilizar estas opciones en todos los pacientes, al margen de otras consideraciones. Estas alternativas fueron:

- Ciclosporina A en lugar de tacrólimus (33 casos).
- Micofenolato sódico en lugar de micofenolato de mofetilo (27 casos).
- Micafungina por fluconazol (125 casos).
- Vancomicina por linezolid, asumiendo que siga estando indicado su uso (1 caso).
- Ganciclovir por foscarnet (1 caso).
- Morfina en sustitución de fentanilo (10 casos). En caso de llevar tratamiento con morfina, ajustar la dosis de ésta y suspender fentanilo (12 casos).
- Eliminación de codeína en tratamiento combinado con morfina (28 casos), salvo codeína programada como analgésico y morfina de rescate. Se propuso la sustitución de codeína

- por loperamida, en el caso de utilizarse como antidiarreico, y estar asociado a morfina (11 de los 28 casos).
- Paracetamol en sustitución de metamizol (1 caso). Si el paciente ya estaba en tratamiento con paracetamol, tramadol en lugar de metamizol (6 casos). En el caso de prescripción simultánea de paracetamol, metamizol y un mórfico, la propuesta fue suspender el metamizol y ajustar dosis analgésica con los otros fármacos (24 casos).
 - Duloxetina como antidepresivo de elección, en lugar de escitalopram (5 casos), mirtazapina (11 casos) o paroxetina (1 caso). Evitar asociaciones de antidepresivos (aun asumiendo que no siempre es posible).
 - Clortalidona en lugar de furosemida (127 casos).

4.8.4.2. Comparación de los resultados en base a las alternativas propuestas

Se realizó una simulación en condiciones ideales en las que todos los pacientes pudiesen ser tratados con las opciones identificadas, con el objetivo de comprobar que se reduciría realmente el riesgo de IF relevantes y no se generarían otras no identificadas en el estudio. Al introducir las alternativas propuestas en el análisis de interacciones:

4.8.4.2.1. Base de datos Micromedex®

Se encontraron un total de 1232 interacciones contraindicadas o graves, agrupadas en 276 parejas de fármacos, con una mediana 8 (0-36) IF potenciales por paciente. La prevalencia de las IF totales fue de 97,86%, y de las contraindicadas del 42,86%.

De todas las IF detectadas, y considerando el nivel de severidad, el mecanismo de acción y el nivel de evidencia, se obtuvieron los siguientes resultados:

- Según el nivel de severidad:
 - Contraindicadas: 85 IF (6,9%), 13 parejas de fármacos.
 - Graves: 1147 (93,1%), 263 parejas de fármacos.
- Según el mecanismo de acción:
 - Farmacocinético: 119 (9,7%), 38 parejas de fármacos.
 - Farmacodinámico: 964 (78,2%), 204 parejas de fármacos.
 - Mixto: 6 (0,5%), 3 parejas de fármacos.
 - Desconocido: 143 (11,6%), 31 parejas de fármacos.
- Según el nivel de evidencia disponible:
 - Excelente: 40 (3,2%), 28 parejas de fármacos.
 - Buena: 177 (14,4%), 36 parejas de fármacos.
 - Poca: 1015 (82,4%), 212 parejas de fármacos.

Las figuras 14, 15 y 16 representan las IF resultantes de la simulación desglosadas según el nivel de gravedad, el mecanismo de acción y el nivel de evidencia disponible, respectivamente, en comparación con las IF previas.

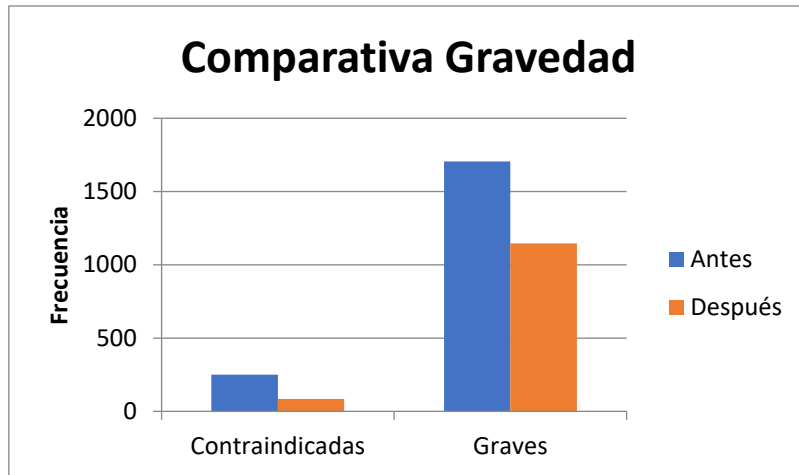
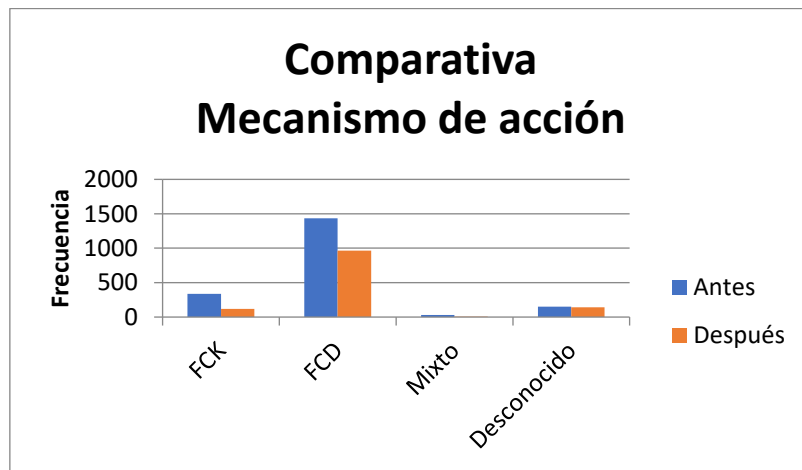


Figura 14. IF de la simulación desglosadas según nivel de gravedad en Micromedex®.



FCK: farmacocinético; FCD: farmacodinámico

Figura 15. IF de la simulación desglosadas según el mecanismo de acción en Micromedex®.

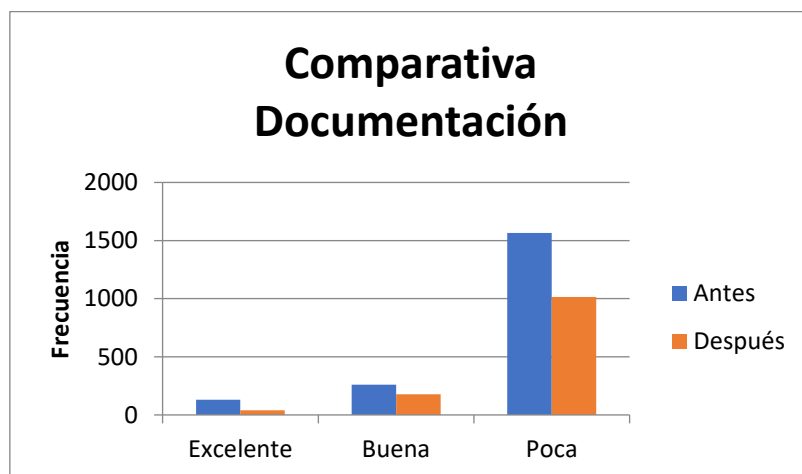


Figura 16. IF de la simulación desglosadas según el nivel de evidencia disponible en Micromedex®.

En la tabla 46 se recogen las IF resultantes de la simulación más frecuentes según la base de datos Micromedex®.

Interacciones más frecuentes resultantes de la simulación según Micromedex®	n	Gravedad	Mecanismo	Documentación
Morfina - ondansetron	96	Grave	FCD	poca
Lorazepam - metoclopramida	82	Grave	FCD	poca
Lorazepam - morfina	81	Grave	FCD	poca
Metoclopramida - morfina	71	Grave	FCD	poca
Clorpromazina - ondansetron	33	Grave	FCD	poca
Clorpromazina - metoclopramida	31	Contraindicada	Desconocido	poca
Ciclosporina - metoclopramida	30	Grave	FCK	buena
Ciclosporina - morfina	28	Grave	Desconocido	buena
Ciclosporina - micofenolato sodico	26	Grave	FCK	buena
Duloxetina - ondansetron	25	Grave	FCD	poca
Clorpromazina - morfina	22	Grave	FCD	poca
Duloxetina - morfina	20	Grave	FCD	poca
Insulina regular - metoclopramida	20	Grave	FCD	poca
Duloxetina - metoclopramida	19	Contraindicada	Desconocido	poca
Enoxaparina - pentosano polisulfato sodico	17	Grave	FCD	poca
Amitriptilina - ondansetron	13	Grave	FCD	poca
Gabapentina - lorazepam	13	Grave	FCD	poca
Amikacina - vancomicina	11	Grave	FCD	poca
Diazepam - metoclopramida	11	Grave	FCD	poca
Amitriptilina - metoclopramida	10	Contraindicada	Desconocido	poca
Amitriptilina - morfina	10	Grave	FCD	poca
Diazepam - morfina	10	Grave	FCD	poca
Lorazepam - pregabalina	10	Grave	FCD	poca
Metotrexato - omeprazol	10	Grave	FCD	buena
Ondansetron - tramadol	10	Grave	FCD	poca

Tabla 46. Las IF resultantes de la simulación más frecuentes según la base de datos Micromedex®.

4.8.4.2.2. Base de datos Lexicomp®

Se encontraron un total de 625 interacciones contraindicadas o graves, agrupadas en 159 parejas de fármacos, con una mediana 4 (0-20) IF potenciales por paciente. La prevalencia de las IF totales fue de 92,86% y de nivel X del 35,71%.

De todas las IF detectadas, y considerando el nivel de riesgo, de severidad, el mecanismo de acción y el nivel de evidencia, se obtuvieron los siguientes resultados:

- Según el nivel de riesgo:
 - X: 65 (10,4%). 21 parejas de fármacos.
 - D: 560 (89,6%). 138 parejas de fármacos.

- Según el nivel de severidad:
 - Grave: 485 (77,6%). 111 parejas de fármacos.
 - Moderado: 140 IF (22,4%). 48 parejas de fármacos.
- Según el mecanismo de acción:
 - Farmacocinético: 102 (16,3%). 48 parejas de fármacos.
 - Farmacodinámico: 523 (83,7%). 111 parejas de fármacos.
- Según el nivel de evidencia disponible:
 - Excelente: 11 (1,8%). 7 parejas de fármacos.
 - Buena: 51 (8,2%). 16 parejas de fármacos.
 - Poca: 559 (89,4%). 135 parejas de fármacos.
 - Pobre: 4 (0,6%). 1 pareja de fármacos.

Las figuras 17, 18 y 19 representan las IF desglosadas según el nivel de gravedad, el mecanismo de acción y el nivel de evidencia disponible, respectivamente.

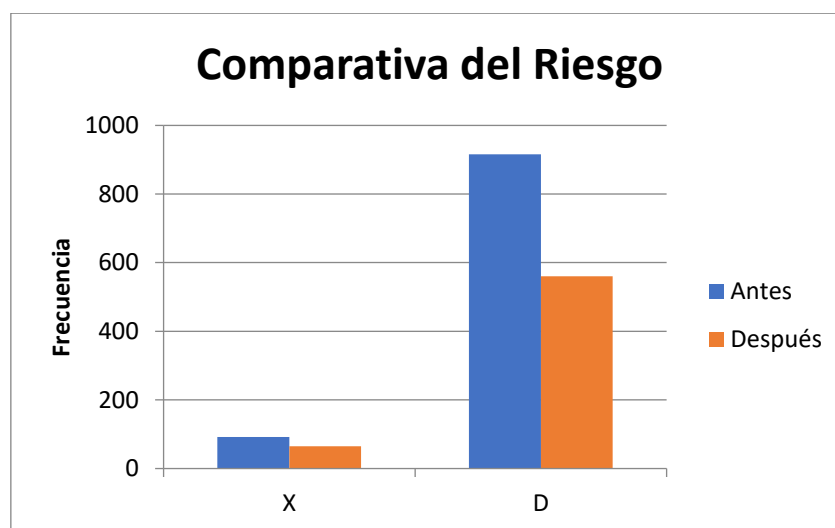
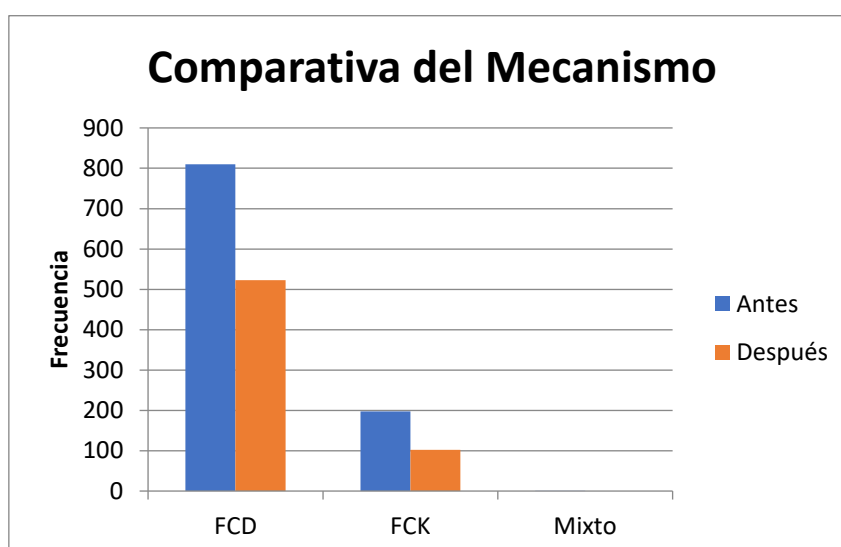


Figura 17. IF de la simulación desglosadas según nivel de riesgo en Lexicomp®.



FCK: farmacocinético; FCD: farmacodinámico

Figura 18. IF de la simulación desglosadas según el mecanismo de acción en Lexicomp®.

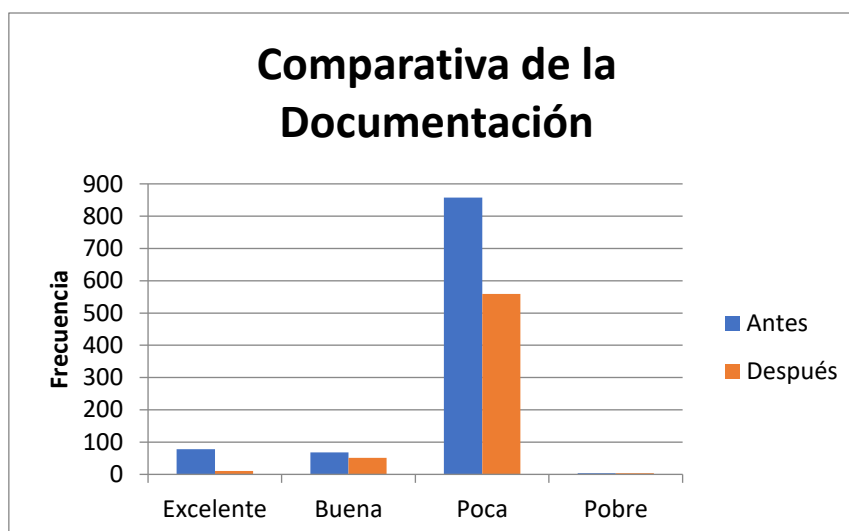


Figura 19. IF de la simulación desglosadas según el nivel de evidencia disponible en Lexicomp®.

En la tabla 47 se recogen las IF resultantes de la simulación más frecuentes según la base de datos Lexicomp®.

Interacciones más frecuentes resultantes de la simulación según Lexicomp®	n	Nivel de riesgo	Severidad	Mecanismo de acción	Documentación
Dexclorfeniramina - morfina	92	D	Grave	FCD	poca
Lorazepam - morfina	80	D	Grave	FCD	poca
Clorpromazina - metoclopramida	31	X	Grave	FCD	poca
Clorpromazina - ondansetron	31	D	Grave	FCD	poca
Ciclosporina - micofenolato	26	D	Moderada	FCK	buena
Clorpromazina - morfina	22	D	Grave	FCD	poca
Duloxetina - enoxaparina	20	D	Moderada	FCD	poca
Diazepam - morfina	11	D	Grave	FCD	poca
Lorazepam - tramadol	10	D	Grave	FCD	poca
Amitriptilina - morfina	9	D	Grave	FCD	poca
Enoxaparina - sertralina	8	D	Moderada	FCD	poca
Alprazolam - morfina	7	D	Grave	FCD	poca
Enoxaparina - ketorolaco	7	D	Moderada	FCD	poca
Escopolamina butilbromuro - morfina	7	D	Grave	FCD	poca
Ácido acetilsalicílico - enoxaparina	6	D	Moderada	FCD	poca
Clonazepam - morfina	6	D	Grave	FCD	poca
Calcio carbonato - dexametasona	5	D	Moderada	FCK	poca
Ciclosporina - ketorolaco	5	D	Grave	FCK	excelente
Dexclorfeniramina - petidina	5	D	Grave	FCD	poca
Dopamina - duloxetina	5	D	Grave	FCD	poca
Lorazepam - petidina	5	D	Grave	FCD	poca
Morfina - petidina	5	D	Grave	FCD	poca
Morfina - pregabalina	5	D	Grave	FCD	poca

Tabla 47. Las IF resultantes de la simulación más frecuentes según la base de datos Lexicomp®.

En la tabla 48 se recoge la comparación entre las IF potenciales reales y las que se habrían producido si se aplicaran las alternativas propuestas en la simulación, así como si existen diferencias estadísticamente significativas. En la tabla 49 se muestran los resultados del análisis de correlación.

Variable	Media \pm DE	p
Interacciones totales Micromedex [®] reales	13,95 \pm 10,288	0,0001
Interacciones totales Micromedex [®] simulación	8,80 \pm 6,739	
Interacciones contraindicadas reales según Micromedex [®]	1,79 \pm 1,078	0,0001
Interacciones contraindicadas simulación según Micromedex [®]	0,61 \pm 0,828	
Interacciones graves reales según Micromedex [®]	12,16 \pm 9,598	0,0001
Interacciones graves simulación según Micromedex [®]	8,19 \pm 6,155	
Interacciones totales Lexicomp [®] reales	7,20 \pm 5,944	0,0001
Interacciones totales Lexicomp [®] simulación	4,46 \pm 3,527	
Interacciones nivel de riesgo X reales según Lexicomp [®]	0,66 \pm 1,051	0,001
Interacciones nivel de riesgo X simulación según Lexicomp [®]	0,46 \pm 0,693	
Interacciones nivel de riesgo D reales según Lexicomp [®]	6,54 \pm 5,364	0,0001
Interacciones nivel de riesgo D simulación según Lexicomp [®]	4,00 \pm 3,107	

Tabla 48. Resultados obtenidos al comparar las IF potenciales reales frente a las IF obtenidas en la simulación.

Variable	Coefficiente de correlación de Pearson
Interacciones totales según Micromedex [®] reales frente a simuladas	0,931
Interacciones contraindicadas según Micromedex [®] reales frente a simuladas	0,686
Interacciones graves según Micromedex [®] reales frente a simuladas	0,920
Interacciones totales según Lexicomp [®] reales frente a simuladas	0,919
Interacciones nivel de riesgo X según Lexicomp [®] reales frente a simuladas	0,793
Interacciones nivel de riesgo D según Lexicomp [®] reales frente a simuladas	0,915

Tabla 49. Correlación de Pearson para estudiar la relación entre las variables numéricas.

Existe una asociación muy fuerte entre las IF reales y simuladas (totales y graves) en la base de datos Micromedex[®] así como entre las IF reales y simuladas (totales y de nivel de riesgo D) para la base de datos Lexicomp[®].

5. DISCUSIÓN

Los estudios epidemiológicos sobre las IF en pacientes sometidos a TPH son escasos y están realizados con metodologías muy dispares que muestran unos resultados heterogéneos. El presente trabajo aporta información adicional sobre la epidemiología, los factores de riesgo y la gravedad potencial de las IF relevantes en pacientes sometidos a TPH. Este estudio es especialmente relevante ya que se centra en la etapa inmediatamente posterior a la infusión de progenitores hematopoyéticos, aportando información en un escenario clínico que ha sido escasamente estudiado. Además, analiza las IF de mayor gravedad potencial, proponiendo alternativas o estrategias de reducción de riesgo y también aporta una simulación de las IF potenciales obtenidas con algunas de las opciones propuestas.

5.1. Población y escenario clínico del estudio

En pacientes sometidos a TPH se han publicado pocos estudios epidemiológicos, incluyendo distintas fases del trasplante; la mayoría trata sobre las IF en estos pacientes, sin especificar qué periodo se estudió de las etapas del TPH^{59,66,67}, otros tratan sobre el periodo de acondicionamiento completo hasta el día de la infusión¹⁶, sobre un día concreto del acondicionamiento^{60,61} o el día de la infusión⁶⁴; con la excepción del estudio de Jaklic y cols.⁶², que analiza los días 2, 7 y 21 post-TPH, y el de Gholaminezhad y cols.⁶³, que analiza conjuntamente la etapa pre-TPH y la inmediata post-TPH. Otros estudios incluyen los pacientes sometidos a TPH, dentro de una población hematológica general⁶⁸. A diferencia de estos estudios, el presente trabajo se centró en el seguimiento de los pacientes sometidos a TPH desde el día siguiente a la infusión hasta el día que se consiguió el injerto (hasta un máximo de 21 días), siendo la media de 12 días.

En cuanto al número de pacientes, la población incluyó 140 episodios de TPH, realizados en 130 pacientes. A 9 de ellos se les realizó un segundo TPH y a uno de ellos un tercer TPH, y al estar separados en el tiempo, pudiendo ser distintos los acondicionamientos y la medicación concomitante recibida, se decidió tratar cada episodio de TPH como un paciente independiente. Esta población es una de las mayores en cuanto a estudios de IF en pacientes sometidos a TPH, solo superada por el estudio de Gholaminezhad y cols. con 384 pacientes⁶³. Los trabajos con muestras inferiores^{16,59-62,64,66-68} presentan un número de pacientes comprendido entre 31⁶⁶ y 84⁶².

La mediana de edad de los pacientes incluidos (57 años) fue similar a la mayoría de los estudios realizados en este ámbito, cuyos valores están comprendidos entre 36⁶¹ y 64⁶⁸ años. La mediana de edad y el rango de la población incluida (16-73) se deben a que no se incluyó población pediátrica en el estudio. Solo cuatro trabajos incluyen población pediátrica^{61,63,67,128} y uno no especifica la edad de su población de estudio¹⁶.

En cuanto al sexo, los dos géneros estuvieron bastante compensados, aunque con una mayor presencia de sexo masculino, (56% frente a 44%). El sexo masculino predomina en la mayoría de los estudios en este ámbito^{59-63,67}, se mantiene equivalente en un trabajo⁶⁴, mientras que predomina el sexo femenino en dos estudios^{66,68}, aunque con valores muy ajustados, y se desconoce dicho valor en otro estudio¹⁶.

Es importante destacar que, aunque en los estudios disponibles se refleja siempre el diagnóstico, otros datos relevantes aparecen de forma menos constante, como la intensidad del

acondicionamiento, que no aparece en varios trabajos, así como el esquema de acondicionamiento, el número de comorbilidades y parámetros analíticos, que aparecen en pocos estudios, y datos como la situación de la enfermedad previa al trasplante o el ECOG que no se recogen. En este estudio se reflejan todos estos datos, así como el número de TPH previos, el número de líneas de tratamiento previas al TPH y la fuente de progenitores hematopoyéticos.

En cuanto al diagnóstico, en este estudio predominó con diferencia el mieloma múltiple (44%), mientras que en otros estudios el diagnóstico mayoritario es el linfoma⁶⁰⁻⁶² o la leucemia mieloide aguda^{59,63,66,67}. La mayoría recibieron una línea de tratamiento previa al trasplante y solo un 51% de los pacientes presentaban respuesta completa previa a la realización del TPH. Estos datos se deben al alto porcentaje de pacientes con mieloma múltiple incluidos en el estudio, escenario clínico en el que el TPH suele utilizarse como consolidación de la respuesta al tratamiento de primera línea, sin requerir respuesta completa para realizar el procedimiento.

Los TPH fueron en su mayoría autólogos de sangre periférica, con acondicionamiento mieloablativo; datos también relacionados con el predominio de pacientes con mieloma múltiple en primera línea y linfoma en primera recaída. Solo en 3 estudios epidemiológicos en contexto de TPH predomina el uso de trasplante alogénico, siendo la leucemia mieloide aguda el diagnóstico mayoritario^{59,63,66}.

5.2. Relación entre fármacos prescritos y la presencia de IF

En el presente estudio, la mediana de fármacos totales utilizados por los pacientes en el post-trasplante fue de 24,50 (14-46). En el estudio de Gholaminezhad y cols.⁶³, la media de fármacos es $31,8 \pm 4,96$, número superior al incluir tanto fase pre como post-TPH; mientras que en del de Jaklic y cols.⁶², la mediana de fármacos es inferior, de 13 (7-24), incluyendo solo 3 días concretos de la fase post-trasplante.

Los fármacos prescritos con mayor frecuencia y los más implicados en IF, ordenados de mayor a menor, fueron:

- Los 20 fármacos más prescritos fueron: ondansetron, ácido ursodesoxicólico, aciclovir, meropenem, omeprazol, fluconazol, cloruro potásico, enoxaparina, furosemida, paracetamol, dexclorfeniramina, filgrastim, lorazepam, metoclopramida, ácido fólico, dexametasona, bicarbonato sódico, morfina, folinato cálcico y codeína.
- Los 20 fármacos implicados en más IF según Micromedex® fueron: ondansetron, fluconazol, metoclopramida, morfina, lorazepam, codeína, tacrólimus, clorpromazina, fentanilo, metamizol, omeprazol, enoxaparina, furosemida, dexametasona, micofenolato de mofetilo, insulina regular, atorvastatina, pentosano polisulfato sodico, amikacina y amitriptilina.
- Los 20 fármacos implicados en más IF según Lexicomp® fueron: morfina, clorpromazina, dexclorfeniramina, codeína, lorazepam, fluconazol, fentanilo, metamizol, tacrólimus, metoclopramida, enoxaparina, furosemida, omeprazol, ondansetron, diazepam, sertralina, amitriptilina, ketorolaco, mirtazapina y alprazolam.

Como puede observarse, 9 de los 20 fármacos más prescritos, corresponden con los más asociados a IF, por ambas bases de datos (ondansetron, fluconazol, omeprazol, metoclopramida, lorazepam o morfina, entre ellos); mientras que algunos de ellos no aparecen entre los más

implicados, por ninguna de las bases de datos, considerándose, por tanto, potencialmente más seguros (ácido ursodesoxicólico, aciclovir, paracetamol o meropenem, entre otros). Sin embargo, cabe destacar otros fármacos que, no estando incluidos en los 20 más prescritos, sí aparecen entre los más relacionados con IF en ambas bases de datos, por lo que deberían vigilarse especialmente: tacrólimus, metamizol, amitriptilina, clorpromazina y fentanilo.

La mayor parte de los fármacos prescritos fueron del grupo de soporte, seguidos del resto de fármacos y de los utilizados para la profilaxis de la EICR. Existe una metodología muy heterogénea para clasificar los fármacos en los estudios sobre IF en pacientes sometidos a TPH. Algunos estudios hablan de clases de fármacos según la clasificación ATC⁶⁰ o según su aplicación (digestivo y metabolismo, cardiovascular, nervioso, antiinfeccioso)⁶⁴ o se centran en antiinfecciosos, antineoplásicos e inmunomoduladores pero excluyen del análisis el resto¹⁶; otros se centran en antimicóticos⁵⁹ o antimicrobianos⁶¹; algunos estudios diferencian entre anticancerígenos y no anticancerígenos^{63,67} o entre fármacos relacionados o no con el TPH⁶², pero no aportan el número de fármacos, y otros no especifican este aspecto⁶⁶.

Aunque los fármacos más prescritos, lógicamente, pertenecen al grupo de fármacos de soporte, comunes a la mayoría de los protocolos de trasplante, los fármacos que estuvieron implicados en más IF, tanto en Micromedex[®] como en Lexicomp[®], pertenecen al grupo de resto de fármacos. En el estudio, los fármacos menos frecuentes y menos implicados en IF (12%), como grupo, pertenecen a la profilaxis de la EICR. Esto se relaciona con la utilización de trasplante alogénico solo en un 28,6% de los episodios incluidos. Cuando se analizan de forma separada estos últimos (figura 6), se observa como los fármacos para la profilaxis de la EICR se vieron implicados en un 30% de las IF totales. Además, de forma individual, como ya se ha comentado, tacrólimus apareció entre los medicamentos relacionados con mayor frecuencia con IF en ambas bases de datos y micofenolato de mofetilo en las más frecuentes por Micromedex[®], a pesar de su baja proporción de prescripción en la población global. Por tanto, son fármacos que requieren vigilancia estrecha.

Las IF entre fármacos de soporte y de profilaxis deben tenerse en cuenta a la hora de establecer los protocolos de tratamiento, buscando las alternativas más seguras. Para detectar IF con el resto de fármacos se hace más importante, si cabe, la monitorización individualizada de los tratamientos.

Cabe señalar las diferencias observadas entre las dos bases de datos utilizadas al analizar los mismos tratamientos. Por ejemplo, además de las ya comentadas, la IF entre clorpromazina y metoclopramida (a la cual están expuestos 31 pacientes) adquirió la condición de nivel de riesgo X y contraindicada, mientras que otras IF como, por ejemplo, fluconazol – ondansetrón (129 pacientes) y fluconazol – tacrólimus (29 pacientes) estaban consideradas contraindicadas por Micromedex[®] mientras que Lexicomp[®] les otorgó un menor riesgo (nivel de riesgo C y D, respectivamente). Esta heterogeneidad, puesta de manifiesto por diversos autores^{129,130}, dificulta su uso para la toma de decisiones en la práctica asistencial y hace necesario el uso simultáneo de varias bases de datos.

Un factor que puede contribuir a la heterogeneidad es el hecho de que la evidencia que soporta estas IF es pobre en la mayoría de las ocasiones. De hecho, en el presente estudio, el nivel de evidencia fue “poca” en el 80% de las IF analizadas por Micromedex[®] y “poca o pobre” en el 85,5% de las analizadas mediante Lexicomp[®].

Es relevante destacar que la duración de algunas IF detectadas en el estudio es muy prolongada, con medianas superiores a los 10 días para muchas de ellas (cuando la media de seguimiento es de 12 días), como las que afectan a fluconazol asociado a solifenacina, quetiapina, salmeterol, tacrolimus, trazodona, escitalopram o haloperidol, dentro de las que son consideradas contraindicadas al analizar con Micromedex®. Por Lexicomp®, destacan por su duración, dentro de las clasificadas como nivel X, las asociaciones de doxazosina con silodosina y tamsulosina, así como lorazepam asociado a olanzapina. Esta duración prolongada de la asociación puede representar un riesgo mayor que el de otras asociaciones que tuvieron una duración mínima, por ejemplo, ketorolaco con metamizol, durante solo 1 día, para ambas bases de datos.

5.3. Mecanismo de las IF detectadas

Entre las IF detectadas en el presente estudio predominaron, en general, el mecanismo farmacodinámico (73,4% y 80,4% según Micromedex® y Lexicomp®, respectivamente), seguido por el mecanismo farmacocinético (17,2% y el 19,5% según Micromedex® y Lexicomp®, respectivamente). Ambas bases de datos mostraron resultados similares en cuanto a la distribución del mecanismo de acción.

El predominio del mecanismo farmacodinámico se debió al elevado número de IF que aumentan el riesgo de prolongación del intervalo QT, el riesgo de reacciones extrapiramidales y síndrome neuroléptico maligno, el riesgo de síndrome serotoninérgico, la depresión respiratoria y del SNC, según la base de datos Micromedex® (ver tablas 32 y 33), mientras que según Lexicomp® se debió sobre todo al aumento del efecto depresor sobre el SNC (ver tablas 38 y 39).

Solo el estudio de Sanchez y cols.⁶⁶ describe un mayor número de IF farmacodinámicas, usando la base de datos Theriaque®. Sin embargo, los resultados difieren del resto de estudios en los que destaca el mecanismo farmacocinético de manera predominante^{61,63,67,68} o muy ajustada^{59,60}, o bien solo se recogen las IF que implican mecanismo farmacocinético⁶². Destacan en estos estudios las IF farmacocinéticas que implican al fluconazol, cotrimoxazol y omeprazol, entre otras.

5.4. Prevalencia y frecuencia de IF potenciales en los pacientes del estudio

5.4.1. Prevalencia y frecuencia de IF totales

La prevalencia de IF potencialmente relevantes ha sido elevada en este estudio, poniendo de manifiesto la importancia potencial del problema de las IF en la práctica clínica diaria.

La prevalencia de IF totales fue similar para ambas bases de datos (100% para Micromedex® y 92,14% para Lexicomp®), si bien la frecuencia de detección de IF fue muy superior para Micromedex® que para Lexicomp® (1956 IF y 1008 IF, respectivamente), siendo la mediana de IF por paciente de 12 y 6, respectivamente.

En general, en los estudios sobre IF en pacientes sometidos a TPH las prevalencias son elevadas, aunque existe mucha variabilidad entre ellas (del 25,6% al 100%). Esto puede ser debido a las distintas metodologías utilizadas en los estudios (diseño, variables recogidas, base de datos utilizada, niveles de severidad recogidos, etc.). Algunos estudios recogen las IF en los

tratamientos completos durante toda la estancia^{63,66,67}; otro estudia el tratamiento completo de dos días a la semana no consecutivos, durante un periodo preespecificado⁶⁸; otros solo tienen en cuenta las IF asociadas a fármacos antimicóticos⁵⁹, a antiinfecciosos, antineoplásicos e inmunomoduladores¹⁶, o al ácido micofenólico pero solo durante los días 2, 7 y 21 post-TPH⁶²; y otros recogen las IF del tratamiento completo solamente del día -1^{60,61} o del día 0⁶⁴.

Las bases de datos, como se ha comentado anteriormente, condicionan también la prevalencia. En los estudios sobre IF en pacientes sometidos a TPH destaca la amplia variabilidad en las bases de datos utilizadas. Egger y cols.⁵⁹ (prevalencia del 86,11%), Guastaldi y cols.⁶⁰ (60,0%), Trevisan y cols.⁶⁴ (82,5%) usan la base de datos Drug-Reax®; Guastaldi y Secoli⁶¹ (71,4%) y Fernández de Palencia y cols.⁶⁸ (56,8%), Drug Interaction Facts®; Hadjibabaie y cols.⁶⁷ (62,88%), Gholaminezhad y cols.⁶³ (100%) usan Lexi-Interact®; Fernández de Palencia y cols.⁶⁸ (74,1%), así como Valverde y cols.¹⁶ (69,8%), usan Micromedex®; Sánchez y cols.⁶⁶ (25,6%), Theriaque® y Jaklic y cols.⁶² (87%) usan cuatro bases diferentes (University of Washington Drug Interaction Database, Stockley's Drug Interactions, Lexicomp™, Micromedex® y Drugs.com) ofreciendo entre todas una única prevalencia.

Diversos autores han puesto de manifiesto la heterogeneidad entre bases de datos^{129,130}, con diferencias relevantes en la prevalencia de IF obtenida en una misma población al ser analizada con bases distintas. Por ejemplo, la diferente prevalencia descrita en pacientes hematológicos por Fernández de Palencia y cols.⁶⁸, del 56,8% usando Drug Interaction Facts® y 74,1% usando Micromedex®, se observa en mayor grado en pacientes oncológicos¹³¹ (80% con Micromedex® y 30% con Drug Interaction Facts®) y en menor grado en pacientes onco-hematológicos pediátricos¹²⁸ (44,7% con Micromedex® y 51,3% con Drug Interaction Facts®). Un análisis estadístico de la concordancia entre estas dos bases de datos, comparando las IF detectadas en 1166 tratamientos, puso de manifiesto una concordancia débil en la capacidad de detección de la presencia de IF potenciales y nula en los grados de severidad y evidencia científica otorgados a la misma IF¹²⁹.

La elevada heterogeneidad metodológica hace compleja la tarea de valorar y comparar los resultados de los diferentes estudios.

5.4.2. Prevalencia y frecuencia de IF por niveles de riesgo o severidad

La prevalencia de IF de nivel de riesgo X fue del 40% según Lexicomp® y de contraindicadas fue del 95,71% según Micromedex®. En estas IF estuvieron implicados principalmente fluconazol, ondansetron, clorpromazina, metoclopramida y tacrólimus para la base de datos Micromedex®, mientras que para Lexicomp® fueron clorpromazina, metoclopramida, metamizol y tacrólimus. En cuanto a la frecuencia de IF de nivel de riesgo X fue del 9,1% (92 IF) según Lexicomp® y contraindicadas del 12,8% (251 IF) según Micromedex®. Es decir, aunque la frecuencia total de IF de nivel X/contraindicadas fue baja, originó una prevalencia muy elevada de tratamientos con IF de este nivel, en especial al analizar mediante Micromedex®.

La prevalencia de IF de nivel de riesgo D fue del 91,43% para Lexicomp® y de graves fue del 99,29% según Micromedex®. En estas IF los fármacos más frecuentemente implicados fueron lorazepam, metoclopramida, morfina, ondansetron, codeína, fluconazol, clorpromazina y tacrólimus para la base de datos Micromedex®, mientras que para Lexicomp® fueron dexclorfeniramina, morfina, lorazepam, codeína, clorpromazina, ondansetron, fluconazol,

omeprazol y tacrólimus. La frecuencia de IF de nivel D fue del 90,9% (916 IF) según Lexicomp® y 87,2% (1.705 IF) graves según Micromedex®. A este nivel, en términos de prevalencia, existe menor diferencia entre ambas bases de datos, si bien, en términos de frecuencia, Micromedex® detecta un número mucho mayor de IF potenciales.

Otros estudios realizados con Lexicomp® (o Lexi-Interact®) utilizan los niveles de severidad en lugar de los niveles de riesgo y consideran de forma global contraindicadas y graves, considerándolas todas graves, y además recogen las IF moderadas. El presente estudio se centró en los niveles de riesgo por lo que los resultados no son directamente comparables. El estudio de Gholaminezhad y cols.⁶³ obtuvo 11.129 IF (81,8%) moderadas y 2.471 IF (18,2%) graves, mientras que el de Hadjibabaie y cols.⁶⁷ obtuvo 71 IF moderadas (38,38%) y 114 IF graves (61,62%). Los resultados de ambos estudios se contraponen en el perfil de severidad de las IF, mientras que en el de Gholaminezhad predominan las IF moderadas en el de Hadjibabaie destacan las IF graves.

El estudio realizado por Fernández de Palencia y cols.⁶⁸, con la base de datos Micromedex®, desglosa los niveles de severidad, obteniendo 64 IF contraindicadas (4,85%), 539 IF graves (40,80%) y 718 IF moderadas (54,35%). Estos resultados, si obviamos las 718 IF moderadas, se asemejan bastante a los obtenidos en el presente estudio.

5.5. Factores de riesgo relacionados con la presencia y con el número de IF

En este estudio no se han obtenido resultados concluyentes que asocien los factores estudiados con el riesgo de presentar o no IF de los niveles incluidos. La alta prevalencia de IF por ambas bases de datos dificultaba el poder obtener resultados en este sentido.

En cuanto a factores relacionados con el número de IF, el análisis multivariante detectó asociación principalmente con el número de fármacos totales administrados, de forma similar a la mayoría de estudios publicados. Por ejemplo, Guastaldi y cols.⁶⁰ consideran que la prevalencia de IF potenciales durante el período de acondicionamiento del TPH fue alta como consecuencia de la complejidad terapéutica del procedimiento y del número de fármacos prescritos; Hadjibabaie y cols.⁶⁷, Gholaminezhad y cols.⁶³, Fernández de Palencia y cols.⁶⁸ y Trevisan y cols.⁶⁴ concluyen que el número de medicamentos administrados se asocia significativamente con el desarrollo de una IF. En el estudio realizado por Guastaldi y Secoli⁶¹ se observa que la probabilidad de producirse la IF es casi siete veces mayor cuando el paciente recibe cuatro fármacos o más. Por otra parte, el estudio de Gholaminezhad y cols.⁶³ muestra que el tipo de trasplante es otro factor relacionado con el riesgo de IF graves, siendo este mayor para el trasplante alogénico que para el autólogo; este factor se asoció tanto con la presencia de IF, como con su número en el análisis univariante del presente estudio, pero no así en el multivariante. La influencia del IMC o el peso, según la base de datos, es de difícil explicación y no se ha observado en otros estudios.

Cabe señalar que los coeficientes en la regresión mostraron correlaciones poco robustas.

5.6. Descripción de las interacciones farmacológicas contraindicadas o de nivel de riesgo X y las graves o de nivel de riesgo D más frecuentes. Propuesta de alternativas o estrategias de reducción de riesgo.

5.6.1. Interacciones que prolongan el intervalo QT

El síndrome de prolongación del intervalo QT es un trastorno de repolarización miocárdica caracterizado por un intervalo QTc (intervalo QT corregido por la frecuencia cardíaca) mayor a 0,44 segundos (en hombres) y 0,45 segundos (en mujeres) en el electrocardiograma (ECG). Este síndrome está asociado con un mayor riesgo de taquicardia ventricular polimórfica, una arritmia cardíaca característica que amenaza la vida, también conocida como *torsades de pointes*. Los síntomas principales en pacientes con prolongación del intervalo QT incluyen palpitaciones, síncope, convulsiones y muerte súbita cardíaca.

Las principales clases de medicamentos que pueden causar prolongación del intervalo QT y *torsades de pointes* son fármacos antiarrítmicos, algunos antihistamínicos, antimicrobianos (macrólidos, fluoroquinolonas), antifúngicos (azoles), ciertos antipsicóticos y agentes que afectan a la motilidad gástrica²⁵.

Antifúngicos azólicos

Los antifúngicos azólicos (fluconazol y posaconazol) fueron los principales implicados en esta interacción, en el presente estudio.

Las infecciones fúngicas son comunes en pacientes sometidos a TPH, sobre todo en los sometidos a trasplante alogénico, durante el periodo pre-injerto y en los que padecen EICR. Para prevenirlas se realiza una profilaxis primaria con un antifúngico, cuyos beneficios se han demostrado en múltiples estudios.

En un metaanálisis de 2007, de 64 ensayos aleatorizados, se evaluó el uso de profilaxis antimicótica sistémica en pacientes oncológicos en tratamiento con quimioterapia mielosupresora o sometidos a TPH. En receptores de TPH alogénico, la profilaxis antifúngica redujo la mortalidad por todas las causas, mortalidad relacionada con hongos y la incidencia de infección fúngica invasiva¹²⁸.

Según las recomendaciones sobre profilaxis antifúngica, de la *European Conference on Infections in Leukaemia*, actualizadas en 2018, el fluconazol sigue siendo el fármaco recomendado para profilaxis primaria durante la fase pre-injerto, en pacientes sometidos a alo-TPH, con bajo riesgo de infección fúngica invasiva. En caso de riesgo alto, el uso de posaconazol o voriconazol cuenta con un nivel de recomendación moderado. En la fase post-injerto, los autores recomiendan el uso de posaconazol cuando exista EICR acompañada de otros factores de riesgo: severidad del EICR, donante alternativo, no respuesta a la terapia de primera línea con corticoides. La micafungina es la única equinocandina con indicación en profilaxis de *Candida spp.* en pacientes sometidos a alo-TPH. El documento lo refleja como alternativa al fluconazol en la fase pre-injerto, en pacientes con bajo riesgo de infección fúngica invasiva. En el resto de escenarios (riesgo alto y fase post-injerto), la recomendación es más débil. Otros antifúngicos, anfotericina

B liposomal, anidulafungina o caspofungina, en cambio, tienen un nivel de evidencia bajo o nulo en esta indicación¹²⁹.

Antifúngicos azólicos – inhibidores de la calcineurina

La combinación de fluconazol con tacrólimus, considerada como contraindicada por Micromedex® y de nivel D por Lexicomp®, se ha registrado en 29 tratamientos. La combinación de fluconazol con ciclosporina (5 pacientes) es considerada como grave por Micromedex® y de nivel de riesgo C por Lexicomp. La combinación de posaconazol con tacrólimus (2 pacientes) y con ciclosporina (1 paciente) es considerada como grave por Micromedex® y de nivel de riesgo D por Lexicomp®.

Tacrólimus y ciclosporina son fármacos inmunosupresores usados en el TPH alogénico para la profilaxis de la EICR. Se metabolizan predominantemente por el citocromo CYP3A4 y CYP3A5 en el hígado y el intestino delgado. Los fármacos antimicóticos azólicos inhiben la actividad del CYP3A y, por lo tanto, aumentan el nivel sanguíneo de los inhibidores de la calcineurina, y en consecuencia su toxicidad (incluyendo prolongación del intervalo QT). Además, se sabe que el grado de inhibición del CYP3A varía entre los fármacos antimicóticos azólicos, siendo el inhibidor más potente ketoconazol, seguido de itraconazol, posaconazol y voriconazol, y el menos potente, fluconazol¹³⁰. Por lo tanto, el grado de elevación de la concentración de los inhibidores de la calcineurina en sangre puede depender del fármaco antifúngico azólico administrado conjuntamente^{84,131}.

Un estudio realizado en 53 receptores de TPH alogénico analizó la influencia de la vía de administración del fluconazol en la IF con los inhibidores de la calcineurina. Se midieron los niveles de ciclosporina A y tacrólimus en sangre, en estado estacionario, después de cambiar la vía de administración de fluconazol (200 mg/día) de intravenosa a oral, mostrando un aumento significativo del nivel medio tanto de ciclosporina A como de tacrólimus en sangre. Se concluyó que fluconazol vía oral tiene un mayor impacto en sus IF con los inhibidores de la calcineurina que el fluconazol intravenoso⁷¹.

Otro estudio prospectivo y abierto comparó las concentraciones en estado estacionario y los aclaramientos de ciclosporina y tacrólimus administrados por vía intravenosa, con y sin fluconazol intravenoso 400 mg/día concomitante, en 21 pacientes con TPH alogénico. Las concentraciones medias de ciclosporina y tacrólimus en estado estacionario sin fluconazol fueron 320,3 y 18,2 ng/ml y aumentaron a 389,2 y 21,2 ng/ml, respectivamente, después de la adición de fluconazol, que corresponde a un 21% ($p=0,031$) y 16% ($p=0,125$) de aumento. El aclaramiento medio en estado estacionario de ciclosporina y tacrólimus sin fluconazol fue de 6,82 y 1,28 ml/min/kg, que disminuyó a 5,57 y 1,10 ml/min/kg con fluconazol, correspondiente a un 21% ($p=0,031$) y un 16% ($p=0,125$) de disminución, respectivamente. Las diferencias observadas no se consideraron clínicamente significativas, lo cual se asoció al hecho de que tanto los inhibidores de la calcineurina como el fluconazol fueron administrados por vía intravenosa¹³². Estos resultados refuerzan la evidencia de que la vía oral se asocia a mayor riesgo de IF entre estos fármacos.

Por una parte, como ya se ha comentado, en la fase pre-injerto, fluconazol se sigue considerando el antifúngico de primera elección en la profilaxis de pacientes sometidos a alo-TPH, con bajo riesgo de infección fúngica invasiva; siendo micafungina una alternativa con indicación

aprobada, pero con menor nivel de evidencia. En cambio, si existe un riesgo elevado de infección por *Aspergillus* (>6%), se aconseja utilizar voriconazol o posaconazol como profilaxis. En la fase post-injerto, en pacientes con EICR y factores de riesgo, el fármaco de elección en profilaxis sería el posaconazol, seguido de voriconazol, mientras que micafungina y anfotericina B liposomal, cuentan con menor nivel de evidencia^{129,133}. Las alternativas a los azoles serían pues la micafungina y las formulaciones lipídicas de anfotericina B, que no se asocian con riesgo de prolongación del intervalo QT y muestran poca o ninguna interferencia con las enzimas CYP, si bien no están exentos de otras IF con los fármacos inhibidores de la calcineurina y cuentan con menor evidencia de uso en profilaxis, además del inconveniente de la administración exclusiva por vía parenteral.

Por otra parte, existen diferencias en la magnitud de la IF entre tacrólimus y ciclosporina A con los azoles, como demuestra el estudio de Nara y cols.⁷⁷ en el que la IF entre tacrólimus oral e itraconazol fue significativamente mayor que entre la ciclosporina oral e itraconazol. La IF entre fluconazol y ciclosporina A es catalogada como grave por Micromedex® y de riesgo C por Lexicomp®, por lo que este inhibidor de calcineurina podría considerarse de elección para minimizar el riesgo de la interacción, al menos en los pacientes con factores de riesgo adicionales.

En cualquier caso, se recomienda la monitorización de los niveles sanguíneos del inhibidor de calcineurina de forma más estrecha durante el tratamiento concomitante y, especialmente, cuando se inicia o bien se suspende el fármaco azólico, para realizar ajustes rápidos en la dosis del inhibidor calcineurínico y reducir así el riesgo de toxicidad. Algunos autores recomiendan que, si se va a administrar fluconazol conjuntamente con tacrólimus, vía oral, se debe reducir la dosis de tacrólimus un 40-60%¹³⁴⁻¹³⁶. También es importante monitorizar el ECG y corregir los valores de potasio, calcio y magnesio séricos para reducir el riesgo de arritmias.

Antifúngicos azólicos – ondansetrón

El ondansetrón, al igual que los antifúngicos azólicos, se ha asociado con riesgo de prolongación del intervalo QT y su combinación puede incrementar el riesgo. La combinación de fluconazol o posaconazol con ondansetrón, es considerada como contraindicada por Micromedex®, mientras que en Lexicomp® es de nivel de riesgo C para fluconazol y no se refleja interacción para posaconazol. La combinación con fluconazol se ha registrado en 129 tratamientos y con posaconazol en 3.

Las náuseas y los vómitos en pacientes sometidos a TPH son comunes y pueden durar meses.

Tanto las guías de la American Society of Clinical Oncology (ASCO) como de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) sugieren que las pautas de profilaxis antiemética, en la fase de acondicionamiento de los pacientes sometidos a TPH, deben situarse en la categoría de quimioterapia altamente emetógena; sin embargo, no emiten recomendaciones para la fase post-trasplante¹³⁷.

Una correcta profilaxis antiemética en la fase de acondicionamiento puede contribuir a un menor riesgo de emesis en la fase posterior. Para ello se utilizan pautas combinadas de antagonistas del 5-HT₃ con corticoides, asociados o no a olanzapina y antagonista de la NK-1. Estos últimos incrementan la eficacia antiemética, pero se asocian con mayor riesgo de

interacciones, en particular con varios agentes inmunosupresores utilizados en el trasplante y, por lo tanto, se usan con precaución, especialmente en el contexto de TPH alogénico¹³⁷⁻¹³⁹.

En la fase post-trasplante, las náuseas y vómitos persisten en muchos pacientes debido a las consecuencias de dicho trasplante: daño al revestimiento gastrointestinal por efectos retardados de la radiación y la quimioterapia, infecciones bacterianas, virales o fúngicas, diarrea, neutropenia profunda, antibióticos profilácticos o EICR. Todo ello puede provocar inflamación cortical, destrucción irreversible de los tejidos y liberación de citoquinas, que provocan un estímulo prolongado de emesis tardía, más frecuente en los 15 días post-TPH. Debido a tantos factores de confusión, resulta difícil estudiar cuales son los agentes antieméticos óptimos para esta fase.

Ondansetrón es un antagonista del receptor de serotonina tipo 3 (5-HT₃), más potente y menos tóxico que otros antieméticos, por ello su extenso uso en pacientes sometidos a tratamientos antineoplásicos. Se metaboliza mayoritariamente por la isoenzima CYP3A4. Los antifúngicos azólicos inhiben la actividad del CYP3A y, por lo tanto, aumentan el nivel sanguíneo de ondansetrón, aumentando más el riesgo de que se prolongue el intervalo QT.

Palonosetrón es un antagonista del receptor 5-HT₃ con una actividad antiemética eficaz en las regiones central y gastrointestinal. Comparado con otros antagonistas del receptor 5-HT₃, tiene mayor afinidad con los receptores, mayor potencia, una vida media significativamente mayor (40 h, cuatro a diez veces más larga que la de dolansetrón, granisetrón u ondansetrón), y un excelente perfil de seguridad¹⁴⁰⁻¹⁴². Se metaboliza aproximadamente en un 50%, principalmente mediante CYP2D6, contribuyendo en menor medida las isoenzimas CYP3A4 y CYP1A2; el resto se elimina de forma inalterada en orina¹⁴³.

El palonosetrón parece no alterar de forma significativa el ECG^{140,144,145}. En un ensayo clínico doble ciego, aleatorizado, de grupos paralelos y controlado con placebo, se evaluó el efecto del palonosetrón en el intervalo QT, administrado por vía intravenosa en dosis únicas de 0,25, 0,75 o 2,25 mg, en 221 sujetos sanos. El estudio no demostró ningún efecto en la duración del intervalo QT, ni en ningún otro intervalo del ECG, ni en la frecuencia cardíaca, ni en la conducción aurículo-ventricular ni en la repolarización cardíaca, con dosis de hasta 2,25 mg¹⁴⁵.

No obstante, el palonosetrón solamente está indicado en la prevención de las náuseas y los vómitos agudos asociados a la quimioterapia oncológica altamente o moderadamente emetógena, por lo que no sería una opción en la fase post infusión de progenitores, salvo que se utilicen pautas de ciclofosfamida a dosis altas, como profilaxis de la EICR.

Cabe señalar que el riesgo de prolongación del intervalo QT con ondansetrón se describió fundamentalmente con pautas de dosis única diaria de 24-32 mg vía IV, por lo que estas pautas se desaconsejaron, utilizándose actualmente con más frecuencia dosis únicas de 8 mg^{137,146}. El uso de la vía oral también se asocia a menor riesgo, por lo que podría ser la vía de elección.

Al igual que en cualquier otro escenario en el que exista riesgo de prolongación del intervalo QT, se debe monitorizar el ECG y corregir los valores de potasio, calcio y magnesio séricos para reducir el riesgo de arritmias.

Antifúngicos azólicos – clorpromazina

La combinación de fluconazol con clorpromazina, registrada en 32 casos, ha sido considerada grave por Micromedex® y de nivel de riesgo D por Lexicomp®.

La clorpromazina es un antipsicótico alifático de fenotiazina que bloquea los receptores dopaminérgicos mesolímbicos postsinápticos en el cerebro; exhibe un fuerte efecto de bloqueo alfa-adrenérgico y deprime la liberación de hormonas hipotalámicas e hipofisarias; se cree que deprime el sistema de activación reticular, lo que afecta el metabolismo basal, la temperatura corporal, la vigilia, el tono vasomotor y la emesis¹⁴⁷.

En un estudio aleatorizado doble ciego se evaluó la eficacia antiemética y la seguridad de ondansetrón en comparación con clorpromazina en pacientes sometidos a TPH, ambos administrados en perfusión continua. La tasa de respuesta en términos de eficacia antiemética y en el control de las náuseas fue similar entre los dos grupos de tratamiento. Por el contrario, los dos grupos diferían significativamente en cuanto a los efectos secundarios: los pacientes que recibieron ondansetrón experimentaron una sedación significativamente menor ($p=0,002$), ausencia de reacciones extrapiramidales ($p < 0,001$) y necesidad de reducción de la dosis ($p < 0,001$) en comparación con los pacientes tratados con clorpromazina¹⁴⁸.

En la práctica, el uso de clorpromazina como antiemético, suele reservarse para casos refractarios a otros fármacos con un perfil de seguridad más favorable, como inhibidores de 5-HT₃ o metoclopramida, situación en la que existen pocas o nulas alternativas^{65,149}.

Tanto fluconazol como clorpromazina son agentes que prolongan el intervalo QT. Su uso concomitante podría potenciar dicho efecto.

Las formulaciones lipídicas de anfotericina B o las equinocandinas son opciones que mejorarían el riesgo asociado a este efecto adverso. Sin embargo, como se ha comentado en apartados previos, estas alternativas tienen menor evidencia de uso en caso de profilaxis antifúngica en TPH y solo micafungina tiene indicación aprobada. Ello unido a su uso exclusivo por vía intravenosa y su alto coste implica que no se considere su uso generalizado en ese contexto¹²⁹. No obstante, podría valorarse la utilización de micafungina en lugar de fluconazol, en especial en pacientes con alto riesgo de prolongación QT. Este fármaco no interacciona con clorpromazina ni haloperidol, según las bases de datos estudiadas.

Si es necesario usar fármacos neurolépticos, como clorpromazina o haloperidol, es aconsejable usar la menor dosis eficaz posible, durante el menor tiempo posible, y extremar el control de otros factores de riesgo, como es el caso del equilibrio electrolítico.

Antifúngicos azólicos – haloperidol

La asociación de fluconazol con haloperidol (3 casos) se considera contraindicada por Micromedex® mientras que Lexicomp® le signa un nivel de riesgo C.

El haloperidol es un antipsicótico de butirofenona que bloquea de forma no selectiva los receptores D₂ dopaminérgicos postsinápticos en el cerebro¹⁵⁰. Este fármaco se ha utilizado fundamentalmente como tratamiento condicional a la presencia de agitación o insomnio. El haloperidol es sustrato del CYP3A4, por lo que la inhibición de éste por fluconazol puede aumentar la exposición a haloperidol, y con ello el riesgo de prolongación del intervalo QT.

Al igual que en el apartado anterior, las formulaciones lipídicas de anfotericina B o las equinocandinas son opciones que mejorarían el riesgo asociado a este efecto adverso, pero se debe tener en cuenta los inconvenientes que presentan. Sin embargo, podría valorarse el uso de micafungina en lugar de fluconazol, sobre todo en pacientes con alto riesgo de prolongación QT, ya que la micafungina no interacciona con haloperidol, según las bases de datos estudiadas.

Antifúngicos azólicos – antidepresivos (amitriptilina, escitalopram, trazodona, quetiapina)

Las combinaciones de fluconazol con amitriptilina (registrada en 11 casos), escitalopram (5 casos), con trazodona (1 caso) y con quetiapina (1 caso), han sido consideradas contraindicadas por Micromedex® (excepto amitriptilina, considerada grave) y de clase C por Lexicomp®. De las cinco personas a las que se les prescribió escitalopram, dos tenían como comorbilidad síndrome ansioso-depresivo. Trazodona y quetiapina fueron prescritas al mismo paciente, que sufría depresión mayor.

Escitalopram es un sustrato del CYP2D19 y CYP3A4, mientras que trazodona y quetiapina son sustratos del CYP3A4; los tres prolongan el intervalo QT. El fluconazol también prolonga el intervalo QT y es un potente inhibidor del CYP2D19 y un inhibidor moderado del CYP3A4. La administración conjunta tanto con escitalopram como con trazodona o quetiapina, incrementa el riesgo de prolongación del intervalo QT aditivo con fluconazol¹⁵¹.

La quetiapina es una opción de tratamiento de primera línea para pacientes con depresión mayor, en el contexto de síndrome bipolar, que no están en tratamiento maníaco. Además, ha demostrado eficacia el tratamiento de mantenimiento de la depresión mayor¹⁵². Modificar un tratamiento de este tipo es difícil y debe hacerse en estrecha colaboración con el Servicio de Psiquiatría.

En cuanto a antidepresivos ISRS, los que mayor riesgo de prolongación del intervalo QT parecen presentar son citalopram y escitalopram. La elección del ISRS alternativo debe basarse en los factores de riesgo individuales para arritmias, entre otros factores (presencia de dolor neuropático, insomnio, náuseas, etc.). Se podría considerar el uso de paroxetina (que parece tener el riesgo más bajo entre los ISRS), o también fluoxetina, fluvoxamina y sertralina, así como desvenlafaxina y duloxetina²⁸⁻³⁰.

Las equinocandinas o la anfotericina B, no presentan este riesgo de prolongación del intervalo QTc y no interaccionan con escitalopram ni amitriptilina, ni con otros ISRS, según las dos bases de datos, pero, ya se han comentado las limitaciones de su uso en profilaxis.

Antifúngicos azólicos – salmeterol

La combinación de fluconazol con salmeterol (2 casos) fue clasificada como contraindicada por Micromedex® y de nivel de riesgo C por Lexicomp®, en el momento de realizar el análisis. Sin embargo, a la hora de discutir este aspecto (abril 2020), Micromedex ya no la contempla. Esta situación es relativamente habitual, al tratarse de bases de datos dinámicas, que modifican la clasificación en función de las evidencias disponibles en cada momento.

Antifúngicos azólicos – solifenacina

La combinación de fluconazol con solifenacina (1 caso) ha sido considerada contraindicada por Micromedex® y de nivel de riesgo C por Lexicomp®.

Solifenacina es un antagonista competitivo específico del receptor colinérgico, utilizado en el tratamiento sintomático de la incontinencia o aumento de la frecuencia urinaria en pacientes con síndrome de vejiga hiperactiva¹⁵⁶. Es un agente prolongador del intervalo QT y sustrato del CYP3A4, del cual es inhibidor fluconazol, por lo que el uso concomitante de ambos aumenta el riesgo de prolongación del intervalo QT.

Otros fármacos para el tratamiento del síndrome de vejiga hiperactiva son oxibutinina y mirabegron. Oxibutinina tiene efecto tanto antiespasmódico directo en el músculo liso del detrusor de la vejiga como anticolinérgico al bloquear los efectos muscarínicos de la acetilcolina en el músculo liso. Mirabegron es un agonista del receptor adrenérgico beta-3 en la vejiga, lo que da lugar a la relajación del músculo liso del detrusor durante la fase de almacenamiento de orina, aumentando así la capacidad de la vejiga¹⁵⁷.

Tanto oxibutinina como mirabegron, se consideran opciones más seguras, ya que no se han asociado a incremento del intervalo QT y no existe interacción con fluconazol según ambas bases de datos.

OndansetrónOndansetrón – tacrólimus

La combinación de ondansetrón con tacrólimus es considerada como grave por Micromedex® y de nivel de riesgo B por Lexicomp®. Esta combinación se ha registrado en 34 tratamientos.

Tanto ondansetrón como tacrólimus son fármacos prolongadores del intervalo QT, el uso concomitante de ambos podría potenciar y agravar este efecto. Además, ambos se metabolizan por el citocromo P450 CYP3A4, lo que podría dar lugar a una competición entre ellos por el receptor y aumentar las concentraciones séricas de ambos.

Como ya se ha comentado previamente, el palonosetrón se considera una opción de menor riesgo de prolongación del intervalo QT (según Micromedex® y Lexicomp® no existe interacción con tacrólimus); pero al estar indicado solo en profilaxis de quimioterapia emetógena, solo se podría plantear su uso en los pacientes que en los que se utilice ciclofosfamida a dosis altas como profilaxis de EICR. En cuanto al ondansetrón, tienen menor riesgo las dosis de ondansetrón de 8 mg, frente a dosis más altas que se utilizaban en el pasado, y sería de elección la vía oral. Estos cambios podrían justificar el hecho de que Lexicomp® haya rebajado a nivel B la clasificación de riesgo de esta interacción.

Entre los inhibidores de calcineurina, el uso de ciclosporina A se asocia con menor riesgo de aparición de estas interacciones.

Ondansetrón – clorpromazina

La combinación de ondansetrón con clorpromazina es considerada como grave por Micromedex® y de nivel D por Lexicomp®. Se ha registrado en 32 tratamientos.

Tanto clorpromazina como ondansetrón son fármacos que prolongan el intervalo QT. El uso conjunto de ambos puede provocar un incremento del riesgo de prolongación de dicho intervalo.

Palonosetrón, como se ha comentado, tiene un efecto más leve en la prolongación del intervalo QT y no interacciona con clorpromazina según ambas bases de datos.

Los comentarios sobre palonosetrón, y sobre las dosis habituales recomendadas actualmente de ondansetrón, realizadas en el apartado previo, son aplicables también al uso concomitante con clorpromazina.

También es aplicable que, si es necesario usar clorpromazina en estos pacientes, es aconsejable usar la menor dosis eficaz posible, durante el menor tiempo posible, y siempre se debe extremar el control de otros factores de riesgo, como es el caso del equilibrio electrolítico.

Ondansetrón – amitriptilina

La combinación de ondansetrón y amitriptilina, registrada en 13 pacientes, es considerada grave por Micromedex® y de nivel C por Lexicomp®.

Amitriptilina es un antidepresivo tricíclico utilizado como tratamiento del trastorno depresivo y el dolor neuropático. Los ADTC son fármacos de estrecho margen terapéutico y múltiples IF. Los ISRS presentan un perfil de seguridad más favorable, como antidepresivos, si bien no siempre son una alternativa válida. En cuanto al dolor neuropático, podría valorarse el uso de duloxetina, que presenta menor riesgo de IF.

Otras combinaciones que incrementan el riesgo de prolongación QT

Clorpromazina – tacrólimus

La combinación de clorpromazina y tacrólimus, registrada en 10 pacientes, es considerada grave por Micromedex® y de nivel de riesgo C por Lexicomp.

La sustitución de tacrólimus por ciclosporina es una alternativa más segura ya que ésta no interacciona con clorpromazina según ambas bases de datos.

5.6.2. Interacciones que aumentan el riesgo de reacciones extrapiramidales y síndrome neuroléptico maligno

Metoclopramida

Metoclopramida es un sustituto de la benzamida que pertenece a los neurolépticos y se utiliza principalmente por sus propiedades antieméticas, que resultan de tres mecanismos de acción: Por una parte, es antagonista de los receptores dopaminérgicos D2 y de los receptores serotoninérgicos 5-HT3 y, por otra, agonista de los receptores 5-HT4 implicados en el vómito provocado por la quimioterapia¹⁵⁸. No induce sedación, pero su utilidad antiemética está limitada por el riesgo de reacciones extrapiramidales o acatisia dependiente de la dosis.

En el contexto estudiado, se ha utilizado a dosis convencionales, como tratamiento condicionado a la presencia de síntomas no controlables con ondansetrón y asociando previamente dexclorfeniramina para reducir el riesgo de estos síntomas.

Metoclopramida – clorpromazina

La combinación de metoclopramida con clorpromazina (registrada en 31 ocasiones, como antiemético de rescate en casos refractarios y como tratamiento del hipo persistente) es considerada como contraindicada por Micromedex® y de nivel de riesgo X por Lexicomp®.

El efecto antiemético de las fenotiazinas (como clorpromazina) se basa en la inhibición de los receptores dopaminérgicos. El problema es que tienen un índice terapéutico estrecho como antiemético, ya que producen sedación y efectos extrapiramidales¹⁵⁹. Por tanto, la combinación de éstas con metoclopramida potencia sus posibles efectos extrapiramidales y debe evitarse o usarse con mucha precaución.

Si es necesario el uso concomitante de estos fármacos se recomienda monitorizar signos y síntomas de reacciones extrapiramidales, como acatisia, parkinsonismo y distonía aguda.

Metoclopramida – ISRS (sertralina, escitalopram), IRSN (duloxetina, venlafaxina) y ADTC (amitriptilina)

Los pacientes con cáncer tienen una alta tasa de comorbilidad psiquiátrica, manifestándose generalmente como trastorno de adaptación, depresión, ansiedad o pérdida de autoestima. El riesgo de depresión y otras enfermedades psiquiátricas se ha asociado con enfermedad avanzada, antecedentes psiquiátricos previos, dolor mal controlado y otros factores estresantes¹⁶⁰.

El uso concomitante de metoclopramida con otros fármacos que pueden causar reacciones extrapiramidales, como los ISRS, los IRSN y los ADTC, puede aumentar el riesgo de discinesia tardía, otros síntomas extrapiramidales y síndrome neuroléptico maligno.

La combinación de metoclopramida con sertralina, escitalopram, duloxetina, venlafaxina y amitriptilina es considerada como contraindicada por Micromedex® y de nivel de riesgo D por Lexicomp®. La combinación con amitriptilina se ha recogido en 10 ocasiones, con sertralina y con escitalopram en 5, con duloxetina en 4 y con venlafaxina en 2. Cuatro pacientes llevaban la amitriptilina como tratamiento crónico.

Los antieméticos con menor riesgo de IF con ISRS, IRSN y ADTC serían los inhibidores de 5HT₃, o un inhibidor de la NK1. Pero hay que tener en cuenta que la metoclopramida se utiliza solo cuando las náuseas/vómitos son refractarios al tratamiento estándar. Si es necesaria la administración de metoclopramida con estos fármacos se debería monitorizar a los pacientes para detectar signos y síntomas de reacciones extrapiramidales o síndrome neuroléptico maligno (fiebre, sudoración, confusión, rigidez muscular). En el Servicio de Hematología del hospital se ha incorporado como práctica habitual la asociación de metoclopramida con dexclorfeniramina, para reducir el riesgo de efectos extrapiramidales, práctica basada en la experiencia, sin soporte bibliográfico.

Metoclopramida – antipsicóticos (haloperidol, olanzapina, risperidona, sulpirida, levomepromazina)

La combinación de metoclopramida con los antipsicóticos, haloperidol (4 casos), levomepromazina (2 casos), olanzapina (1 caso), risperidona (1 caso) y sulpirida (1 caso) es considerada como contraindicada por Micromedex® y de nivel de riesgo X por Lexicomp®.

Estos fármacos se utilizaron en una paciente con síndrome bipolar, otro con esquizofrenia y en pacientes con síntomas de agitación o delirio. La olanzapina y el haloperidol no se utilizaron como antiemético en ningún paciente.

Un estudio realizado con 90 pacientes trató de determinar el impacto del delirio en la calidad de vida durante la fase aguda de TPH. Los pacientes que experimentaron un episodio de delirio, en comparación con los pacientes que no lo hicieron, informaron síntomas de depresión, ansiedad y fatiga significativamente peores a los 30 días y capacidades neurocognitivas deterioradas a los 80 días¹⁶¹. Por lo tanto, el uso de fármacos para su control está justificado, a pesar del riesgo de interacciones.

Tanto metoclopramida como los antipsicóticos pueden provocar reacciones extrapiramidales y síndrome neuroléptico maligno, por lo que su combinación puede potenciar dicho efecto y debe evitarse. Si es necesario el uso concomitante de estos fármacos, se recomienda monitorizar signos y síntomas de reacciones extrapiramidales, como acatisia, parkinsonismo y distonía aguda. Aplican los comentarios realizados en el apartado previo: el uso de metoclopramida se limita a casos de emesis refractarios a ondansetrón y se asocia con dexclorfeniramina.

En caso de utilizar ciclofosfamida post-TPH, como profilaxis de EICR, es conveniente aplicar una profilaxis antiemética correcta (con anti HT3 asociado a inhibidor de NK1), que minimice la necesidad de metoclopramida de rescate.

5.6.3. Interacciones que aumentan el riesgo de síndrome serotoninérgico

El síndrome serotoninérgico se caracteriza por cambios en el estado mental, hiperactividad autónoma y anormalidades neuromusculares, que pueden tener un desenlace mortal. Muchos fármacos se relacionan con este síndrome y su asociación puede aumentar el riesgo²⁴.

Linezolid – amitriptilina

La combinación de linezolid con amitriptilina (1 caso) considerada como contraindicada por Micromedex® y nivel de riesgo X por Lexicomp®.

Linezolid es un antibiótico que pertenece a la clase de las oxazolidinonas, con actividad frente a bacterias gram-positivas, con indicación para la neumonía e infección de piel y partes blandas. Es un compuesto totalmente sintético, inicialmente diseñado como un antidepresivo reversible de clase inhibidor de la MAO. Amitriptilina es un ADTC de amina terciaria, que son inhibidores más potentes de la recaptación de serotonina que los de amina secundaria, y por lo tanto, más propensos a producir este síndrome¹⁶². Además, tiene marcadas propiedades anticolinérgicas, sedantes y analgésicas. Evita la recaptación y, por lo tanto, la inactivación de la noradrenalina y la serotonina en las terminaciones nerviosas. La prevención de la recaptación de estos

neurotransmisores de las monoaminas potencia su acción en el cerebro, lo que parece asociarse a la actividad antidepresiva¹⁶³.

En una revisión post-comercialización se identificaron 29 pacientes que experimentaron síndrome serotoninérgico asociado al tratamiento con linezolid. Los ISRS fueron los fármacos asociados con mayor frecuencia a linezolid en esta serie, seguidos de ADTC y los antidepresivos atípicos. En tres casos los pacientes habían recibido amitriptilina asociada al linezolid, sola (n=1), o en combinación con metoclopramida (n=1) o paroxetina y trazodona (n=1). Los síntomas de la toxicidad incluyeron temblor, fiebre, convulsiones, clonus, sudoración, agitación, acatisia, espasmos y rigidez muscular¹⁶⁴.

La interacción entre linezolid y amitriptilina no se produce a nivel de metabolismo, ya que la amitriptilina se metaboliza a través del CYP450 y el metabolismo de linezolid es independiente de éste. El mecanismo por el que interaccionan no es bien conocido, aunque parece estar relacionado con las monoaminas, y se han notificado pocos casos sobre esta interacción¹⁶⁵.

Estos resultados inciden en la necesidad de priorizar vancomicina frente a linezolid, siempre que esté clínicamente indicado. La vancomicina es un antibiótico de la clase de los glucopéptidos, también activo frente a bacterias gram-positivas, y que no interacciona con amitriptilina según ambas bases de datos. En presencia de cepas resistentes a vancomicina, una alternativa a considerar sería daptomicina, que tampoco interacciona con amitriptilina.

Si es necesario utilizar linezolid, se recomienda monitorizar si aparecen síntomas como hipertermia, hiperreflexia, mioclonus o cambios en el estado mental.

Linezolid – fentanilo

La combinación de linezolid con fentanilo (1 caso) fue clasificada de nivel de riesgo X por Lexicomp® y grave por Micromedex® en el momento de realizar el análisis. Sin embargo, como en otra situación anterior, al tratarse de una base de datos dinámica, la clasificación se ha modificado a nivel de riesgo D en el momento de discutir este aspecto (abril 2020) debido a las evidencias disponibles.

El fentanilo es un analgésico opioide sintético, que pertenece a la subcategoría de fenilpiperidina de las sustancias opioides, al igual que la metadona, la petidina (meperidina), el tramadol, propoxifeno y dextrometorfano. Éstos tienen propiedades como inhibidores de la recaptación de la serotonina y, por lo tanto, una mayor posibilidad de desarrollo del síndrome serotoninérgico.

Fentanilo se ha asociado con síndrome serotoninérgico cuando se administra con otros fármacos serotoninérgicos, como los IMAO y el linezolid, debido al efecto aditivo de la administración concomitante^{165,166}.

Como ya se ha comentado, se recomienda priorizar vancomicina frente a linezolid, siempre que esté clínicamente indicado y cuando el paciente esté en tratamiento concomitante con fármacos que pueden aumentar el riesgo de síndrome serotoninérgico. En presencia de cepas resistentes a vancomicina, la daptomicina sería una alternativa a considerar ya que, al igual que vancomicina, tampoco interacciona con fentanilo.

Ondansetrón – opioides (morfina, codeína, fentanilo)

La combinación de ondansetrón con morfina, codeína y fentanilo es considerada como grave por Micromedex®, mientras que para Lexicomp® es de nivel de riesgo C con fentanilo y no la contempla con morfina y codeína. La combinación con morfina se ha registrado en 66 ocasiones, mientras que con codeína en 40 y con fentanilo en 22.

Ondansetrón por sí solo puede precipitar síndrome serotoninérgico al impedir la recaptación en la neurona presináptica¹⁶⁷. El uso concomitante de opioides y agentes serotoninérgicos puede dar lugar a un incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico. Concretamente, fentanilo, debido a sus propiedades como inhibidor de la recaptación de la serotonina, tiene una elevada posibilidad de desarrollo del síndrome serotoninérgico¹⁶⁵.

Tanto ondansetrón como fentanilo se metabolizan mayoritariamente por la isoenzima CYP3A4, por lo que podrían, además, competir a este nivel y aumentar las concentraciones.

En el caso de la codeína, la combinación con ondansetrón no fue puntual, sino que osciló entre 2-12 días y fue pauta en casos de dolor o diarrea, en muchos casos en pacientes que ya llevaban morfina. En estos casos se podría limitar en lo posible la asociación de opioides, utilizando preferiblemente morfina como opioide de elección. En caso de la diarrea, se podría valorar utilizar loperamida, ya que presenta menor riesgo de interacción con ondansetrón según ambas bases de datos.

Debido a que las alternativas tanto a los opioides como a los agentes serotoninérgicos no mejoran la seguridad, según muestran sus combinaciones en ambas bases de datos, se recomendaría evitar, en la medida de lo posible, la utilización simultánea de ambos. Además, se recomienda monitorizar los posibles síntomas de síndrome serotoninérgico.

Ondansetrón – mirtazapina

La combinación de ondansetrón con mirtazapina, registrada en 13 pacientes, es considerada grave según Micromedex® y de nivel de riesgo C según Lexicomp®.

Mirtazapina es un antidepresivo antagonista central alfa2 presináptico, que aumenta la neurotransmisión noradrenérgica y serotoninérgica a nivel central. Además, la mirtazapina tiene acción de bloqueo 5-HT2 y 5-HT3 que puede hacerla útil como coanalgésico y antiemético.

Otros fármacos antidepresivos que mejoran el perfil de otras IF, como la paroxetina o la duloxetina, presentan, sin embargo, el mismo riesgo en cuanto a este efecto. Se recomienda monitorizar los posibles síntomas de síndrome serotoninérgico.

5.6.4. Interacciones que aumentan el riesgo de sangrado, agranulocitosis o pancitopenia**Metamizol – enoxaparina**

La combinación de metamizol con enoxaparina se ha registrado en 24 casos. Está categorizada como grave por Micromedex® y de nivel de riesgo D por Lexicomp®, en ambas se indica que el uso concomitante aumenta el riesgo de sangrado.

Metamizol es una pirazolona analgésica ampliamente usada en España. Enoxaparina es una heparina de bajo peso molecular en la que se han disociado las actividades antitrombótica y anticoagulante de la heparina estándar.

Tanto Micromedex® como Lexicomp® categorizan al metamizol como AINE y reflejan esta interacción de forma genérica para todo el grupo. Sin embargo, existe controversia en cuanto a la clasificación del metamizol dentro de esta categoría, y otros autores consideran esta pirazolona como un analgésico no opioide, fuera de la categoría de los AINE^{168,169}. No obstante, también se ha asociado con cierto incremento del riesgo de sangrado gastrointestinal¹⁷⁰, si bien inferior a otros antiinflamatorios. Los pacientes durante esta fase de tratamiento suelen llevar asociada de forma sistemática un IBP que reduciría este riesgo.

Metamizol – ketorolaco

La combinación de metamizol con ketorolaco (3 casos) es categorizada como contraindicada por Micromedex® y de nivel de riesgo X por Lexicomp®.

Como ya se ha mencionado, las dos bases de datos categorizan al metamizol como AINE, describiendo el resultado de su interacción como aumento de los efectos adversos gastrointestinales (úlceras pépticas, sangrado gastrointestinal y/o perforación). Aunque estos efectos son más característicos de los AINE “típicos” que de metamizol, también este se ha asociado con cierto incremento en el riesgo de sangrado, por lo que se debería evitar la asociación de un AINE y metamizol, de igual forma que la de dos AINE. Según la escala analgésica de la OMS, se debería avanzar un escalón con la asociación de un opiáceo débil y no asociar dos AINE¹⁷¹.

Metamizol – inmunosupresores (tacrólimus, ciclofosfamida, metotrexato)

La combinación de metamizol con tacrólimus (13 casos), con ciclofosfamida (9 casos) y con metotrexato (1 caso) es categorizada como nivel de riesgo X por Lexicomp®, mientras que para Micromedex® son graves las interacciones de metamizol con tacrólimus y metotrexato, pero la de ciclofosfamida no la recoge.

La utilización de metamizol se asocia con la aparición de agranulocitosis que, aunque es poco frecuente (<1 caso de cada 10.000), puede ser muy grave y comprometer la vida del paciente. Este riesgo no depende de la dosis, se relaciona aparentemente con un mecanismo inmunológico y puede aparecer en cualquier momento del tratamiento¹⁷².

En octubre de 2018 la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) emitía una nota informativa debido a la notificación de casos de agranulocitosis en pacientes de origen británico. En dicha nota se recomienda utilizar metamizol solo para tratamientos de corta duración, a las dosis mínimas eficaces. Se indica que si el periodo de tratamiento se alarga, se deben realizar controles hematológicos periódicos, incluyendo fórmula leucocitaria¹⁷³.

Tanto tacrólimus como ciclofosfamida y metotrexato comparten con metamizol la capacidad de producir agranulocitosis y pancitopenia, aunque también de manera poco frecuente³⁴⁻³⁶, por lo que su administración conjunta potencia el riesgo de aparición del efecto adverso.

Se recomienda sustituir metamizol por otro analgésico que no presente este riesgo, o que si lo presenta sea menor. Como alternativa más segura se recomienda paracetamol, ya que no

interacciona con ninguno de los fármacos nombrados. También podría considerarse como alternativa los opioides débiles, como tramadol o codeína, que no interactúan con tacrólimus, ciclofosfamida ni metotrexato, pero tendrían como inconveniente el efecto depresor del SNC, que se podría potenciar al asociarlo con otros fármacos depresores, muy utilizados en este tipo de pacientes.

Enoxaparina – defibrotide

La combinación de enoxaparina con defibrotide (2 casos) es categorizada como contraindicada por Micromedex® y de nivel de riesgo D para Lexicomp®.

El síndrome de obstrucción sinusoidal hepática, anteriormente denominado enfermedad venooclusiva hepática, es una de las complicaciones potenciales del TPH. Representa una fracción significativa de la mortalidad relacionada con el trasplante y, en su forma grave, casi siempre es mortal. Se caracteriza por hepatomegalia, dolor en el cuadrante superior derecho, ictericia y ascitis. La profilaxis de este síndrome se suele realizar con ácido ursodesoxicólico o heparinas; en cambio, el tratamiento se limita a defibrotide, la colocación de un stent portosistémico intrahepático transyugular o trasplante hepático¹⁷⁷.

Tanto enoxaparina, por sus propiedades anticoagulantes, como defibrotide pueden aumentar el riesgo de sangrado. Actualmente no hay experiencia publicada en pacientes sobre el tratamiento concomitante con heparinas de bajo peso molecular (HBPM); sin embargo, si se emplean, se deben tomar precauciones controlando estrechamente los parámetros de coagulación¹⁷⁸.

Enoxaparina – pentosano polisulfato sódico

La combinación de enoxaparina con pentosano polisulfato sódico (17 pacientes) es considerada grave por Micromedex® y de nivel de riesgo C por Lexicomp®.

El pentosano polisulfato sódico es un heparinoide de bajo peso molecular cuya actividad anticoagulante por administración cutánea no tiene relevancia por la escasa absorción sistémica¹⁷⁹.

En este escenario se ha utilizado vía tópica para el tratamiento local sintomático de inflamación, dolor, picor y escozor, por lo que la relevancia de esta IF es menor.

5.6.5. Interacciones que aumentan el riesgo de depresión del SNC

Opioides

La terapia con opioides es la piedra angular del tratamiento del dolor moderado a intenso en pacientes sometidos a TPH, generalmente originado por la mucositis producida por el acondicionamiento. Son múltiples los fármacos que incrementan el riesgo de depresión del SNC, asociado a su uso, que puede manifestarse como: cefalea, disartria, confusión, mareo, sequedad en la boca, hipotensión, depresión respiratoria, hipoxia, etc. En la mayoría de los casos las asociaciones están plenamente justificadas por la situación clínica de los pacientes, sin que existan alternativas más seguras; la recomendación general, en todos los casos, será la vigilancia

del paciente y la monitorización de los síntomas de depresión respiratoria y del SNC, así como utilizar la menor dosis eficaz y la menor duración posible del tratamiento¹⁸⁰.

Opioides – benzodiazepinas

La combinación de morfina (52 casos) ó codeína (37 casos) con lorazepam, es considerada como grave por Micromedex® y de nivel de riesgo D por Lexicomp®. La combinación de fentanilo con lorazepam (19 casos) y la de morfina con diazepam (10 casos) son consideradas de nivel de riesgo D por Lexicomp® pero no las recoge Micromedex®.

La asociación de un mórfico con una benzodiazepina de acción corta, como lorazepam, tiene efectos beneficiosos como ansiolítico, siendo su uso muy frecuente en este tipo de pacientes, aunque algunos se benefician más de las de acción larga, como diazepam¹⁸¹.

Opioides – metoclopramida

La combinación de morfina (45 casos), codeína (26 casos) y fentanilo (18 casos) con metoclopramida, es considerada como grave por Micromedex® y de nivel de riesgo C por Lexicomp®.

Opioides – dexclorfeniramina

El prurito puede ser un efecto colateral de la administración de opioides sistémicos de forma continuada¹⁸². También pueden asociarse con emesis, principalmente al inicio del tratamiento.

Dexclorfeniramina es un antagonista del receptor H1 de histamina (antihistamínico de 1ª generación), que se utiliza para combatir el prurito o urticaria. También se usa en condiciones diferentes a las establecidas en ficha técnica como premedicación para la infusión de hemoderivados y también es habitual en este escenario su asociación con metoclopramida, para prevenir efectos extrapiramidales.

La combinación de morfina (63 casos), codeína (35 casos) y fentanilo (20 casos) con dexclorfeniramina, es considerada de nivel de riesgo D por Lexicomp®, mientras que no es contemplada por Micromedex®.

Los antihistamínicos de 1ª generación suelen producir somnolencia, por lo que su asociación con opioides puede potenciar la depresión del SNC. Por lo que se recomienda cambiar a un antihistamínico de 2ª generación o posterior, en caso de prurito o urticaria. El uso como profilaxis de reacciones extrapiramidales no cuenta con un soporte bibliográfico que permita realizar recomendaciones.

Codeína – morfina

La combinación de codeína y morfina (17 casos), es considerada de nivel de riesgo D por Lexicomp® y grave según Micromedex®.

Como se ha comentado anteriormente, en los casos que codeína se use como antidiarréico se podría valorar su sustitución por loperamida; mientras que en los casos que se utilice como analgésico se podría considerar la morfina como opioide de elección y limitar en lo posible la asociación de opioides, más allá de las dosis de rescate en caso de analgesia insuficiente.

Opioides – clorpromazina

La combinación de morfina (19 casos) y codeína (9 casos) con clorpromazina, es considerada de nivel de riesgo D por Lexicomp® y grave por Micromedex®.

La clorpromazina, como se ha mencionado anteriormente, bloquea los receptores dopaminérgicos en el cerebro, entre otros, lo que da lugar a unos efectos depresores del SNC, que unido a la depresión del mismo que ejercen los opioides, potencia dicho efecto.

Morfina – mirtazapina

La combinación de morfina con mirtazapina, registrada en 9 casos, es considerada como grave por Micromedex® y de nivel de riesgo D por Lexicomp®.

Mirtazapina, como se ha comentado anteriormente, es un antidepresivo que puede actuar como coanalgésico y antiemético. Además, también parece bloquear el receptor H1 en el SNC, lo que potencia la acción depresora del SNC de la morfina¹⁶⁰.

Mirtazapina podría ser sustituida por otro antidepresivo como duloxetina o venlafaxina, que según Lexicomp® reduce el riesgo de IF, aunque Micromedex® señala su interacción con morfina y codeína como grave debido al riesgo de síndrome serotoninérgico. También paroxetina podría ser una opción más segura según Lexicomp® (además de reducir el riesgo de prolongación QT).

Metoclopramida – benzodiazepinas

La combinación de metoclopramida con lorazepam (registrada en 83 casos) y diazepam (11 casos), es considerada como grave por Micromedex®, mientras que Lexicomp® no refleja que se produzca dicha interacción.

El uso concomitante de metoclopramida y un depresor del SNC (p. ej., sedantes, hipnóticos, opiáceos y ansiolíticos) puede aumentar el riesgo de depresión del SNC y debe evitarse. Si es necesaria la administración conjunta, se deben controlar los efectos adversos.

Lorazepam se encuentra incluido en el protocolo de TPH como tratamiento de soporte. Debido a que todas las benzodiazepinas causan similar efecto depresor sobre el SNC, se recomienda vigilar al paciente y monitorizar los síntomas de depresión del SNC. La metoclopramida, por su parte, se utiliza como tratamiento antiemético de rescate, cuando falla ondansetrón, que sería la opción más segura, al no interaccionar con lorazepam.

Escopolamina butilbromuro – lorazepam

La combinación de escopolamina butilbromuro y lorazepam (10 casos) es considerada grave por Micromedex® y de nivel de riesgo C por Lexicomp®. El uso concomitante puede dar lugar a un incremento del riesgo de somnolencia, mareo y desorientación.

La escopolamina butilbromuro ejerce una acción espasmolítica sobre el músculo liso de los tractos gastrointestinal, biliar y genito-urinario. En este escenario se ha usado para combatir el dolor abdominal de tipo cólico y los espasmos.

La administración concomitante requiere de la monitorización de los efectos adversos nombrados sobre el SNC.

5.6.6. Interacciones que potencian el efecto hipertensivo

Linezolid – metoclopramida

La combinación de linezolid con metoclopramida (1 caso) es considerada de nivel de riesgo X por Lexicomp® y grave por Micromedex®.

Linezolid, como inhibidor no selectivo de la MAO, favorece la acumulación en el organismo de aminas vasopresoras exógenas pudiendo dar lugar a crisis hipertensivas.

Metoclopramida puede producir aumento de la presión arterial, por lo que no se debería utilizar concomitantemente con linezolid¹⁵⁸. Se recomienda sustituir linezolid por otro antibiótico que cubra el mismo espectro, como vancomicina, ya que ésta no interacciona con metoclopramida según ambas bases de datos.

Linezolid – dopamina

La combinación de linezolid con dopamina (1 caso) es considerada de nivel de riesgo D por Lexicomp® y contraindicada por Micromedex®.

El uso concomitante de linezolid y agentes dopaminérgicos, que comparten propiedades hipertensivas, puede aumentar el riesgo de que se produzca este efecto¹⁸³. En cambio, vancomicina no interacciona con dopamina según ambas bases de datos, por lo que se recomendaría la sustitución de linezolid por ésta si se va a requerir el uso de dopamina. Daptomicina tampoco presenta interacción con dopamina.

5.6.7. Interacciones que potencian el efecto hipotensivo

Doxazosina – silodosina y tamsulosina

La combinación de doxazosina con silodosina (1 caso) y con tamsulosina (1 caso) es considerada de nivel de riesgo X por Lexicomp®, pero no aparece reflejada en Micromedex®.

Los dos pacientes tratados con doxazosina tenían hipertensión arterial como comorbilidad, pero no aparece reflejada la hiperplasia prostática benigna.

Doxazosina, tamsulosina y silodosina son antagonistas de los receptores adrenérgicos alfa-1. Doxazosina está indicado como antihipertensivo y para el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna. En cambio, tamsulosina y silodosina solamente para la hiperplasia prostática benigna.

Se trataría de una duplicidad terapéutica, por lo que se debería suspender uno de los fármacos. Debido a que los pacientes son hipertensos, podrían mantener la doxazosina como tratamiento de ambas comorbilidades, o bien se podría sustituir doxazosina por otro antihipertensivo, con diferente mecanismo de acción.

5.6.8. Interacciones que pueden potenciar el riesgo de nefrotoxicidad

Foscarnet – tacrólimus, aciclovir

La combinación de foscarnet con tacrólimus (1 caso) y con aciclovir (1 caso) es considerada de nivel de riesgo X por Lexicomp® y grave por Micromedex®.

La infección por citomegalovirus es una de las complicaciones en pacientes sometidos a TPH asociada a una morbilidad y mortalidad significativas. Los tratamientos de primera línea son ganciclovir y foscarnet, mientras que cidofovir sería una opción de 2ª o 3ª línea¹⁸⁴.

Ganciclovir se considera una opción más segura en cuanto a esta reacción adversa, aunque se asocia a mayor toxicidad hematológica, en particular, leucopenia^{185,186}.

Otros fármacos que se encuentran en investigación, como maribavir, letermovir y brincidofovir, cuentan con el beneficio de no tener propiedades mielosupresoras o efectos tóxicos renales¹⁸⁷.

En un estudio se evaluó retrospectivamente la función renal de 56 pacientes tratados con foscarnet. Se produjo un aumento en la creatinina sérica mayor del 25% en 37 de los 56 casos (66%). Un paciente desarrolló insuficiencia renal aguda secundaria a la administración de foscarnet que dio lugar a una extensa necrosis tubular¹⁸⁸.

Tanto foscarnet como tacrólimus y aciclovir, pueden producir disfunción renal, por lo que se debe evitar su asociación^{175,189}. Se recomienda utilizar preferentemente ganciclovir, ya que no interacciona de forma significativa con tacrólimus ni aciclovir según ambas bases de datos. El uso de ciclosporina A no reduce el riesgo de esta IF.

Además, se recomienda evitar el uso simultáneo de otros fármacos nefrotóxicos, como AINE, aminoglucósidos, etc.

Metamizol – furosemida

La combinación de metamizol con furosemida, registrada en 26 casos, es considerada de nivel de riesgo D por Lexicomp® y grave por Micromedex®.

El metamizol a dosis supra-terapéuticas puede dar lugar a una inhibición de la síntesis de prostaglandinas renales lo que puede causar fracaso renal¹⁷². En un estudio retrospectivo en el que participaron 500 pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) propensos a insuficiencia renal aguda (IRA) se concluyó que el uso de este fármaco se asoció con un aumento de la incidencia de IRA de una manera dosis-dependiente con un aumento de 1,6 veces en la incidencia de IRA con cada gramo adicional de metamizol intravenoso por día¹⁹⁰.

Se podría sustituir metamizol por paracetamol, ya que éste no interacciona con los diuréticos del asa según ambas bases de datos. Indapamida y clortalidona presentan el mismo riesgo de interacción con metamizol según Micromedex®. En cambio, según Lexicomp® se reduce a nivel de riesgo C, pudiendo considerarse alternativas más seguras en caso de hipertensión o retención de fluidos, si bien solo están disponibles por vía oral.

Amikacina – furosemida

La combinación de amikacina y furosemida, detectada en 16 pacientes, es considerada grave por Micromedex® y de nivel de riesgo C por Lexicomp®.

Amikacina es un antibiótico del grupo de los aminoglucósidos con actividad frente a bacterias gram-negativas como *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp. y *Pseudomonas aeruginosa*.

El diurético incrementa el riesgo de toxicidad por amikacina mediante la alteración de sus concentraciones plasmáticas y tisulares.

El resto de aminoglucósidos no mejoran el perfil de interacciones. En cambio, clortalidona podría ser una alternativa más segura a furosemida, aunque tiene el inconveniente nombrado en el apartado anterior. En cualquier caso, se recomienda realizar monitorización farmacocinética en pacientes en tratamiento con aminoglucósidos.

Amikacina – vancomicina

La combinación de amikacina y vancomicina (11 casos) es considerada grave según Micromedex® y de nivel de riesgo C según Lexicomp®. Sin embargo, su uso combinado, junto con cefalosporinas, podría justificarse en el contexto del trasplante cuando existen fiebre o infecciones sin documentación microbiológica, utilizándose de forma empírica en presencia de determinados factores de riesgo que aconsejan la cobertura de cocos gram-positivos. Por otra parte, para cubrir enterococos resistentes a vancomicina la daptomicina es una opción ya que no interacciona con amikacina según ambas bases de datos.

5.6.9. Otras interacciones que pueden aumentar o disminuir las concentraciones séricas del fármaco concomitante**Omeprazol – tacrólimus**

La combinación de omeprazol con tacrólimus, registrada en 31 casos, es considerada de nivel de riesgo D por Lexicomp® y grave por Micromedex®.

El omeprazol es un IBP que se metaboliza, al igual que tacrólimus, mediante el citocromo P450¹⁹¹. El uso simultáneo puede aumentar las concentraciones séricas de tacrólimus.

Existen varios casos clínicos publicados que destacan la importancia de la IF entre los IBP y tacrólimus^{192,193}. Sin embargo, en un estudio se evaluaron las interacciones entre omeprazol y tacrólimus en 51 pacientes trasplantados renales en los que se administraron dichos fármacos concomitantemente y posteriormente se suspendió omeprazol cuando se consideró que era innecesario. Desde la suspensión de omeprazol, las dosis y los niveles de tacrólimus continuaron con una disminución lenta, progresiva y sin ningún cambio relevante en los pacientes cuando estaban en tratamiento con omeprazol y sin él, por lo que concluyeron que la interacción omeprazol-tacrólimus no es clínicamente relevante¹⁹⁴.

La alternativa disponible podría ser sustituir tacrólimus por ciclosporina, ya que se reduce el riesgo de IF según ambas bases de datos.

De mantenerse el tacrólimus, debería realizarse una monitorización más estrecha de los niveles de éste en caso de iniciar o suspender el tratamiento concomitante con omeprazol.

Omeprazol – micofenolato de mofetilo

La combinación de omeprazol y micofenolato de mofetilo (MMF), registrada en 26 casos, es considerada grave por Micromedex®, mientras que Lexicomp® le otorga un nivel de riesgo C.

El ácido micofenólico (AMF) suprime la proliferación de linfocitos a través de la inhibición de la inosina monofosfato deshidrogenasa (IMPDH). Han sido aprobadas dos formulaciones: MMF y micofenolato de sodio con recubrimiento entérico.

El uso concomitante de MMF con un IBP puede disminuir la exposición al metabolito activo (AMF), lo que conduce a una disminución de la eficacia del MMF.

En dos estudios farmacocinéticos cruzados con 12 sujetos sanos, entre los que se dejó una semana de lavado, la administración de omeprazol a dosis de 20 mg cada 12 horas con MMF 1g en dosis única diaria redujo a la mitad la $C_{máx}$ del AMF y el AUC en un 20%, en comparación con MMF en monoterapia. La exposición a AMF tras la administración de micofenolato sódico 720 mg en comprimidos gastrorresistentes no se vio afectada por la administración conjunta de omeprazol¹⁹⁵.

En un estudio la administración conjunta de pantoprazol (40 mg) con MMF (1000 mg c/12h) y tacrólimus (dosis ajustada a niveles terapéuticos 5 a 14 ng/ml) redujo las concentraciones de AMF en 22 receptores de trasplante de corazón; produjo una disminución significativa en las concentraciones de AMF a los 30 minutos y 1 hora, pero no a las 2 horas; y también redujo significativamente el AUC del ácido y aumentó el tiempo para alcanzar la $C_{máx}$ ³⁴. Sin embargo, no modificó significativamente los niveles de tacrólimus.

En otro estudio en sujetos que recibían MMF de 1 a 2 gramos al día por enfermedades autoinmunes (23 recibieron pantoprazol concomitantemente a dosis de 40 mg/día y 13 no recibieron IBP), también demostró que la administración conjunta de pantoprazol con MMF disminuyó significativamente las concentraciones séricas medias del metabolito activo (AMF), a los 30 y 60 minutos después de la dosis, en comparación con los sujetos que no recibieron pantoprazol. En el grupo de pantoprazol, 5 pacientes experimentaron un empeoramiento de la enfermedad en comparación con 1 paciente en el grupo sin IBP¹⁹⁶.

En cambio, en un estudio aleatorizado cruzado de pacientes de trasplante renal estable (n=20), no hubo diferencias significativas en la exposición al ácido micofenólico cuando se administró micofenolato mofetilo o micofenolato sódico con recubrimiento entérico con o sin pantoprazol¹⁹⁷.

Debido a que no hay datos concluyentes sobre esta interacción, se podría recomendar sustituir MMF por micofenolato de sodio con recubrimiento entérico (según Lexicomp® no interacciona con éste) o mantener MMF, monitorizando niveles para alcanzar efectos inmunosupresores.

Metoclopramida – tacrólimus

La combinación de metoclopramida con tacrólimus, registrada en 28 casos, es considerada grave por Micromedex® y de nivel de riesgo C por Lexicomp®.

La metoclopramida mejora la respuesta a la acetilcolina del tejido del tracto gastrointestinal superior causando una motilidad mejorada y un vaciado gástrico acelerado, sin estimular las

secreciones gástricas, biliares o pancreáticas; también aumenta el tono del esfínter esofágico inferior¹⁵⁸. La interacción podría deberse a una mayor absorción de tacrólimus debido al incremento de la motilidad gastrointestinal causada por metoclopramida.

En un caso clínico, un varón de 47 años receptor de trasplante pulmonar en tratamiento con tacrólimus 3 mg/12h (niveles séricos entre 7-8 ng/ml), inició tratamiento con metoclopramida (10 mg c/8 horas). Después de 2 días, su nivel de tacrólimus aumentó a 36,4 ng/ml y no hubo otras complicaciones médicas ni medicamentos que pudieran interactuar. Se suspendió la metoclopramida y se redujo la dosis de tacrólimus, y las concentraciones séricas de tacrólimus volvieron a estar en rango terapéutico⁶⁷.

En otro caso clínico publicado, una paciente de 52 años, a pesar de llegar a tomar dosis de 28 mg de tacrólimus 2 veces al día, no conseguía niveles terapéuticos del inmunosupresor. Debido a la necesidad de controlar unas náuseas y vómitos, inició tratamiento con metoclopramida, la cual provocó concentraciones de tacrólimus tan elevadas que le provocaron toxicidad renal¹⁹⁹.

Si se usan metoclopramida y tacrólimus al mismo tiempo, se deben monitorizar los niveles de tacrólimus y realizar los ajustes de dosis según corresponda para evitar los efectos adversos de tacrólimus (nefrotoxicidad, hiperglucemia, hiperpotasemia).

Metoclopramida – insulina regular

La combinación de metoclopramida con insulina regular, registrada en 21 casos, es considerada grave por Micromedex®, mientras que Lexicomp® no la contempla.

El uso concomitante de metoclopramida con insulina puede provocar un aumento de la motilidad gastrointestinal por metoclopramida y posterior aumento de la entrega de nutrientes al intestino con un aumento de la glucosa en sangre.

El uso concomitante de ambos fármacos requiere una monitorización estrecha de los niveles de glucemia.

Dexametasona – codeína/fentanilo

La combinación de dexametasona con codeína (25 casos) y fentanilo (15 casos) es considerada grave por Micromedex®, mientras que Lexicomp® no la contempla.

Los corticoides son inductores del CYP3A4, mientras que codeína y fentanilo son sustrato de este enzima; por lo que su uso concomitante puede reducir sus niveles, lo que puede desencadenar disminución de su eficacia y signos de síndrome de abstinencia a opioides.

La utilización de morfina como opioide resulta una opción más segura que codeína o fentanilo, ya que no interactúa con dexametasona. Se debe vigilar a los pacientes por si aparecen estos síntomas y si se va a suspender el corticoide, reducir la dosis del opioide y monitorizar signos de depresión respiratoria o sedación.

Fluconazol – codeína/fentanilo

Las combinaciones de fluconazol con codeína (registrada en 40 casos) y con fentanilo (20 casos), son consideradas graves por Micromedex®, mientras que Lexicomp® clasifica la combinación con codeína de nivel de riesgo C y con fentanilo de nivel de riesgo D.

La administración concomitante de fentanilo (sustrato del CYP3A4) y fluconazol (inhibidor del CYP3A4), puede dar lugar a un aumento de la exposición al fentanilo y aumentar sus efectos adversos.

En un estudio abierto, aleatorizado y cruzado, en el que participaron 12 pacientes, se observó que la administración conjunta de fluconazol y una dosis única de fentanilo disminuyó el aclaramiento plasmático de fentanilo en un 16%; este cambio parece deberse a la inhibición de la N-dealquilación mediada por CYP3A4 de fentanilo a norfentanilo²⁰⁰.

Un caso clínico publicado informó que un hombre de 46 años recibió fentanilo transdérmico (150 mcg/h) murió después del tratamiento concomitante durante 3 días con fluconazol (50 mg/día). Las concentraciones en sangre de ambos fármacos estaban en niveles tóxicos, por lo que se concluyó que las causas de la muerte fueron depresión respiratoria y la insuficiencia circulatoria por intoxicación con fentanilo²⁰¹.

Codeína se metaboliza vía hepática mediante UGT2B7 y UGT2B4 a codeína-6- glucurónido, vía CYP2D6 a morfina (activa) y vía CYP3A4 a norcodeína²⁰².

Un estudio in vitro mostró que fluconazol y ketoconazol inhiben la glucuronización de la codeína catalizada por UGT2B4 y UGT2B7 de forma similar, por lo que su interacción puede potenciar la intensidad y duración de la analgesia de codeína²⁰³.

La sustitución de fluconazol por micafungina, mejoraría el perfil de seguridad, ya que ésta no interacciona con codeína ni con fentanilo. Sin embargo, hay que tener en cuenta lo indicado previamente en torno a esta sustitución. Además, la utilización de morfina como opioide resulta una opción más segura que codeína o fentanilo, ya que no interacciona con fluconazol según ambas bases de datos. Si es necesario el uso combinado de fluconazol y fentanilo o codeína, se recomienda vigilar estrechamente a los pacientes para detectar depresión respiratoria y sedación, y considerar la reducción de la dosis de estos opioides, al iniciar fluconazol, hasta que se hayan observado efectos estables del fármaco. Si se suspende fluconazol se debe vigilar al paciente en busca de signos de abstinencia de opioides y considerar aumentar la dosis de éstos hasta que se hayan observado efectos estables del medicamento.

Fluconazol – atorvastatina

La combinación de fluconazol con atorvastatina, registrada en 20 casos, es considerada grave por Micromedex® y de nivel de riesgo C por Lexicomp®.

Los antifúngicos azólicos inhiben el metabolismo de las estatinas mediado por el CYP3A4 (atorvastatina y simvastatina) o por el CYP2D9 (fluvastatina), con lo que se incrementan sus concentraciones plasmáticas, y puede aumentar el riesgo de miopatía o rabdomiólisis.

En un caso clínico se informa de una mujer de 70 años, en tratamiento con atorvastatina a dosis de 20 mg/día, que desarrolló dolor muscular y debilidad después de una semana de tratamiento

con fluconazol por *Candida tropicalis*. Los valores de laboratorio significativamente elevados fueron los siguientes: fosfato 6,4 mg/dL, BUN 143 mg/dL, SCr 4,57 mg/dL, creatina quinasa 2948 U/L, AST 421 U/L, ALT 559 U/L, LDH 619 U/L, mioglobina sérica 25350 ng/ml y mioglobina urinaria 1522 ng/ml. Se suspendió la atorvastatina y los niveles volvieron a la normalidad a los dos meses²⁰⁴.

La posible sustitución de fluconazol por micafungina, con las limitaciones ya comentadas, reduciría este riesgo, ya que no interacciona con las estatinas. Si es necesario el uso concomitante de fluconazol y atorvastatina, se debe usar la dosis más baja de atorvastatina necesaria y monitorizar a los pacientes para detectar signos o síntomas de dolor muscular, sensibilidad y debilidad, particularmente durante los primeros meses de tratamiento o durante los períodos de titulación de cualquiera de los medicamentos. Se debe considerar realizar controles periódicos de niveles de creatina fosfoquinasa. Otra opción es la suspensión temporal de la estatina (cuyo beneficio demostrado es a largo plazo), durante la fase del TPH en la que se precisa el uso de azoles. Si bien existen actualmente estudios que apuntan a un posible efecto beneficioso de las estatinas, en diversos escenarios oncológicos, por su acción antiinflamatoria y cardioprotectora, el beneficio aún no está bien establecido²⁰⁵.

Fluconazol – fosaprepitant

La combinación de fluconazol con fosaprepitant, registrada en 5 casos, es considerada de nivel de riesgo X por Lexicomp® y grave por Micromedex®. El uso concomitante de estos dos fármacos puede dar lugar a un aumento de los niveles séricos de aprepitant y mayor riesgo de toxicidad e interacción con otros fármacos.

Fosaprepitant es el profármaco de aprepitant que, cuando se administra por vía intravenosa, se convierte rápidamente en éste. Se trata de un antagonista selectivo de alta afinidad por los receptores de la sustancia P neurocinina 1 (NK1) humana y está indicado en la prevención de las náuseas y vómitos asociados a quimioterapia moderada o altamente emetógena²⁰⁶.

Fosaprepitant se ha utilizado como profilaxis antiemética en algunos pacientes que reciben ciclofosfamida post-TPH, como profilaxis de EICR.

Al igual que los apartados anteriores, la sustitución de fluconazol por micafungina sería una opción más segura debido a que ésta no interacciona con fosaprepitant según ambas bases de datos.

Fluconazol – diazepam

La combinación de fluconazol con diazepam (11 casos) fue considerada de nivel de riesgo D por Lexicomp® en el momento de realizar el análisis, mientras que Micromedex® no la contempla en ningún momento. Sin embargo, a la hora de discutir este aspecto (septiembre 2020), Lexicomp® la clasifica como de nivel de riesgo C.

Metotrexato – furosemida

La combinación de metotrexato con furosemida, registrada en 9 casos, fue considerada de nivel de riesgo D por Lexicomp® en el momento de realizar el análisis, mientras que Micromedex® no la contempla en ningún momento. Sin embargo, a la hora de discutir este aspecto (agosto 2020),

Lexicomp® la clasifica como de nivel de riesgo C. El uso conjunto de ambos fármacos provoca un aumento de los niveles de metotrexato que puede traducirse en aumento de su toxicidad.

La enfermedad injerto contra receptor aguda es una complicación común del TPH alogénico que se presenta clásicamente en el período inicial posterior al trasplante. Se cree que es principalmente una enfermedad mediada por células T que ocurre cuando las células inmunes trasplantadas de un donante no idéntico (el injerto) reconocen al receptor del trasplante como extraño, iniciando así una reacción inmune que causa la enfermedad en el receptor del trasplante. La piel, el tracto gastrointestinal y el hígado son los principales órganos diana en pacientes con EICR aguda²⁰⁷.

Metotrexato, a dosis bajas, se encuentra entre los fármacos utilizados con mayor frecuencia para la profilaxis de la EICR. Aunque, dicha interacción puede ser más relevante cuando el metotrexato se utiliza en altas dosis ($\geq 1\text{g/m}^2$), como componente de un esquema de quimioterapia, tampoco es despreciable en este contexto en el cual los pacientes reciben múltiples fármacos con potencial hepatotóxico, efecto que puede ser agravado por una mayor exposición al metotrexato.

Un estudio analizó las 432 exposiciones a altas dosis de metotrexato de 140 pacientes. Cincuenta y cuatro pacientes (38,6%) experimentaron nefrotoxicidad de cualquier grado: 27,9% (grado 1), 5,7% (grado 2), 3,6% (grado 3), 0% (grado 4) y 1,4% (grado 5). Más pacientes en el grupo de toxicidad recibieron dosis de metotrexato $\geq 3\text{ g/m}^2$, tuvieron un nivel de albúmina $< 3\text{ g/dL}$, y recibieron fármacos con los que interaccionaba el metotrexato²⁰⁸.

Para reducir el riesgo de esta interacción se podría evitar utilizar diuréticos del asa durante el tiempo de tratamiento con metotrexato, sustituyendo furosemida por una sulfonamida, como clortalidona o indapamida, que no interaccionan con metotrexato.

5.6.10. Interacciones que pueden aumentar el efecto anticolinérgico

Tiotropio/ipratropio – dexclorfeniramina

La combinación de dexclorfeniramina con tiotropio (registrada en 5 pacientes) o ipratropio (registrada en 2 pacientes) es considerada de nivel de riesgo X por Lexicomp®, mientras que Micromedex® no la contempla.

Como se ha comentado anteriormente, la dexclorfeniramina se puede utilizar como tratamiento del prurito o la urticaria, y también en este escenario se ha usado como premedicación en la infusión de hemoderivados y asociado a metoclopramida para evitar efectos extrapiramidales.

Tiotropio e ipratropio son antagonistas muscarínicos que se utilizan vía inhalatoria combinados con agonistas beta-adrenérgicos como broncodilatadores.

Las alternativas disponibles para los broncodilatadores (aclidinio, glicopirronio) no mejoran el perfil de interacciones. Por ello, se recomienda monitorizar signos y síntomas de toxicidad del síndrome anticolinérgico, como alucinaciones, confusión, agitación psicomotora, midriasis, taquicardia, vasodilatación periférica, sequedad de piel y mucosas, hipertermia, íleo paralítico y retención urinaria.

Tiotropio – amitriptilina

La combinación de tiotropio con amitriptilina (2 casos) es considerada de nivel de riesgo X por Lexicomp® y grave según Micromedex®. Otros antidepresivos con menor riesgo de esta IF son los ISRS (como sertralina, escitalopram y venlafaxina) que no interaccionan con tiotropio según ambas bases de datos; mientras que, en caso de dolor neuropático, el cambio por duloxetina presenta un mejor perfil de seguridad ya que tampoco interacciona con este broncodilatador según Micromedex® y Lexicomp®.

5.7. Comparación de las IF potenciales detectadas y las generadas en la simulación con las alternativas sugeridas

Con todas las limitaciones inherentes al tipo de propuestas seleccionadas para la simulación, no siempre aplicables, y que requerirían en la mayoría de las ocasiones una valoración individual del paciente, la estrategia se asocia a una reducción considerable tanto de la frecuencia como de la prevalencia de IF potencialmente relevantes.

El análisis tuvo el objetivo principal de comprobar que las sustituciones sugeridas reducen el riesgo global de IF y no provocan un incremento, por mecanismos distintos a los descritos en este estudio o con fármacos que no interaccionaban con las opciones iniciales estudiadas.

Cabe destacar que, en ambas bases de datos, la prevalencia de las IF potenciales disminuyó al realizar la simulación, sobre todo en el caso de la base de datos Lexicomp®, en la cual la prevalencia de las IF de riesgo X cayó casi un 50%. La mediana de IF por paciente se redujo de 12 a 8, al analizar mediante Micromedex®, y de 6 a 4, mediante Lexicomp®.

Se observa que hay diferencias estadísticamente significativas entre las IF potenciales reales y las IF simuladas tanto en la base de datos Micromedex® (totales, contraindicadas y graves) como en Lexicomp® (totales, nivel de riesgo X y D), con coeficientes de correlación de Pearson que muestran una asociación fuerte en el caso de IF totales y de nivel de riesgo D y graves, siendo algo menor en el caso de las de nivel X y contraindicadas.

La simulación no originó IF frecuentes distintas a las ya descritas en los pacientes. Destacar la IF entre clorpromazina y metoclopramida que se convierte en la más frecuente, dentro de las contraindicadas por Micromedex® y nivel X por Lexicomp®, junto con otras IF de metoclopramida también consideradas contraindicadas por Micromedex®, como son sus asociaciones con duloxetina y amitriptilina. Así pues, metoclopramida es otro fármaco que conviene evitar en lo posible, por su elevado riesgo de IF; si bien, como ya se ha comentado, su uso en la práctica diaria queda restringido a situaciones de emesis refractaria a otras opciones de primera elección.

En ambas bases de datos aumentaron numéricamente las IF que implican a la morfina, al intruducirla como opiáceo de elección. Cabe señalar que, por la base de datos Lexicomp®, la simulación conlleva un incremento numérico en las IF entre ciclosporina A y micofenolato, de nivel de riesgo D, que pueden originar una disminución en las concentraciones séricas de ácido micofenólico; esta IF no es relevante con el tacrólimus, por lo que este sería el fármaco de elección para la asociación. Cabe señalar que la base de datos Micromedex® también recoge la IF entre ciclosporina y micofenolato, pero le asigna un nivel de gravedad moderado. También se

incrementan numéricamente las IF entre enoxaparina y duloxetina, de nivel D, por las propiedades antiplaquetarias de duloxetina, que podrían incrementar el efecto anticoagulante de enoxaparina. Otros antidepresivos, como paroxetina, fluoxetina o venlafaxina, se asocian al mismo nivel de riesgo, por Lexicomp®. Analizando esta IF mediante Micromedex®, considera moderada la IF entre duloxetina y enoxaparina y aumenta a grave al valorar la asociación con paroxetina, fluoxetina o venlafaxina.

La elevada heterogeneidad en las bases de datos en cuanto a las IF que recogen y el nivel de severidad o riesgo que les asignan, observada en el presente estudio, concuerda con estudios previos que llegan a describir una concordancia nula entre algunas bases de datos¹²⁹. Por ello, la simulación de resultados puede orientarnos en la toma de decisiones globales, seleccionando de forma general opciones más seguras, aunque no sustituye al análisis individualizado por paciente, imprescindible en este escenario complejo.

5.8. Puntos fuertes y limitaciones del estudio

Las principales fortalezas de este estudio son:

- Es el primer estudio, que tengamos conocimiento, que incluye una población exclusivamente basada en la fase inmediata post-TPH, poniendo el foco en las IF potenciales más relevantes durante dicha fase.
- El estudio caracteriza muy detalladamente la población incluida, a diferencia de la mayoría de estudios de este tipo, incluyendo características de los pacientes, de la enfermedad y del tratamiento.
- La utilización de dos bases de datos de IF, aunque dificulta el análisis, permite que se complemente la información, dada la elevada variabilidad entre las distintas fuentes disponibles.
- Las IF recogidas corresponden a niveles de severidad contraindicado y grave, o riesgo X y D, con lo que se reduce la probabilidad de sobreestimar IF clínicamente irrelevantes.
- Además de describir las IF encontradas, el estudio intenta aportar recomendaciones sobre opciones más seguras y estrategias de reducción del riesgo.
- Los resultados corresponden al escenario concreto del hospital donde ha sido realizado, con los hábitos de prescripción locales, por lo cual refleja la realidad concreta y puede facilitar la toma de decisiones a este nivel.

Como principales limitaciones identificamos:

- Se trata de un estudio unicéntrico, por lo que los resultados obtenidos no se pueden generalizar, máxime cuando existen diferencias en las guías farmacoterapéuticas y en los protocolos y hábitos de prescripción, entre distintos hospitales.
- Al tratarse de un estudio retrospectivo, no permite analizar si los efectos de las IF potenciales se manifestaron en los pacientes, ni intervenir de forma prospectiva sobre la prescripción para reducir el riesgo.
- Las limitaciones derivadas de las propias bases de datos utilizadas, ya que existe elevada variabilidad en los fármacos incluidos, bibliografía de referencia, y el análisis y las conclusiones para IF concretas. Así, Micromedex®, desarrollada en Estados Unidos,

contiene fármacos no autorizados en España y no contiene otros fármacos sí autorizados y de amplio uso, como salbutamol, ácido fusídico, lenograstim, almagato o poliestirensulfonato cálcico; en cambio, Lexicomp®, al estar desarrollada en los Países Bajos, presenta menos problemas en este aspecto. Como se ha reflejado a lo largo del manuscrito, la concordancia entre distintas bases de datos es muy limitada.

- Las IF se consideraron por parejas de fármacos, aunque pueden existir IF múltiples producidas por tres o más fármacos.
- Las bases de datos son fuentes de información dinámicas, que se actualizan periódicamente con nuevas publicaciones, mientras que los resultados obtenidos en este estudio son estáticos, ya que se obtienen en el momento de realizar el análisis, por lo que, si realizamos el mismo análisis posteriormente, dichos resultados pueden variar.

6. CONCLUSIONES

1. La prevalencia global de interacciones farmacológicas potenciales contraindicadas y graves, en la fase inmediata post-trasplante de progenitores hematopoyéticos, fue muy elevada, del 100% en Micromedex® y del 92,14% en Lexicomp®. La prevalencia, para las clasificadas como contraindicadas y de nivel X, fue del 95,71% y 40% respectivamente.
2. La frecuencia de detección de interacciones fue mayor en Micromedex® que en Lexicomp®, con 1956 y 1008 IF, respectivamente, siendo 251 contraindicadas en Micromedex® y 92 de nivel X en Lexicomp®. Estos resultados ponen de manifiesto la importancia potencial del problema de las interacciones en la práctica clínica diaria en este escenario.
3. El único factor de riesgo detectado por ambas bases de datos fue el número de fármacos totales prescritos que se relacionó con el número de interacciones.
4. Destacaron, por su frecuencia y gravedad potencial, las interacciones que implicaron riesgo de prolongación del intervalo QT, siendo los azoles, inhibidores de calcineurina y ondansetron, los fármacos implicados con mayor frecuencia; las interacciones que aumentan el riesgo de reacciones extrapiramidales, con metoclopramida como principal agente implicado; y las asociadas con riesgo de depresión del sistema nervioso central, siendo los opioides, benzodiazepinas y metoclopramida, los fármacos asociados con mayor riesgo.
5. Se identificaron como principales alternativas con menor riesgo de interacciones potenciales significativas: ciclosporina A en lugar de tacrólimus; micofenolato sódico en lugar de micofenolato de mofetilo; micafungina por fluconazol; morfina en sustitución de fentanilo; evitar combinaciones de codeína con morfina; tramadol o paracetamol en sustitución de metamizol; duloxetina como posible antidepresivo de elección y clortalidona en lugar de furosemida.
6. Tras realizar la simulación de las interacciones potenciales contraindicadas y graves que habrían tenido los pacientes con las alternativas propuestas, se observó que la prevalencia de estas interacciones disminuyó de forma estadísticamente significativa, en ambas bases de datos, destacando el caso de la base de datos Lexicomp®, en la cual la prevalencia de las interacciones de riesgo X se redujo casi un 50%.

7. RESUMEN

Los pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) son tratados con unos regímenes farmacológicos muy complejos, cuya combinación puede dar lugar a múltiples interacciones farmacológicas (IF), lo que puede incrementar el riesgo de efectos adversos o reducir la efectividad del tratamiento. El conocimiento y el manejo adecuado de las IF puede contribuir a mejorar la calidad, seguridad y eficiencia de los tratamientos administrados a los pacientes.

Existen pocos estudios de IF en pacientes sometidos a TPH, menos, si cabe, estudios centrados en la etapa post-trasplante, por lo que la incidencia de interacciones, su gravedad potencial y las estrategias de reducción de riesgos están poco definidas en este contexto.

Por todo lo anterior, los objetivos del presente estudio fueron determinar la prevalencia y frecuencia de las IF potenciales contraindicadas y graves, en la fase inmediata post-trasplante, en pacientes sometidos a TPH, utilizando dos bases de datos, y los factores de riesgo asociados a la presencia de interacciones contraindicadas y graves en este grupo de pacientes; así como describir las interacciones más frecuentes y de mayor gravedad potencial y proponer alternativas farmacológicas o estrategias de reducción de riesgo, priorizando las interacciones contraindicadas y las graves más frecuentes. De forma secundaria, se propuso realizar una simulación de las IF potenciales contraindicadas y graves que habrían tenido los pacientes si hubieran llevado prescritas las alternativas propuestas en lugar del fármaco original y analizar las interacciones obtenidas en la simulación, comprobando si se reducía su frecuencia de aparición.

Se diseñó un estudio observacional retrospectivo descriptivo, incluyendo todos los pacientes mayores de 16 años sometidos a TPH a cargo del Servicio de Hematología del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, entre el 1 de enero de 2016 y el 31 de diciembre de 2018. Se recogieron datos sobre las características de los pacientes, de la enfermedad y del tratamiento prescrito. Cuando un paciente se sometió a más de un trasplante durante el periodo de estudio, cada episodio se trató como un paciente distinto. Se valoraron los tratamientos administrados desde el día +1 (día posterior a la infusión de progenitores) y el día del injerto de neutrófilos, con un máximo de 21 días. Se registraron todos los fármacos de soporte, de profilaxis de la enfermedad injerto contra receptor (EICR), así como el resto de fármacos prescritos en la etapa inmediata post-trasplante. Para el análisis de los tratamientos, se utilizaron dos bases de datos, Micromedex® y Lexicomp®, registrando las IF potenciales detectadas contraindicadas y graves (según Micromedex®) y las de nivel de riesgo X y D (según Lexicomp®), junto con el nivel de severidad, el nivel de evidencia, el mecanismo de la IF, su descripción y el tiempo de duración de la IF.

Se analizaron un total de 140 tratamientos, pertenecientes a 131 pacientes, con una mediana (rango) de edad de 57 (16-73) años. El 85% de los pacientes presentaba un ECOG entre 0 y 1, y el diagnóstico más frecuente fue mieloma múltiple (43,6%). El 81,4% de los pacientes no habían recibido ningún TPH previo y más de la mitad (50,7%) de los pacientes presentaban una respuesta completa antes de someterse al TPH. El trasplante autólogo fue el más común (71,43%), la fuente de progenitores más frecuente fue la sangre periférica (97,9%) y la intensidad de acondicionamiento predominante fue mieloablativa (79,3%). La media de días de tratamiento recogidos fue de $12,67 \pm 3,72$ días.

Se prescribieron un total de 3.622 fármacos (1.893 de soporte, 105 para la profilaxis del EICR y 1.624 del resto de fármacos). Se detectaron un total de 1.956 IF (401 parejas de fármacos) por la base de datos Micromedex®, de las que 251 IF (25 parejas) se categorizaron como contraindicadas y 1.705 IF (376 parejas) como graves. Por la base de datos Lexicomp®, se detectaron un total de 1.008 IF (240 parejas) de las que 92 IF (26 parejas) se clasificaron de nivel de riesgo X y 916 IF (214 parejas) de nivel D. La prevalencia de IF potenciales totales fue del 100% para Micromedex® (del 95,71% para las IF contraindicadas y 99,29% para las IF graves) y la prevalencia de IF potenciales totales para Lexicomp® fue del 92,14% (del 40% para las de nivel X y 91,43% para las de nivel D). Los fármacos implicados en mayor número de IF fueron los del grupo de “resto de fármacos” y el mecanismo predominante de las IF fue el farmacodinámico.

En el estudio destacaron, por su frecuencia y gravedad potencial, las interacciones que implicaron riesgo de prolongación del intervalo QT, siendo los azoles, inhibidores de calcineurina y ondansetron, los fármacos implicados con mayor frecuencia; las interacciones que aumentan el riesgo de reacciones extrapiramidales, con metoclopramida como principal agente implicado; y las asociadas con riesgo de depresión del sistema nervioso central, siendo los opioides, benzodiazepinas y metoclopramida, los fármacos asociados con mayor riesgo.

En el análisis multivariante, la probabilidad de los pacientes de sufrir IF, en ambas bases de datos, se asoció con el número de fármacos totales prescritos.

Las principales alternativas identificadas con menor riesgo de interacciones potenciales significativas fueron ciclosporina A en lugar de tacrólimus, micofenolato sódico en lugar de micofenolato de mofetilo, micafungina por fluconazol, morfina en sustitución de fentanilo, evitar combinaciones de codeína con morfina, tramadol o paracetamol en sustitución de metamizol, duloxetina como posible antidepresivo de elección y clortalidona en lugar de furosemida.

La prevalencia de las IF potenciales contraindicadas y graves, obtenidas tras realizar la simulación con los cambios propuestos, disminuyó de forma estadísticamente significativa, en ambas bases de datos, sobre todo en el caso de la base de datos Lexicomp®, en la que la prevalencia de las IF de nivel de riesgo X se redujo casi un 50%.

8. ABSTRACT

Patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) are treated with highly complex drug regimens, the combination of which can lead to multiple pharmacological interactions (PI), which may increase the risk of adverse effects or reduce the effectiveness of the treatment. Knowledge and proper management of PIs can contribute to improving the quality, safety and efficiency of the treatments administered to patients.

There are few studies of PIs in patients undergoing HSCT, and furthermore, there are fewer studies focused on the post-transplant stage, so the incidence of interactions, their potential severity and risk reduction strategies are poorly defined in this context.

For all the above, the objectives of this study were to determine the prevalence and frequency of potential contraindicated and major PIs, in the immediate post-transplant phase, in patients undergoing HSCT, using two databases, Micromedex® and Lexicomp®; and the risk factors associated with the presence of contraindicated and major interactions in this group of patients; as well as describing the most frequent and potentially more serious interactions and proposing pharmacological alternatives or risk reduction strategies, prioritizing the most frequent contraindicated and major interactions. Secondly, it was proposed to carry out a simulation of the potential contraindicated and major PIs that the patients would have had if the proposed alternatives had been prescribed instead of the original drugs and to analyze the interactions obtained in the simulation, checking if the frequency of appearance of PIs was reduced.

A descriptive, retrospective, observational study was designed, including all patients over 16 years of age in charge of the Hematology Service who underwent HSCT, between the 1st of January of 2016 and the 31st of December of 2018. Data were collected on the characteristics of the patients, the characteristics of the disease and the prescribed treatment. When a patient underwent more than one transplant during the study period, each episode was treated as a separate patient. The treatments administered from day +1 (day after the infusion of progenitors) and the day of the neutrophil graft were evaluated, with a maximum of 21 days. All support and prophylaxis drugs for graft versus receptor disease (GVRD) were recorded, as well as the rest of the drugs prescribed in the immediate post-transplant stage. For the analysis of the treatments, two databases were used, Micromedex® and Lexicomp®, recording the contraindicated and major potential PIs detected (according to Micromedex®) and those of risk level X and D (according to Lexicomp®), as well as the level of severity, the level of evidence, the mechanism of the PIs, its description and the duration of the PIs.

A total of 140 treatments were analyzed, belonging to 131 patients, with a median (range) age of 57 (16-73) years. Eighty-five percent of the patients had an ECOG between 0 and 1, and the most frequent diagnosis was multiple myeloma (43.6%). The majority (81.4%) of the patients had not received any previous HSCT and more than a half (50.7%) of the patients had a complete response before undergoing HSCT. Autologous transplantation was the most common (71.43%), the most frequent source of progenitors was peripheral blood (97.9%), and the predominant intensity of conditioning was myeloablative (79.3%). The mean number of days of treatment collected was 12.67 ± 3.72 days.

A total of 3,622 drugs were prescribed (1,893 for support, 105 for the prophylaxis of GVRD and 1,624 for the rest of the drugs). A total of 1,956 PIs (401 drug pairs) were detected by the Micromedex® database, 251 PIs of which (25 pairs) were categorized as contraindicated and

1,705 PIs (376 pairs) as major; and a total of 1,008 PIs (240 pairs) were detected by the Lexicomp® database, 92 PIs of which (26 pairs) were classified as risk level X and 916 PIs (214 pairs) as level D. The prevalence of potential total PIs was 100% for Micromedex® (95.71% for contraindicated PIs and 99.29% for severe PIs) and the prevalence of total potential PIs for Lexicomp® was 92.14% (40% for level X and 91.43% for those of level D). The drugs involved in the highest number of PIs were those of the group “other drugs” and the predominant mechanism of the PIs was pharmacodynamic.

Some PIs stood out due to their frequency and potential severity in the study, such as interactions that implied a risk of prolongation of the QT Interval, being the drugs most frequently implicated azoles, calcineurin inhibitors and ondansetron; interactions that increase the risk of extrapyramidal reactions, with metoclopramide as the main agent involved; and those interactions associated with a risk of central nervous system depression, being the drugs associated with the highest risk opioids, benzodiazepines, and metoclopramide.

In the multivariate analysis, the probability of patients suffering PIs, in both databases, was associated with the number of total drugs prescribed.

The main alternatives identified with lower risk of potential significant interactions were cyclosporine A instead of tacrolimus, mycophenolate sodium instead of mycophenolate mofetil, micafungin instead of fluconazole, morphine replacing fentanyl, avoiding combinations of codeine with morphine, tramadol or paracetamol replacing metamizole, duloxetine as a possible antidepressant of choice, and chlorthalidone instead of furosemide.

The prevalence of potential contraindicated and major PIs, obtained after performing the simulation with the proposed changes, decreased in a statistically significant way, in both databases, especially in the case of the Lexicomp® database, in which the prevalence of risk level X PIs was reduced by almost 50%.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Adelstein KE, Anderson JG, Taylor AG. Importance of meaning-making for patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Oncol Nurs Forum*. 1 de marzo de 2014;41(2):E172-184.
2. Rifón JJ. Trasplante de progenitores hemopoyéticos. *An Sist Sanit Navar* [Internet]. agosto de 2006 [citado 1 de abril de 2020];29. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272006000400013&lng=en&nrm=iso&tlng=en
3. Chang Y-J, Xu L-P, Liu D-H, Liu K-Y, Han W, Chen Y-H, et al. Platelet Engraftment in Patients with Hematologic Malignancies following Unmanipulated Haploidentical Blood and Marrow Transplantation: Effects of CD34+ Cell Dose and Disease Status. *Biol Blood Marrow Transplant*. 1 de mayo de 2009;15(5):632-8.
4. Galgano L, Hutt D. HSCT: How Does It Work? En: Kenyon M, Babic A, editores. *The European Blood and Marrow Transplantation Textbook for Nurses* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2018 [citado 1 de abril de 2020]. p. 23-36. Disponible en: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-50026-3_2
5. Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D, Giralto S, Lazarus H, Ho V, et al. Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. diciembre de 2009;15(12):1628-33.
6. Copelan EA. Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. *N Engl J Med*. 2006;354:1813-26.
7. Sources of hematopoietic stem cells - UpToDate [Internet]. [citado 3 de abril de 2020]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/sources-of-hematopoietic-stem-cells?search=sources%20stem%20cell%20transplant&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3#H6
8. Preparative regimens for hematopoietic cell transplantation - UpToDate [Internet]. [citado 3 de abril de 2020]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/preparative-regimens-for-hematopoietic-cell-transplantation?search=stem%20cell%20transplant&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3#H5
9. Bernstein SH, Nademanee AP, Vose JM, Tricot G, Fay JW, Negrin RS, et al. A multicenter study of platelet recovery and utilization in patients after myeloablative therapy and hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 1 de mayo de 1998;91(9):3509-17.
10. Early complications of hematopoietic cell transplantation - UpToDate [Internet]. [citado 1 de abril de 2020]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/early-complications-of-hematopoietic-cell-transplantation?search=complications%20after%20stem%20cell%20transplant&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
11. Kidney disease following hematopoietic cell transplantation - UpToDate [Internet]. [citado 2 de abril de 2020]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/kidney-disease-following-hematopoietic-cell-transplantation?search=kidney%20complications%20stem%20cell%20transplant&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1

12. Pulmonary complications after autologous hematopoietic cell transplantation - UpToDate [Internet]. [citado 2 de abril de 2020]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/pulmonary-complications-after-autologous-hematopoietic-cell-transplantation?search=early%20complications%20stem%20cell%20transplant&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
13. Overview of infections following hematopoietic cell transplantation - UpToDate [Internet]. [citado 2 de abril de 2020]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-infections-following-hematopoietic-cell-transplantation?search=overview%20of%20infections%20stem%20cell%20transplant&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2
14. De Cos M. Interacciones de fármacos y sus implicaciones clínicas. En: Flórez Farmacología Humana. 5ª edición. Barcelona: Elsevier Masson; 2008. p. 213-27.
15. Amariles P, Andrés Giraldo N, José Faus M. Interacciones medicamentosas: aproximación para establecer y evaluar su relevancia clínica. Med Clínica. 2 de junio de 2007;129(1):27-35.
16. Valverde IA, da Silva MJ, Retto MP. Association between potential drug interactions and clinical outcomes in hematopoietic stem cell transplantations. J Oncol Pharm Pract. julio de 2019;25(5):1105-11.
17. Pejčić A, Janković SM, Opančina V, Babić G, Milosavljević M. Drug–drug interactions in patients receiving hematopoietic stem cell transplantation. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2 de enero de 2019;15(1):49-59.
18. Beijnen JH, Schellens JHM. Drug interactions in oncology. Lancet Oncol. agosto de 2004;5(8):489-96.
19. Glotzbecker B, Duncan C, Alyea E, Campbell B, Soiffer R. Important Drug Interactions in Hematopoietic Stem Cell Transplantation: What Every Physician Should Know. Biol Blood Marrow Transplant. 1 de julio de 2012;18(7):989-1006.
20. Stockley BK. Consideraciones generales y revisión de algunos mecanismos básicos de interacción. 4ª Edición. Barcelona: Pharma Editores SL; 2009. 1-11 p. (Baxter K. Interacciones farmacológicas).
21. Flórez J. Farmacología humana [Internet]. Elsevier; 2014 [citado 3 de abril de 2020]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/libro?codigo=663523>
22. Neuroleptic malignant syndrome - UpToDate [Internet]. [citado 2 de abril de 2020]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/neuroleptic-malignant-syndrome?search=sindrome%20neuroleptico%20maligno&source=search_result&selectedTitle=1~64&usage_type=default&display_rank=1
23. Boyer EW, Shannon M. Current concepts: The Serotonin Syndrome. N Engl J Med Boston. 2005;352(11):1112-20.
24. Serotonin syndrome (serotonin toxicity) - UpToDate [Internet]. [citado 23 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/serotonin-syndrome->

- serotonin-toxicity?search=sindrome%20serotoninergico&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
25. Acquired long QT syndrome: Definitions, causes, and pathophysiology - UpToDate [Internet]. [citado 22 de marzo de 2020]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/acquired-long-qt-syndrome-definitions-causes-and-pathophysiology?search=prolongaci%C3%B3n%20del%20qt&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H4
 26. Justo D, Prokhorov V, Heller K, Zeltser D. Torsade de pointes induced by psychotropic drugs and the prevalence of its risk factors. *Acta Psychiatr Scand.* marzo de 2005;111(3):171-6.
 27. Villa J, Cano A, Franco D, Monsalve M, Hincapié J, Amariles P. Relevancia clínica de las interacciones medicamentosas entre antiinflamatorios no esteroideos y antihipertensivos. *Aten Primaria.* 1 de noviembre de 2014;46(9):464-74.
 28. Kerensky T, Walley AY. Opioid overdose prevention and naloxone rescue kits: what we know and what we don't know. *Addict Sci Clin Pract* [Internet]. 2017 [citado 2 de abril de 2020];12. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5219773/>
 29. Megía MJF, Almiñana MA, Castera MJT. Manejo de la intoxicación por metotrexato: a propósito de un caso. *Farm Hosp.* 2004;28(5):371-4.
 30. An H, Godwin J. Flumazenil in benzodiazepine overdose. *CMAJ Can Med Assoc J.* 6 de diciembre de 2016;188(17-18):E537.
 31. Leather HL. Drug interactions in the hematopoietic stem cell transplant (HSCT) recipient: what every transplanter needs to know. *Bone Marrow Transplant Lond.* 2004;33(2):137-52.
 32. Absorción de los fármacos - Farmacología clínica [Internet]. Manual MSD versión para profesionales. [citado 2 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es-es/professional/farmacolog%C3%ADa-cl%C3%ADnica/farmacocin%C3%A9tica/absorci%C3%B3n-de-los-f%C3%A1rmacos>
 33. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios - La AEMPS Informa - Notas informativas - Medicamentos de Uso Humano - Seguridad - 2004 - Atazanavir [Internet]. [citado 2 de abril de 2020]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2004/NI_2004-18_atazanavir-omeprazol.htm
 34. Kofler S, Shvets N, Bigdeli AK, König MA, Kaczmarek P, Deutsch M-A, et al. Proton Pump Inhibitors Reduce Mycophenolate Exposure in Heart Transplant Recipients—A Prospective Case-Controlled Study. *Am J Transplant.* 2009;9(7):1650-6.
 35. FICHA TECNICA RESINCOLESTIRAMINA 4 g POLVO PARA SUSPENSION ORAL [Internet]. [citado 3 de abril de 2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/49340/FT_49340.html

36. FICHA TECNICA ISENTRESS 400 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA [Internet]. [citado 3 de abril de 2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/07436001/FT_07436001.html
37. Hennessy BT, Gauthier AM, Michaud LB, Hortobagyi G, Valero V. Lower dose capecitabine has a more favorable therapeutic index in metastatic breast cancer: retrospective analysis of patients treated at M. D. Anderson Cancer Center and a review of capecitabine toxicity in the literature. *Ann Oncol.* 1 de agosto de 2005;16(8):1289-96.
38. Neef C, de Voogd-van der Straaten I. An interaction between cytostatic and anticonvulsant drugs. *Clin Pharmacol Ther.* abril de 1988;43(4):372-5.
39. Lindenbaum J, Maulitz RM, Butler VP. Inhibition of digoxin absorption by neomycin. *Gastroenterology.* septiembre de 1976;71(3):399-404.
40. Cid Calzada J, Flores Risco S, Mateos Pañero B, Ballestas Patetty J, Bustos Molina F. Disfunción intestinal producida por opioides. En: *Pautas en el tratamiento multidisciplinar del dolor.* 2013. p. 205-12.
41. Nabekura T, Kawasaki T, Jimura M, Mizuno K, Uwai Y. Microtubule-targeting anticancer drug eribulin induces drug efflux transporter P-glycoprotein. *Biochem Biophys Rep* [Internet]. 22 de enero de 2020 [citado 3 de abril de 2020];21. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6976863/>
42. Mealey KL, Fidel J. P-Glycoprotein Mediated Drug Interactions in Animals and Humans with Cancer. *J Vet Intern Med.* 2015;29(1):1-6.
43. Evans WE, McLeod HL. Pharmacogenomics — Drug Disposition, Drug Targets, and Side Effects. Wood AJJ, editor. *N Engl J Med.* 6 de febrero de 2003;348(6):538-49.
44. Carcelero E, Anglada H, Tuset M, Creus N. Interactions between oral antineoplastic agents and concomitant medication: a systematic review. *Expert Opin Drug Saf.* mayo de 2013;12(3):403-20.
45. Elmeliegy M, Vourvahis M, Guo C, Wang DD. Effect of P-glycoprotein (P-gp) Inducers on Exposure of P-gp Substrates: Review of Clinical Drug-Drug Interaction Studies. *Clin Pharmacokinet.* 13 de febrero de 2020;
46. Fromm MF. Importance of P-glycoprotein for drug disposition in humans. *Eur J Clin Invest.* 2003;33(s2):6-9.
47. Christians U, Schmitz V, Haschke M. Functional interactions between P-glycoprotein and CYP3A in drug metabolism. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* diciembre de 2005;1(4):641-54.
48. Lutz JD, Kirby BJ, Wang L, Song Q, Ling J, Massetto B, et al. Cytochrome P450 3A Induction Predicts P-glycoprotein Induction; Part 1: Establishing Induction Relationships Using Ascending Dose Rifampin. *Clin Pharmacol Ther.* diciembre de 2018;104(6):1182-90.
49. Simón JAA. Farmacocinética: absorción, distribución y eliminación de los fármacos. En: *Farmacología humana, 2014, ISBN 978-84-458-2316-3, págs 46-71* [Internet]. Elsevier; 2014 [citado 3 de abril de 2020]. p. 46-71. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=5753547>

50. Nelson DR, Koymans L, Kamataki T, Stegeman JJ, Feyereisen R, Waxman DJ, et al. P450 superfamily: update on new sequences, gene mapping, accession numbers and nomenclature. *Pharmacogenetics*. febrero de 1996;6(1):1-42.
51. Waring RH. Cytochrome P450: genotype to phenotype. *Xenobiotica Fate Foreign Compd Biol Syst*. enero de 2020;50(1):9-18.
52. Jarrar YB, Lee S-J. Molecular Functionality of Cytochrome P450 4 (CYP4) Genetic Polymorphisms and Their Clinical Implications. *Int J Mol Sci* [Internet]. 31 de agosto de 2019 [citado 5 de abril de 2020];20(17). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6747359/>
53. Meech R, Hu DG, McKinnon RA, Mubarakah SN, Haines AZ, Nair PC, et al. The UDP-Glycosyltransferase (UGT) Superfamily: New Members, New Functions, and Novel Paradigms. *Physiol Rev*. 6 de febrero de 2019;99(2):1153-222.
54. CIMA: NEXAVAR 200 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA [Internet]. [citado 5 de abril de 2020]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/detalle.html?nregistro=06342001>
55. Fernández PL. Velázquez. *Farmacología Básica y Clínica* (eBook online). Ed. Médica Panamericana; 2015. 1404 p.
56. 1.3.pdf | Citocromo P450 | Biotransformación [Internet]. Scribd. [citado 5 de abril de 2020]. Disponible en: <https://es.scribd.com/document/324429102/INDUCCION-D-EENZIMAS-pdf>
57. Kim K-A, Park J-Y. Inhibitory Effect of Glyburide on Human Cytochrome P450 Isoforms in Human Liver Microsomes. *Drug Metab Dispos*. 1 de septiembre de 2003;31(9):1090-2.
58. Manitpisitkul W, McCann E, Lee S, Weir MR. Drug interactions in transplant patients: what everyone should know: *Curr Opin Nephrol Hypertens*. septiembre de 2009;18(5):404-11.
59. Egger SS, Meier S, Leu C, Christen S, Gratwohl A, Krähenbühl S, et al. Drug interactions and adverse events associated with antimycotic drugs used for invasive aspergillosis in hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant Lond*. 2010;45(7):1197-203.
60. Guastaldi RBF, Reis AMM, Figueras A, Secoli SR. Prevalence of potential drug-drug interactions in bone marrow transplant patients. *Int J Clin Pharm*. diciembre de 2011;33(6):1002-9.
61. Guastaldi RBF, Secoli SR. Drug interactions of anti-microbial agents used in hematopoietic stem cell transplantation. *Rev Lat Am Enfermagem*. agosto de 2011;19(4):960-7.
62. Jaklič A, Collins CJ, Mrhar A, Sorrow ML, Sandmaier BM, Bemer MJ, et al. High prevalence of potential drug interactions affecting mycophenolic acid pharmacokinetics in nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplant recipients. *Int J Clin Pharmacol Ther*. septiembre de 2013;51(9):711-7.
63. Gholaminezhad S, Hadjibabaie M, Gholami K, Javadi MR, Radfar M, Karimzadeh I, et al. Pattern and associated factors of potential drug-drug interactions in both pre- and early

- post-hematopoietic stem cell transplantation stages at a referral center in the Middle East. *Ann Hematol.* noviembre de 2014;93(11):1913-22.
64. Trevisan DD, Silva JB, Oliveira HC, Secoli SR, Lima MHM. Prevalence and clinical significance of potential drug-drug interaction in hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer Chemother Pharmacol.* febrero de 2015;75(2):393-400.
 65. Ozdemir N, Tecen K, Kara E, Çeliker A, Okur F, Kuşkonmaz B, et al. Evaluation of drugs used in paediatric bone marrow transplantation unit in terms of drug interactions. 2018 [citado 6 de abril de 2020]; Disponible en: <https://avesis.hacettepe.edu.tr/yayin/a22cb21d-7f89-434f-b3b9-dd07b9e533fe/evaluation-of-drugs-used-in-paediatric-bone-marrow-transplantation-unit-in-terms-of-drug-interactions>
 66. Sanchez L, Bacle A, Lamy T, Le Corre P. Potential drug–drug interactions and nephrotoxicity in hematopoietic stem cell transplant adult recipients during bone marrow transplantation unit stay. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1 de mayo de 2019;83(5):827-35.
 67. Hadjibabaie M, Badri S, Ataei S, Moslehi AH, Karimzadeh I, Ghavamzadeh A. Potential drug–drug interactions at a referral hematology–oncology ward in Iran: a cross-sectional study. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1 de junio de 2013;71(6):1619-27.
 68. Fernández de Palencia Espinosa MÁ, Díaz Carrasco MS, Sánchez Salinas A, de la Rubia Nieto A, Miró AE. Potential drug-drug interactions in hospitalised haematological patients. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract.* septiembre de 2017;23(6):443-53.
 69. Leather H, Boyette RM, Tian L, Wingard JR. Pharmacokinetic Evaluation of the Drug Interaction between Intravenous Itraconazole and Intravenous Tacrolimus or Intravenous Cyclosporin A in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Biol Blood Marrow Transplant.* 1 de marzo de 2006;12(3):325-34.
 70. Kawazoe H, Takiguchi Y, Tanaka H, Fukuoka N, Ohnishi H, Ishida T, et al. Change of the Blood Concentration of Tacrolimus after the Switch from Fluconazole to Voriconazole in Patients Receiving Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Pharm Bull.* 2006;29(12):2528-31.
 71. Mihara A, Mori T, Aisa Y, Yamazaki R, Iketani O, Tanigawara Y, et al. Greater impact of oral fluconazole on drug interaction with intravenous calcineurin inhibitors as compared with intravenous fluconazole. *Eur J Clin Pharmacol.* 1 de enero de 2008;64(1):89-91.
 72. Mori T, Aisa Y, Kato J, Nakamura Y, Ikeda Y, Okamoto S. Drug interaction between oral solution itraconazole and calcineurin inhibitors in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients: an association with bioavailability of oral solution itraconazole. *Int J Hematol.* 1 de julio de 2009;90(1):103-7.
 73. Nara M, Takahashi N, Miura M, Saitoh H, Kagaya H, Sawada K. Effect of oral itraconazole on the pharmacokinetics of tacrolimus in a hematopoietic stem cell transplant recipient with CYP3A5*3/*3. *Am J Hematol.* 2010;85(8):634-5.
 74. Drug Interaction Between Oral Voriconazole and Oral Calcineurin Inhibitor and Its Relationship with Blood Concentration of Voriconazole in Recipients of Allogeneic

- Hematopoietic Stem Cell Transplantation | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [citado 1 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1083879111008639?token=F748FD9E114CBDA00AB19B9B9A80BB969FCC6018C378AC199428B025FEDCDBFDB77B5F9C3AAD4DE4DAD3C263816C02A5>
75. Kikuchi T, Mori T, Yamane A, Kato J, Kohashi S, Okamoto S. Variable magnitude of drug interaction between oral voriconazole and cyclosporine A in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Transplant*. 2012;26(5):E544-8.
 76. Mori T, Kato J, Yamane A, Sakurai M, Kohashi S, Kikuchi T, et al. Drug interaction between voriconazole and tacrolimus and its association with the bioavailability of oral voriconazole in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol*. 1 de mayo de 2012;95(5):564-9.
 77. Nara M, Takahashi N, Miura M, Niioka T, Kagaya H, Fujishima N, et al. Effect of itraconazole on the concentrations of tacrolimus and cyclosporine in the blood of patients receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplants. *Eur J Clin Pharmacol*. 1 de junio de 2013;69(6):1321-9.
 78. Yang T, Wu XM, Qiu HQ, Fu DH, Hu JD, Li J, et al. Adverse drug interactions as a high-risk factor for lethal post-transplant complications in Chinese population. *Clin Transplant*. 2013;27(2):255-60.
 79. Iwamoto T, Monma F, Fujieda A, Nakatani K, Gayle AA, Nobori T, et al. Effect of Genetic Polymorphism of CYP3A5 and CYP2C19 and Concomitant Use of Voriconazole on Blood Tacrolimus Concentration in Patients Receiving Hematopoietic Stem Cell Transplantation: *Ther Drug Monit*. octubre de 2015;37(5):581-8.
 80. El-Asmar J, Gonzalez R, Bookout R, Mishra A, Kharfan-Dabaja MA. Clotrimazole troches induce supratherapeutic blood levels of sirolimus and tacrolimus in an allogeneic hematopoietic cell-transplant recipient resulting in acute kidney injury. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. diciembre de 2016;9(4):157-61.
 81. Masoumi HT, Hadjibabaie M, Vaezi M, Ghavamzadeh A. Evaluation of the Interaction of Intravenous and Oral Voriconazole with Oral Cyclosporine in Iranian HSCT Patients. *J Res Pharm Pract*. 2017;6(2):77-82.
 82. Kieu V, Jhangiani K, Dadwal S, Nakamura R, Pon D. Effect of isavuconazole on tacrolimus and sirolimus serum concentrations in allogeneic hematopoietic stem cell transplant patients: A drug-drug interaction study. *Transpl Infect Dis*. 2019;21(1):e13007.
 83. Collins J, Shea K, Parsad S, Plach K, Lee P. The impact of initiating posaconazole on tacrolimus pharmacokinetics in allogeneic stem cell transplantation: *J Oncol Pharm Pract* [Internet]. 9 de marzo de 2019 [citado 1 de febrero de 2020]; Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1078155219833440>
 84. Mimura A, Yamaori S, Ikemura N, Katsuyama Y, Matsuzawa N, Ohmori S. Influence of azole antifungal drugs on blood tacrolimus levels after switching from intravenous tacrolimus to once-daily modified release tacrolimus in patients receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Clin Pharm Ther*. 2019;44(4):565-71.

85. Utano T, Kato M, Osumi T, Shioda Y, Kiyotani C, Terashima K, et al. Tacrolimus blood concentration increase depends on administration route when combined with voriconazole in pediatric stem cell transplant recipients. *Pediatr Transplant*. 2020;24(1):e13619.
86. Marty FM, Lowry CM, Cutler CS, Campbell BJ, Fiumara K, Baden LR, et al. Voriconazole and Sirolimus Coadministration after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 1 de mayo de 2006;12(5):552-9.
87. Said A, Garnick JJ, Dieterle N, Peres E, Abidi MH, Ibrahim RB. Sirolimus-Itraconazole Interaction in a Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipient. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther*. 2006;26(2):289-95.
88. Kubiak DW, Koo S, Hammond SP, Armand P, Baden LR, Antin JH, et al. Safety of Posaconazole and Sirolimus Coadministration in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplants. *Biol Blood Marrow Transplant*. 1 de septiembre de 2012;18(9):1462-5.
89. Ceberio I, Dai K, Devlin SM, Barke JN, Castro-Malaspina H, Goldberg JD, et al. Safety of Voriconazole and Sirolimus Coadministration after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Bone Marrow Transplant*. marzo de 2015;50(3):438-43.
90. Greco R, Barbanti MC, Lupo Stranghellini M, Giglio F, Morelli M, Messina C, et al. Coadministration of posaconazole and sirolimus in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant Lond*. 2016;51(7):1022-4.
91. Nwaroh E, Jupp J, Jadusingh E, Guilcher G. Clinical impact and management of fluconazole discontinuation on sirolimus levels in bone marrow transplant patients. *J Oncol Pharm Pract*. 1 de abril de 2018;24(3):235-8.
92. Marr KA, Leisenring W, Crippa F, Slattery JT, Corey L, Boeckh M, et al. Cyclophosphamide metabolism is affected by azole antifungals. *Blood*. 15 de febrero de 2004;103(4):1557-9.
93. Miura M, Takahashi N, Kanno S, Kato S, Nara M, Itoh M, et al. Drug interaction of (S)-warfarin, and not (R)-warfarin, with itraconazole in a hematopoietic stem cell transplant recipient. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem*. 9 de octubre de 2011;412(21-22):2002-6.
94. El Fakih R, Obi GA, Scholoff A, Carrum G, Kamble RT. Systemic effects of oral budesonide in hematopoietic transplant: implications of drug interaction with azoles. *Bone Marrow Transplant Lond*. 2012;47(10):1370-1.
95. Cool RM, Gulbis AM. Rhabdomyolysis after Concomitant Use of Simvastatin and Voriconazole in an Allogeneic Stem Cell Transplant Patient: *J Pharm Technol [Internet]*. 1 de mayo de 2013 [citado 1 de febrero de 2020]; Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/875512251302900306>
96. Yasu T, Konuma T, Kato S, Kurokawa Y, Takahashi S, Tojo A. Different effects of lansoprazole and rabeprazole on the plasma voriconazole trough levels in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients. *Ann Hematol*. 1 de noviembre de 2016;95(11):1845-51.

97. Furrer K SA. Nephrotoxicity of cyclosporine A and amphotericin B-deoxycholate as continuous infusion in allogeneic stem cell transplantation. *Swiss Med Wkly*. 15 de junio de 2002;132(23-24):316-20.
98. Nagamura F, Takahashi T, Takeuchi M, Iseki T, Ooi J, Tomonari A, et al. Effect of cyclophosphamide on serum cyclosporine levels at the conditioning of hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant Lond*. 2003;32(11):1051-8.
99. Ibrahim RB, Abidi MH, Ayash LJ, Cronin SM, Cadotte C, Mulawa J, et al. Effect of aprepitant on intravenous tacrolimus disposition in reduced intensity hematopoietic stem cell transplantation. *J Oncol Pharm Pract Lond*. 2008;14(3):113-21.
100. Fukuoka N, Imataki O, Ohnishi H, Kitanaka A, Kubota Y, Ishida T, et al. Micafungin Does Not Influence the Concentration of Tacrolimus in Patients After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Transplant Proc*. 1 de septiembre de 2010;42(7):2725-30.
101. Miceli M, Cronin S, Ayash L, Alangaden G, Chandrasekar PH. Significant interaction of tacrolimus with ritonavir during allogeneic hematopoietic SCT in an HIV-infected patient. *Bone Marrow Transplant Lond*. 2012;47(8):1140-2.
102. Inoue Y ST. Drug interactions between micafungin at high doses and cyclosporine A in febrile neutropenia patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Clin Pharmacol Ther*. noviembre de 2012;50(11):831-7.
103. Shayani S, Palmer JM, Stiller T, Chan H, Keuylian S, Parker P, et al. Aprepitant (Emend) significantly increases sirolimus levels in patients undergoing allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*. febrero de 2012;47(2):291-3.
104. Bernard E, Goutelle S, Bertrand Y, Bleyzac N. Pharmacokinetic Drug-Drug Interaction of Calcium Channel Blockers With Cyclosporine in Hematopoietic Stem Cell Transplant Children: *Ann Pharmacother* [Internet]. 3 de octubre de 2014 [citado 1 de febrero de 2020]; Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1060028014550644>
105. Bleyzac N KK. Pharmacokinetic drug interaction between cyclosporine and imatinib in bone marrow transplant children and model-based reappraisal of imatinib drug interaction profile. *Ther Drug Monit*. diciembre de 2014;36(6):724-9.
106. Atiq F, Broers AEC, Andrews LM, Doorduyn JK, Koch BCP, Van Gelder T, et al. A clinically relevant pharmacokinetic interaction between cyclosporine and imatinib. *Eur J Clin Pharmacol*. junio de 2016;72(6):719-23.
107. Nishimoto M, Koh H, Tokuwame A, Makuuchi Y, Kuno M, Takakuwa T, et al. Drug interactions and safety profiles with concomitant use of caspofungin and calcineurin inhibitors in allogeneic haematopoietic cell transplantation. *Br J Clin Pharmacol*. septiembre de 2017;83(9):2000-7.
108. Kitazawa F, Fuchida S-I, Kado Y, Ueda K, Kokufu T, Okano A, et al. Pharmacokinetic Interaction Between Tacrolimus and Fentanyl in Patients Receiving Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Ann Transplant*. 26 de septiembre de 2017;22:575-80.

109. Guo Y, Abumiya M, Yamashita T, Ubukawa K, Takahashi N. Pharmacokinetics of Tacrolimus Coadministered With Letermovir in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Patients. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2019;8(3):411-2.
110. Mancini R, LaMontagne L, Williams T, Kreisle W, Petersen F. Midostaurin and cyclosporine drug interaction: A case report. *J Clin Pharm Ther.* 2020;45(2):384-7.
111. Maples KT, Maloy M, Devlin S, Lin A, DeRespiris L, Griffin M, et al. Lack of a significant pharmacokinetic interaction between letermovir and calcineurin inhibitors in allogeneic HCT recipients. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 14 de enero de 2020 [citado 1 de febrero de 2020]; Disponible en: <http://www.nature.com/articles/s41409-020-0785-9>
112. Nilsson C, Aschan J, Hentschke P, Ringdén O, Ljungman P, Hassan M. The effect of metronidazole on busulfan pharmacokinetics in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant Lond.* 2003;31(6):429-35.
113. Sjö F, Aschan J, Barkholt L, Hassan Z, Ringdén O, Hassan M. N-acetyl-L-cysteine does not affect the pharmacokinetics or myelosuppressive effect of busulfan during conditioning prior to allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant Lond.* 2003;32(4):349-54.
114. Gulbis AM, Culotta KS, Jones RB, Andersson BS. Busulfan and Metronidazole: An Often Forgotten but Significant Drug Interaction: *Ann Pharmacother* [Internet]. 5 de julio de 2011 [citado 1 de febrero de 2020]; Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1345/aph.1Q087>
115. Castro FA de, Lanchote VL, Voltarelli JC, Colturato VAR, Simões BP. Influence of fludarabine on the pharmacokinetics of oral busulfan during pretransplant conditioning for hematopoietic stem cell transplantation. *J Clin Pharmacol.* 2013;53(11):1205-11.
116. Chung H, Yu K-S, Hong KT, Choi JY, Hong CR, Kang HJ, et al. A Significant Influence of Metronidazole on Busulfan Pharmacokinetics: A Case Report of Therapeutic Drug Monitoring. *Ther Drug Monit.* junio de 2017;39(3):208-10.
117. Sweiss K, Quigley JG, Oh A, Lee J, Ye R, Rondelli D, et al. A novel drug interaction between busulfan and blinatumomab. *J Oncol Pharm Pract.* 1 de enero de 2019;25(1):226-8.
118. Bubalo JS, Cherala G, McCune JS, Munar MY, Tse S, Maziarz R. Aprepitant Pharmacokinetics and Assessing the Impact of Aprepitant on Cyclophosphamide Metabolism in Cancer Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *J Clin Pharmacol.* 2012;52(4):586-94.
119. Wasko JA, Westholder JS, Jacobson PA. Rifampin–sirolimus–voriconazole interaction in a hematopoietic cell transplant recipient. *J Oncol Pharm Pract.* 1 de enero de 2017;23(1):75-9.
120. Engle JA, Fair C. Sirolimus and mirabegron interaction in a hematopoietic cell transplant patient: *J Oncol Pharm Pract* [Internet]. 17 de agosto de 2017 [citado 1 de febrero de 2020]; Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1078155217726161>
121. Horn JR, Hansten PD, Chan L-N. Proposal for a new tool to evaluate drug interaction cases. *Ann Pharmacother.* abril de 2007;41(4):674-80.

122. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30(2):239-45.
123. Abarca J, Malone DC, Armstrong EP, Grizzle AJ, Hansten PD, Van Bergen RC, et al. Concordance of severity ratings provided in four drug interaction compendia. *J Am Pharm Assoc JAPhA.* abril de 2004;44(2):136-41.
124. Lam MV, Mccart GM, Tsourounis C. An Assessment of Free, Online Drug-Drug Interaction Screening Programs (DSPs). *Hosp Pharm.* 1 de julio de 2003;38(7):662-8.
125. Barrons R. Evaluation of personal digital assistant software for drug interactions. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm.* 1 de marzo de 2004;61:380-5.
126. Rodríguez-Terol A, Caraballo MO, Palma D, Santos-Ramos B, Molina T, Desongles T, et al. Calidad estructural de las bases de datos de interacciones. *Farm Hosp.* 1 de junio de 2009;33(3):134-46.
127. Pautas para clasificar las interacciones farmacológicas. Principios de interacción farmacológica para la práctica médica. Barcelona: Ars Médica; 2006. 410-5 p.
128. Fernández de Palencia Espinosa MA, Díaz Carrasco MS, Fuster Soler JL, Ruíz Merino G, De la Rubia Nieto MA, Espuny Miró A. Pharmacoepidemiological study of drug-drug interactions in onco-hematological pediatric patients. *Int J Clin Pharm.* diciembre de 2014;36(6):1160-9.
129. Fernández de Palencia Espinosa MÁ, Espuny Miró A, Díaz Carrasco MS. Consistency among two drug interaction compendia in onco-haematological inpatients. *Eur J Clin Pharm Aten Farm.* 2016;18(2):90-7.
130. Vitry AI. Comparative assessment of four drug interaction compendia. *Br J Clin Pharmacol.* junio de 2007;63(6):709-14.
131. Fernández de Palencia Espinosa MÁ, Díaz Carrasco MS, Alonso Romero JL, de la Rubia Nieto A, Espuny Miró A. Potential drug-drug interactions in oncological adult inpatients at a Spanish hospital: epidemiology and risk factors. *Int J Clin Pharm.* diciembre de 2015;37(6):1021-7.
132. Robenshtok E, Gafter-Gvili A, Goldberg E, Weinberger M, Yeshurun M, Leibovici L, et al. Antifungal Prophylaxis in Cancer Patients After Chemotherapy or Hematopoietic Stem-Cell Transplantation: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Oncol.* 1 de diciembre de 2007;25(34):5471-89.
133. Maertens JA, Girmenia C, Brüggemann RJ, Duarte RF, Kibbler CC, Ljungman P, et al. European guidelines for primary antifungal prophylaxis in adult haematology patients: summary of the updated recommendations from the European Conference on Infections in Leukaemia. *J Antimicrob Chemother.* 01 de 2018;73(12):3221-30.
134. Saad AH, DePestel DD, Carver PL. Factors Influencing the Magnitude and Clinical Significance of Drug Interactions Between Azole Antifungals and Select Immunosuppressants. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther.* 2006;26(12):1730-44.

135. Zhang S, Pillai VC, Mada SR, Strom S, Venkataramanan R. Effect of voriconazole and other azole antifungal agents on CYP3A activity and metabolism of tacrolimus in human liver microsomes. *Xenobiotica*. 1 de mayo de 2012;42(5):409-16.
136. Osowski CL, Dix SP, Lin LS, Mullins RE, Geller RB, Wingard JR. Evaluation of the drug interaction between intravenous high-dose fluconazole and cyclosporine or tacrolimus in bone marrow transplant patients. *Transplantation*. abril de 1996;61(8):1268-72.
137. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, Crews J, Gleason C, Hawley DK, et al. Antimicrobial Prophylaxis for Adult Patients With Cancer-Related Immunosuppression: ASCO and IDSA Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* [Internet]. 4 de septiembre de 2018 [citado 9 de junio de 2020]; Disponible en: <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.18.00374>
138. Mañez R, Martin M, Raman V, Silverman D, Jain A, Warty V, et al. Fluconazole therapy in transplant recipients receiving FK506. *Transplantation*. 27 de mayo de 1994;57(10):1521-3.
139. Toda F, Tanabe K, Ito S, Shinmura H, Tokumoto T, Ishida H, et al. Tacrolimus trough level adjustment after administration of fluconazole to kidney recipients. *Transplant Proc*. agosto de 2002;34(5):1733-5.
140. Lumlertgul D, Noppakun K, Rojanasthien N, Kanchanarattanakorn K, Jittikanont S, Manoyot A, et al. Pharmacokinetic study of the combination of tacrolimus and fluconazole in renal transplant patients. *J Med Assoc Thai Chotmaihet Thangphaet*. agosto de 2006;89 Suppl 2:S73-78.
141. Antiemesis. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 1.2020. February 2020 [Internet]. [citado 10 de abril de 2020]. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf
142. Tuncer HH, Rana N, Milani C, Darko A, Al-Homsi SA. Gastrointestinal and hepatic complications of hematopoietic stem cell transplantation. *World J Gastroenterol WJG*. 28 de abril de 2012;18(16):1851-60.
143. Trigg ME, Inverso DM. Nausea and vomiting with high-dose chemotherapy and stem cell rescue therapy: a review of antiemetic regimens. *Bone Marrow Transplant*. octubre de 2008;42(8):501-6.
144. Gonullu G, Demircan S, Demirag MK, Erdem D, Yucel I. Electrocardiographic findings of palonosetron in cancer patients. *Support Care Cancer Heidelb*. 2012;20(7):1435-9.
145. Eisenberg P, Figueroa-Vadillo J, Zamora R, Charu V, Hajdenberg J, Cartmell A, et al. Improved prevention of moderately emetogenic chemotherapy-induced nausea and vomiting with palonosetron, a pharmacologically novel 5-HT₃ receptor antagonist. *Cancer*. 2003;98(11):2473-82.
146. Gralla R, Lichinitser M, Vegt SV der, Sleeboom H, Mezger J, Peschel C, et al. Palonosetron improves prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy: results of a double-blind randomized phase III trial comparing single doses of palonosetron with ondansetron. *Ann Oncol*. 1 de octubre de 2003;14(10):1570-7.

147. Palonosetron: Drug information - UpToDate [Internet]. [citado 22 de marzo de 2020]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/palonosetron-drug-information?search=ondansetron%20metabolismo&topicRef=1151&source=see_link#F205819
148. Dogan U, Yavas G, Tekinalp M, Yavas C, Ata OY, Ozdemir K. Evaluation of the acute effect of palonosetron on transmural dispersion of myocardial repolarization. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* abril de 2012;16(4):462-8.
149. Morganroth J, Flaharty KK, Parisi S, Moresino C. Effect of single doses of IV palonosetron, up to 2.25 mg, on the QTc interval duration: a double-blind, randomized, parallel group study in healthy volunteers. *Support Care Cancer.* 2016;24:621-7.
150. Nota informativa: Ondansetrón: Prolongación del intervalo QT del electrocardiograma y nuevas recomendaciones de uso. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. agosto de 2012; Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/docs/NI-MUH_FV_14-2012.pdf?x79735
151. Chlorpromazine: Drug information - UpToDate [Internet]. [citado 15 de abril de 2020]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/chlorpromazine-drug-information?search=clorpromazina&source=panel_search_result&selectedTitle=1~97&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1#F150473
152. Bosi A, Guidi S, Messori A, Saccardi R, Lombardini L, Vannucchi AM, et al. Ondansetron versus Chlorpromazine for Preventing Emesis in Bone Marrow Transplant Recipients: a Double-Blind Randomized Study. *J Chemother.* junio de 1993;5(3):191-6.
153. Roila F, Molassiotis A, Herrstedt J, Aapro M, Gralla RJ, Bruera E, et al. 2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients. *Ann Oncol.* septiembre de 2016;27:v119-33.
154. Haloperidol: Drug information - UpToDate [Internet]. [citado 15 de abril de 2020]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/haloperidol-drug-information?search=haloperidol&source=panel_search_result&selectedTitle=1~148&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1#F178512
155. Drug Interactions results - MICROMEDEX [Internet]. [citado 23 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.ShowDrugInteractionsResults>
156. Bipolar major depression in adults: Choosing treatment - UpToDate [Internet]. [citado 23 de marzo de 2020]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/bipolar-major-depression-in-adults-choosing-treatment?search=quetiapina%20fluconazol&topicRef=16693&source=see_link#H23270378
157. Funk KA, Bostwick JR. A Comparison of the Risk of QT Prolongation Among SSRIs. *Ann Pharmacother.* 1 de octubre de 2013;47(10):1330-41.

158. Beach SR, Kostis WJ, Celano CM, Januzzi JL, Ruskin JN, Noseworthy PA, et al. Meta-Analysis of Selective Serotonin Reuptake Inhibitor–Associated QTc Prolongation. *J Clin Psychiatry*. 15 de mayo de 2014;75(5):441-9.
159. Ojero-Senard A, Benevent J, Bondon-Guitton E, Durrieu G, Chebane L, Araujo M, et al. A comparative study of QT prolongation with serotonin reuptake inhibitors. *Psychopharmacology (Berl)*. octubre de 2017;234(20):3075-81.
160. Ficha técnica Solifenacina CINFA 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG [Internet]. [citado 23 de marzo de 2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/83023/FT_83023.html#5-2-propiedades-farmacocin-ticas
161. Lower urinary tract symptoms in men - UpToDate [Internet]. [citado 23 de marzo de 2020]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/lower-urinary-tract-symptoms-in-men?search=solifenacina%20urinary&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3#H25
162. Ficha técnica Metoclopramida KERN PHARMA 1 mg/mL solución oral EFG [Internet]. [citado 23 de marzo de 2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/69266/FT_69266.html#5-propiedades-farmacol-gicas
163. García Gómez J, Pérez López ME, Alonso Bermejo M, Escobar Álvarez Y, García Mata J. SEOM guide to antiemetic prophylaxis in cancer patients treated with chemotherapy 2013. *Clin Transl Oncol*. 1 de diciembre de 2013;15(12):1030-6.
164. Management of psychiatric disorders in patients with cancer - UpToDate [Internet]. [citado 24 de marzo de 2020]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/management-of-psychiatric-disorders-in-patients-with-cancer?search=antipsicoticos%20en%20trasplante%20hematopoyetico&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
165. Fann JR, Alfano CM, Roth-Roemer S, Katon WJ, Syrjala KL. Impact of Delirium on Cognition, Distress, and Health-Related Quality of Life After Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. *J Clin Oncol*. 1 de abril de 2007;25(10):1223-31.
166. Ramsey TD, Lau TT, Ensom MH. Serotonergic and Adrenergic Drug Interactions Associated with Linezolid: A Critical Review and Practical Management Approach. *Ann Pharmacother*. abril de 2013;47(4):543-60.
167. FICHA TECNICA DEPRELIO 25 mg CAPSULAS DURAS [Internet]. [citado 15 de abril de 2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/43523/FT_43523.html#5-propiedades-farmacol-gicas
168. Lawrence KR, Adra M, Gillman PK. Serotonin Toxicity Associated with the Use of Linezolid: A Review of Postmarketing Data. *Clin Infect Dis*. 1 de junio de 2006;42(11):1578-83.
169. Samartzis L, Savvari P, Kontogiannis S, Dimopoulos S. Linezolid Is Associated with Serotonin Syndrome in a Patient Receiving Amitriptyline, and Fentanyl: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Psychiatry*. 2013;2013:1-5.

170. Rastogi R, Swarm RA, Patel TA. Case Scenario Opioid Association with Serotonin Syndrome. *Anesthesiol J Am Soc Anesthesiol*. 1 de diciembre de 2011;115(6):1291-8.
171. Prevention and treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting in adults - UpToDate [Internet]. [citado 24 de marzo de 2020]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/prevention-and-treatment-of-chemotherapy-induced-nausea-and-vomiting-in-adults?search=ondansetron%20sindrome%20serotoninergico&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H13889240
172. Respondiendo a la interrogante: ¿el metamizol es o no un antiinflamatorio no esteroideo? [Internet]. [citado 16 de agosto de 2020]. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0484-79032019000200098&lng=es&nrm=iso
173. Pogatzki-Zahn E, Chandrasena C, Schug SA. Nonopioid analgesics for postoperative pain management: *Curr Opin Anaesthesiol*. octubre de 2014;27(5):513-9.
174. Andrade S, Bartels DB, Lange R, Sandford L, Gurwitz J. Safety of metamizole: a systematic review of the literature. *J Clin Pharm Ther*. octubre de 2016;41(5):459-77.
175. Cancer Pain Relief: With a Guide to Opioid Availability - Who, World Health Organization - Google Libros [Internet]. [citado 24 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://books.google.es/books?hl=es&lr=&id=Fhall7PMHZcC&oi=fnd&pg=PR5&dq=world+health+organization.+Cancer+pain+relief+with+a+guide+to+opioid+availability&ots=theij8A0ab&sig=zzydeK1bR48qnUwTFhu4RCpZSM#v=onepage&q=world%20health%20organization.%20Cancer%20pain%20relief%20with%20a%20guide%20to%20opioid%20availability&f=false>
176. Ficha técnica Metamizol CINFA 575 mg cápsulas duras EFG [Internet]. [citado 24 de marzo de 2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/68116/FT_68116.html
177. Metamizol y riesgo de agranulocitosis - Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. [citado 24 de marzo de 2020]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2018/ni_muh_fv-15-2018-metamizol-agranulocitosis/
178. Ficha técnica Genoxal 1000 mg polvo para solución inyectable y para perfusión [Internet]. [citado 24 de marzo de 2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/48972/FT_48972.html#5-propiedades-farmacol-gicas
179. Ficha técnica Adoport 0,5 mg cápsulas duras EFG [Internet]. [citado 24 de marzo de 2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/71673/FT_71673.html
180. Ficha técnica Imeth 10 mg/0,4 mL solución inyectable en jeringa precargada [Internet]. [citado 24 de marzo de 2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/79580/FT_79580.html
181. Treatment and prevention of hepatic sinusoidal obstruction syndrome following hematopoietic cell transplantation - UpToDate [Internet]. [citado 24 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prevention-of->

- hepatic-sinusoidal-obstruction-syndrome-following-hematopoietic-cell-transplantation?search=defibrotide&source=search_result&selectedTitle=2~16&usage_type=default&display_rank=1#H613744808
182. Anonymous. Defitelio [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [citado 3 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/defitelio>
 183. FICHA TECNICA THROMBOCID FORTE 5 mg/g POMADA [Internet]. [citado 5 de septiembre de 2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/64252/FT_64252.html#5-propiedades-farmacol-gicas
 184. Iqbal M, Spaulding AC, Ahmed S, Jani P, Wood C, Niazi S, et al. Opiate and Benzodiazepine Use during Hospitalization for Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) Is Associated with Adverse Health Related Outcomes. *Blood*. 29 de noviembre de 2018;132(Supplement 1):5873-5873.
 185. Overview of anxiety in palliative care - UpToDate [Internet]. [citado 23 de marzo de 2020]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-anxiety-in-palliative-care?search=overview%20of%20anxiety%20in%20palliative%20care&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H21168340
 186. Overview of pruritus and sweating in palliative care - UpToDate [Internet]. [citado 23 de marzo de 2020]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-pruritus-and-sweating-in-palliative-care?search=prurito%20trasplante%20de%20progenitores%20hematopoyeticos&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3#H4269781350
 187. Dopamine: Drug information - UpToDate [Internet]. [citado 24 de marzo de 2020]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/dopamine-drug-information?search=dopamina&source=panel_search_result&selectedTitle=1~148&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1
 188. Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N. *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. Springer; 2018. 689 p.
 189. Ganciclovir and valganciclovir: An overview - UpToDate [Internet]. [citado 30 de agosto de 2020]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/ganciclovir-and-valganciclovir-an-overview?search=ganciclovir&source=search_result&selectedTitle=2~101&usage_type=default&display_rank=1
 190. Foscarnet: An overview - UpToDate [Internet]. [citado 30 de agosto de 2020]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/foscarnet-an-overview?search=foscarnet&source=search_result&selectedTitle=2~65&usage_type=default&display_rank=1
 191. Maffini E, Giaccone L, Festuccia M, Brunello L, Busca A, Bruno B. Treatment of CMV infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Expert Rev Hematol*. 2 de junio de 2016;9(6):585-96.

192. Foscarnet Nephrotoxicity: Mechanism, Incidence and Prevention - Abstract - American Journal of Nephrology 1989, Vol. 9, No. 4 - Karger Publishers [Internet]. [citado 26 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/Abstract/167987>
193. Ficha técnica Aciclovir CINFA 800 mg comprimidos dispersable EFG [Internet]. [citado 24 de marzo de 2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/62478/FT_62478.html
194. Stueber T, Buessecker L, Leffler A, Gillmann H-J. The use of dipyrone in the ICU is associated with acute kidney injury: A retrospective cohort analysis. *Eur J Anaesthesiol EJA*. octubre de 2017;34(10):673-80.
195. Li W, Zeng S, Yu L-S, Zhou Q. Pharmacokinetic drug interaction profile of omeprazole with adverse consequences and clinical risk management. *Ther Clin Risk Manag*. 2013;9:259-71.
196. Maguire M, Franz T, Hains DS. A clinically significant interaction between tacrolimus and multiple proton pump inhibitors in a kidney transplant recipient. *Pediatr Transplant*. 2012;16(6):E217-20.
197. Takahashi K, Motohashi H, Yonezawa A, Okuda M, Ito N, Yamamoto S, et al. Lansoprazole—Tacrolimus Interaction in Japanese Transplant Recipient with CYP2C19 Polymorphism. *Ann Pharmacother*. 1 de mayo de 2004;38(5):791-4.
198. Pascual J, Marcén R, Orea OE, Navarro M, Alarcón MC, Ocaña J, et al. Interaction between omeprazole and tacrolimus in renal allograft recipients: a clinical-analytical study. *Transplant Proc*. noviembre de 2005;37(9):3752-3.
199. Kees MG, Steinke T, Moritz S, Rupprecht K, Paulus EM, Kees F, et al. Omeprazole Impairs the Absorption of Mycophenolate Mofetil But Not of Enteric-Coated Mycophenolate Sodium in Healthy Volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2012;52(8):1265-72.
200. Schaier M, Scholl C, Scharpf D, Hug F, Bonisch-Schmidt S, Dikow R, et al. Proton pump inhibitors interfere with the immunosuppressive potency of mycophenolate mofetil. *Rheumatology*. 1 de noviembre de 2010;49(11):2061-7.
201. Rissling O, Glander P, Hambach P, Mai M, Brakemeier S, Klonower D, et al. No relevant pharmacokinetic interaction between pantoprazole and mycophenolate in renal transplant patients: a randomized crossover study. *Br J Clin Pharmacol*. noviembre de 2015;80(5):1086-96.
202. Provenzani A, D'alessandro N, Polidori P. Toxic Tacrolimus Concentrations Associated With Intravenous Use of Metoclopramide in a Lung Transplant Patient. *Ann Pharmacother*. 2019;53(5):548-9.
203. Prescott WA, Callahan BL, Park JM. Tacrolimus Toxicity Associated with Concomitant Metoclopramide Therapy. *Pharmacotherapy*. abril de 2004;24(4):532-7.
204. Saari TI, Laine K, Neuvonen M, Neuvonen PJ, Olkkola KT. Effect of voriconazole and fluconazole on the pharmacokinetics of intravenous fentanyl. *Eur J Clin Pharmacol*. enero de 2008;64(1):25-30.

205. Hallberg P, Martén L, Wadelius M. Possible fluconazole–fentanyl interaction—a case report. *Eur J Clin Pharmacol.* junio de 2006;62(6):491-2.
206. Codeine: Drug information - UpToDate [Internet]. [citado 26 de marzo de 2020]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/codeine-drug-information?search=codeina&source=panel_search_result&selectedTitle=1~148&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1#F154161
207. Raungrut P, Uchaipichat V, Elliot DJ, Janchawee B, Somogyi AA, Miners JO. In vitro-in vivo extrapolation predicts drug-drug interactions arising from inhibition of codeine glucuronidation by dextropropoxyphene, fluconazole, ketoconazole, and methadone in humans. *J Pharmacol Exp Ther.* agosto de 2010;334(2):609-18.
208. Hsiao S-H, Chang H-J, Hsieh T-H, Kao S-M, Yeh P-Y, Wu T-J. Rhabdomyolysis caused by the moderate CYP3A4 inhibitor fluconazole in a patient on stable atorvastatin therapy: a case report and literature review. *J Clin Pharm Ther.* 2016;41(5):575-8.
209. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, Ganatra S, Barac A, Blaes A, et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Ann Oncol.* 1 de febrero de 2020;31(2):171-90.
210. FICHA TECNICA IVMEND 150 MG POLVO PARA SOLUCION PARA PERFUSION [Internet]. [citado 5 de septiembre de 2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/07437003/FT_07437003.html#4-datos-cl-nicos
211. Prevention of acute graft-versus-host disease - UpToDate [Internet]. [citado 26 de marzo de 2020]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/prevention-of-acute-graft-versus-host-disease?search=metotrexato%20profilaxis%20eich&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H4622241
212. Wiczer T, Dotson E, Tuten A, Phillips G, Maddocks K. Evaluation of incidence and risk factors for high-dose methotrexate-induced nephrotoxicity. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract.* junio de 2016;22(3):430-6.

10. ANEXOS

ANEXO I. Descripción de los esquemas de tratamiento previos

- **Mieloma Múltiple**

VTD		
Ciclos de 28 días		
Fármaco	Dosis	Días
Talidomida	100 mg vía oral	1-28
Dexametasona	40 mg vía oral	1-4, 9-12
Bortezomib	1,3 mg/m ² IV	1, 4, 8 y 11

PAD		
Ciclos de 28 días		
Fármaco	Dosis	Días
Bortezomib	1,3 mg/m ² IV	1, 4, 8 y 11
Adriamicina	9 mg/m ² IV	1-4
Dexametasona	40 mg oral	1-4, 9-12, 17-20

VCD		
Ciclos de 21 días		
Fármaco	Dosis	Días
Bortezomib	1,3 mg/m ² IV	1, 4, 8 y 11
Ciclofosfamida	500 mg IV	1, 8 y 15
Dexametasona	40 mg vía oral/IV	1-4, 9-12

LenDex		
Ciclos de 28 días		
Fármaco	Dosis	Días
Lenalidomida	25 mg vía oral	1-21
Dexametasona	40 mg vía oral	1, 8, 14 y 22

KRD			
Ciclos de 28 días			
Ciclo	Fármaco	Dosis	Días
1º	Carfilzomib	20 mg/m ² IV	1-2
		27 mg/m ² IV	8, 9, 15, 16
	Lenalidomida	25 mg vía oral	1-21
	Dexametasona	20 mg IV	1, 2, 8, 9, 15, 16
		20 mg vía oral	22, 23
2º-12º	Carfilzomib	27 mg/m ² IV	1, 2, 8, 9, 15, 16
		25 mg vía oral	1-21
	Dexametasona	40 mg IV	1, 8, 15
		40 mg vía oral	22
13º-18º	Carfilzomib	27 mg/m ²	1, 2, 15, 16
		25 mg vía oral	1-21
	Dexametasona	40 mg IV	1, 15
		40 mg vía oral	8, 22

VelDex		
Ciclos de 21 días		
Fármaco	Dosis	Días
Bortezomib	1,3 mg/m ² IV	1, 4, 8 y 11
Dexametasona	40 mg vía oral/IV	1, 2, 3, 4/ 9, 10, 11, 12

VRD		
Ciclos de 28 días		
Fármaco	Dosis	Días
Bortezomib	1,3 mg/m ² SC	1, 4, 8 y 11
Dexametasona	40 mg vía oral/IV	1-4, 9-12
Lenalidomida	25 mg vía oral	1-21

HiperCVAD		
Ciclos de 28 días		
Fármaco	Dosis	Días
Ciclofosfamida	300 mg/m ² /12h IV	1 – 3
Adriamicina	25 mg/m ² IV	4, 5
Vincristina	1 mg IV	4, 5
	2 mg IV	11
Dexametasona	20 mg/m ² vía oral	1-4, 11-14

VAD		
Ciclos de 28 días		
Fármaco	Dosis	Días
Vincristina	0,4 mg/día IV	1-4
Adriamicina	9 mg/m ² /día IV	1-4
Dexametasona	40 mg vía oral/IV	1-4, 9-12 y 17-20 (ciclos impares)/ 1-4 (ciclos pares)

PCD		
Ciclos de 28 días		
Fármaco	Dosis	Días
Pomalidomida	4 mg/día vía oral	1-21
Ciclofosfamida	400 mg/día vía oral	1, 8, 15
Dexametasona	40 mg/día vía oral	1-4, 15-18

Bendamustina-dexametasona		
Ciclos de 28 días		
Fármaco	Dosis	Días
Bendamustina	80 mg/m ²	1, 2
Dexametasona	40 mg IV	1, 2

Daratumumab			
Ciclos de 28 días			
Ciclos	Fármaco	Dosis	Días
1 ^º -2 ^º	Daratumumab	16 mg/kg IV	1, 8, 15, 22
	Dexametasona	4 mg vía oral	2, 3, 9, 10, 16, 17, 23, 24
3 ^º -6 ^º	Daratumumab	16 mg/kg IV	1, 15
	Dexametasona	4 mg vía oral	2, 3, 16, 17
7 ^º y sucesivos	Daratumumab	16 mg/kg IV	1
	Dexametasona	4 mg vía oral	2, 3

GEM2010>65AÑOS BRAZO A			
Esquema	Fármaco	Dosis	Días
1º ciclo (6 semanas)	Melfalán	9 mg/m ² IV	1-4
	Prednisona	60 mg/m ² IV	1-4
	Bortezomib	1,3 mg/m ² IV	1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32
2º-9º ciclo (4 semanas)	Melfalán	9 mg/m ² IV	1-4
	Prednisona	60 mg/m ² IV	1-4
	Bortezomib	1,3 mg/m ² IV	1, 8, 15, 22
Posteriormente, ciclos de 21 días	Lenalidomida	25 mg vía oral	1-21
	Dexametasona	40 mg vía oral	1, 8, 15, 22

VBMCP/VBAD			
Ciclos alternos de VBMCP y VBAD de 35 días			
Esquema	Fármaco	Dosis	Días
VBMCP	Vincristina	0,03 mg/kg (hasta 2 mg) IV	1
	Carmustina	0,5 mg/kg IV	1
	Ciclofosfamida	10 mg/kg IV	1
	Melfalán	0,25 mg/kg vía oral	1-4
	Prednisona	1 mg/kg vía oral	1-4
		0,5 mg/kg vía oral	5-8
		0,25 mg/kg vía oral	9-12
VBAD	Vincristina	1 mg IV	1
	Carmustina	30 mg/m ² IV	1
	Doxorrubicina	40 mg/m ² IV	1
	Dexametasona	40 mg vía oral	2-4, 9-12, 17-20

VMP		
Ciclos de 6 semanas		
Fármaco	Dosis	Días
Melfalán	9 mg/m ² vía oral	1-4
Prednisona	60 mg/m ² vía oral	1-4
Bortezomib	1,3 mg/m ² IV/SC	1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32 (primeros 4 ciclos)/ 1, 8, 22, 29 (ciclos 5-9)

VTD-PACE		
Ciclos de 28 días		
Fármaco	Dosis	Días
Bortezomib	1 mg/m ² IV/SC	1, 4, 8 y 11
Talidomida	200 mg vía oral	4-7
Dexametasona	40 mg vía oral	4-7
Cisplatino	10mg/m ² IV	4-7
Adriamicina	10 mg/m ² IV	4-7
Ciclofosfamida	400 mg/m ² IV	4-7
Etopósido	40 mg/m ² IV	4-7

- **Leucemia mieloide aguda**

Pethema LAM 2010 <65 años		
Fase	Tratamiento	Días
Inducción	Idarrubicina 12 mg/m ² IV	1-3
	ARA-C 200 mg/m ² IV	1-7
Tratamiento postremisión del grupo de riesgo favorable		
Consolidación	ARA-C 3 g/m ² /12 horas IV	1, 3, 5
Tratamiento postremisión del grupo de riesgo intermedio		
Consolidación ciclo 1	Idarrubicina 12 mg/m ² IV	1-3
	ARA-C 200 mg/m ² IV	1-7
Consolidación ciclo 2	ARA-C 3 g/m ² /12h IV	1, 3, 5
Tratamiento postremisión del grupo de alto riesgo		
Consolidación ciclo 1	Idarrubicina 12 mg/m ² IV	1-3
	ARA-C 200 mg/m ² IV	1-7
Consolidación ciclos 2	ARA-C 3 g/m ² /12h IV	1, 3, 5

ARA-C: Citarabina;

FLAGIDA		
Ciclos de 28 días		
Fármaco	Dosis	Días
Fludarabina	30 mg/m ² IV	1-4
Citarabina	2 g/m ² IV	1-5
Idarrubicina	12 mg/m ² IV	1-3

Azacitidina		
Ciclos de 28 días		
Fármaco	Dosis	Días
Azacitidina	75 mg/m ² SC	1-7

- **LDCG-B**

R-CHOP		
Ciclos de 21 días		
Fármaco	Dosis	Día
Rituximab	375 mg/m ² IV	1
Ciclofosfamida	750 mg/m ² IV	1
Doxorrubicina	50 mg/m ² IV	1
Vincristina	1,4 mg/m ² (máximo 2 mg) IV	1
Prednisona	60 mg/m ² vía oral/IV	1-5

B-RAM		
Ciclos de 50 días		
Fármaco	Dosis	Días
Rituximab	375 mg/m ² IV	4, 18, 32
Metotrexato	3g/m ² IV	2, 16, 30
Citarabina	3g/m ² IV	3, 17, 31
Carmustina	100mg/m ² IV	1

R-EPOCH-DA		
Ciclos de 21 días		
Fármaco	Dosis	Día
Etopósido	50 mg/m ² IV	1-5
Doxorrubicina	10 mg/m ² IV	1-5
Vincristina	0,4 mg/m ² IV	1-5
Ciclofosfamida	750 mg/m ² IV	5
Prednisona	60 mg/m ² vía oral	1-5
Rituximab	375 mg/m ² IV	1

IGEV		
Ciclos de 21 días		
Fármaco	Dosis	Día
Ifosfamida	2 g/m ² IV	1-4
Gemcitabina	800 mg/m ² IV	1-4
Vinorelbina	20 mg/m ² IV	1
Prednisolona	100 mg vía oral	1-4

R-DHAP		
Ciclos de 21 días		
Fármaco	Dosis	Día
Rituximab	375 mg/m ² IV	1
Dexametasona	20 mg IV	1-4
Citarabina	2g/m ² c/12h	2
Cisplatino	100mg/m ² IV	1

R-GDP		
Ciclos de 21 días		
Fármaco	Dosis	Día
Rituximab	375 mg/m ² IV	1
Gemcitabina	1 g/m ² IV	1, 8
Dexametasona	40 mg IV	1-4
Cisplatino	25 mg/m ² IV	1-3

R-ESHAP		
Ciclos de 21 días		
Fármaco	Dosis	Día
Rituximab	375 mg/m ² IV	1
Etopósido	40 mg/m ² IV	1-4
Metilprednisolona	500 mg IV	1-4
Cisplatino	25 mg/m ² IV	1-4
Citarabina	2g/m ² IV	5

- **Linfoma cerebral primario**

BAM		
Ciclos de 50 días		
Fármaco	Dosis	Día
Metotrexato	2 g/m ² IV	8, 24, 40
Citarabina	3 g/m ² IV	9, 25, 41
Carmustina	100 mg/m ² IV	1

R-ICE		
Ciclos de 21 días		
Fármaco	Dosis	Día
Rituximab	375 mg/m ² IV	1, 8
Ifosfamida	5 g/m ² IV	2
Carboplatino	AUC 5 IV	2
Etopósido	100 mg/m ² IV	2-4

B-RAM		
Ciclos de 50 días		
Fármaco	Dosis	Días
Rituximab	375 mg/m ² IV	4, 18, 32
Metotrexato	3g/m ² IV	2, 16, 30
Citarabina	3g/m ² IV	3, 17, 31
Carmustina	100mg/m ² IV	1

- **Linfoma de células del manto**

R-CHOP/R-DHAP alternados		
R-CHOP		
Ciclos de 21 días		
Fármaco	Dosis	Día
Rituximab	375 mg/m ² IV	1
Ciclofosfamida	750 mg/m ² IV	1
Doxorrubicina	50 mg/m ² IV	1
Vincristina	1,4 mg/m ² (máximo 2 mg) IV	1
Prednisona	60 mg/m ² vía oral/IV	1-5
R-DHAP		
Ciclos de 21 días		
Fármaco	Dosis	Día
Rituximab	375 mg/m ² IV	1
Dexametasona	20 mg IV	1-4
Citarabina	2g/m ² c/12h	2
Cisplatino	100mg/m ² IV	1

R-bendamustina		
Ciclos de 28 días		
Fármaco	Dosis	Día
Rituximab	375 mg/m ² IV	1
Bendamustina	90 mg/m ² IV	1-2

R-CHOP		
Ciclos de 21 días		
Fármaco	Dosis	Día
Rituximab	375 mg/m ² IV	1
Ciclofosfamida	750 mg/m ² IV	1
Doxorrubicina	50 mg/m ² IV	1
Vincristina	1,4 mg/m ² (máximo 2 mg) IV	1
Metilprednisolona	60 mg/m ² IV	1
Prednisona	60 mg/m ² vía oral	2-5

- **Linfoma de Hodgkin con esclerosis nodular**

ABVD		
Ciclos de 28 días		
Fármaco	Dosis	Día
Adriamicina	25 mg/m ² IV	1, 15
Bleomicina	10 mg/m ² IV	1, 15
Vinblastina	6 mg/m ² IV	1, 15
Dacarbazina	375 mg/m ² IV	1, 15

IGEV		
Ciclos de 21 días		
Fármaco	Dosis	Día
Ifosfamida	2 g/m ² IV	1-4
Gemcitabina	800 mg/m ² IV	1-4
Vinorelbina	20 mg/m ² IV	1

Brentuximab		
Ciclos de 21 días		
Fármaco	Dosis	Día
Brentuximab	1,8 mg/kg IV	1

Pembrolizumab		
Ciclos de 21 días		
Fármaco	Dosis	Día
Pembrolizumab	200 mg IV	1

- **Linfoma de Hodgkin rico en linfocitos**

ABVD		
Ciclos de 28 días		
Fármaco	Dosis	Día
Adriamicina	25 mg/m ² IV	1, 15
Bleomicina	10 mg/m ² IV	1, 15
Vinblastina	6 mg/m ² IV	1, 15
Dacarbazina	375 mg/m ² IV	1, 15

R-DHAP		
Ciclos de 21 días		
Fármaco	Dosis	Día
Rituximab	375 mg/m ² IV	1
Dexametasona	20 mg IV	1-4
Citarabina	2g/m ² c/12h	2
Cisplatino	100mg/m ² IV	1

R-IGEV		
Ciclos de 21 días		
Fármaco	Dosis	Día
Rituximab	375 mg/m ² IV	1
Ifosfamida	2 g/m ² IV	1-4
Gemcitabina	800 mg/m ² IV	1-4
Vinorelbina	20 mg/m ² IV	1

R-bendamustina		
Ciclos de 28 días		
Fármaco	Dosis	Día
Rituximab	375 mg/m ² IV	1
Bendamustina	90 mg/m ² IV	1-2

- **Linfoma folicular**

R-CHOP		
Ciclos de 21 días		
Fármaco	Dosis	Día
Rituximab	375 mg/m ² IV	1
Ciclofosfamida	750 mg/m ² IV	1
Doxorrubicina	50 mg/m ² IV	1
Vincristina	1,4 mg/m ² (máximo 2 mg) IV	1
Prednisona	60 mg/m ² vía oral/IV	1-5

R-bendamustina		
Ciclos de 28 días		
Fármaco	Dosis	Día
Rituximab	375 mg/m ² IV	1
Bendamustina	90 mg/m ² IV	1-2

Bendamustina		
Ciclos de 28 días		
Fármaco	Dosis	Día
Bendamustina	90 mg/m ² IV	1-2

GemOx		
Ciclos de 14 días		
Fármaco	Dosis	Día
Gemcitabina	1 g/m ² IV	1
Oxaliplatino	100 mg/m ² IV	1

Idelalisib		
Continuo		
Fármaco	Dosis	Día
Idelalisib	100mg c/12 h vía oral	Todos los días

R-ESHAP		
Ciclos de 21 días		
Fármaco	Dosis	Día
Rituximab	375 mg/m ² IV	1
Etopósido	40 mg/m ² IV	1-4
Metilprednisolona	500 mg IV	1-4
Cisplatino	25 mg/m ² IV	1-4
Citarabina	2g/m ² IV	5

- **Linfoma de células grandes B mediastínico primario**

R-CHOEP		
Ciclos de 21 días		
Fármaco	Dosis	Día
Rituximab	375 mg/m ² IV	1
Ciclofosfamida	750 mg/m ² IV	2
Doxorrubicina	50 mg/m ² IV	2
Vincristina	1,4 mg/m ² (max 2 mg)	2
Etopósido	100 mg/m ² IV	2-4
Prednisona	100 mg/m ² oral	2-6

R-CHOP		
Ciclos de 21 días		
Fármaco	Dosis	Día
Rituximab	375 mg/m ² IV	1
Ciclofosfamida	750 mg/m ² IV	1
Doxorrubicina	50 mg/m ² IV	1
Vincristina	1,4 mg/m ² (máximo 2 mg) IV	1
Prednisona	60 mg/m ² vía oral/IV	1-5

- **Linfoma de células T periféricas**

Brentuximab		
Ciclos de 21 días		
Fármaco	Dosis	Día
Brentuximab	1,8 mg/kg IV	1

CHOP		
Ciclos de 21 días		
Fármaco	Dosis	Día
Ciclofosfamida	750 mg/m ² IV	1
Doxorrubicina	50 mg/m ² IV	1
Vincristina	1,4 mg/m ² (hasta 2 mg) IV	1
Prednisona	60 mg/m ² vía oral	2-5

CHOP-14		
Ciclos de 14 días		
Fármaco	Dosis	Día
Ciclofosfamida	750 mg/m ² IV	1
Doxorrubicina	50 mg/m ² IV	1
Vincristina	1,4 mg/m ² (máx 2 mg) IV	1
Prednisona	100 mg vía oral/IV	1-5

ESHAP		
Ciclos de 21 días		
Fármaco	Dosis	Día
Etopósido	40mg/m ² IV	2-5
Cisplatino	25 mg/m ² IV	2-5
Metilprednisolona	250 mg/m ² IV	2-5
Citarabina	2g/m ² IV	6

IFE		
Ciclos de 28 días		
Fármaco	Dosis	Día
Ifosfamida	10g/m ² IV	1-3
Etopósido	150 mg/m ² /12h	1-3

R-DHAP		
Ciclos de 21 días		
Fármaco	Dosis	Día
Rituximab	375 mg/m ² IV	1
Dexametasona	20 mg IV	1-4
Citarabina	2g/m ² c/12h	2
Cisplatino	100mg/m ² IV	1

- **Síndrome mielodisplásico**

Azacitidina		
Ciclos de 28 días		
Fármaco	Dosis	Días
Azacitidina	75 mg/m ² SC	1-7

- **Carcinoma embrionario de testículo**

BEP		
Ciclos de 21 días		
Fármaco	Dosis	Día
Bleomicina	30.000 UI IV	1,8 ,15
Etopósido	150 mg/m ² IV	1-5
Cisplatino	20 mg/m ²	1-5

TIP		
Ciclos de 21 días		
Fármaco	Dosis	Día
Ifosfamida	1200 mg/m ² IV	2-5
Paclitaxel	200 mg/m ² IV	1
Cisplatino	20 mg/m ² IV	2-5

- **Leucemia linfocítica crónica**

Ibrutinib		
Continuo		
Fármaco	Dosis	Día
Ibrutinib	420 mg vía oral	Todos los días

RFC		
Ciclos de 28 días		
Fármaco	Dosis	Día
Rituximab	375 mg/m ² IV	1
Fludarabina	25 mg/m ² IV	1-3
Ciclofosfamida	250 mg/m ² IV	1-3

Alemtuzumab		
Semanal		
Fármaco	Dosis	Día
Alemtuzumab	30 mg IV	1, 3, 5

Clorambucilo-prednisona		
Ciclos de 30 días		
Fármaco	Dosis	Día
Clorambucilo	16 mg oral	1
Prednisona	60 mg oral	1

R-CHOP + IBRUTINIB		
R-CHOP		
Ciclos de 21 días		
Fármaco	Dosis	Día
Rituximab	375 mg/m ² IV	1
Ciclofosfamida	750 mg/m ² IV	1
Doxorrubicina	50 mg/m ² IV	1
Vincristina	1,4 mg/m ² (máximo 2 mg) IV	1
Prednisona	60 mg/m ² vía oral/IV	1-5
Ibrutinib	420 mg vía oral	Diario

- **Estesioneuroblastoma**

CDPP-VP16-RT		
Ciclos de 21 días		
Fármaco	Dosis	Día
Cisplatino	33 mg/m ² IV	1-3
Etopósido	100 mg/m ² IV	1-3

- Leucemia linfocítica aguda

FLAGIDA		
Ciclos de 28 días		
Fármaco	Dosis	Días
Fludarabina	30 mg/m ² IV	1-4
Citarabina	2 g/m ² IV	1-5
Idarrubicina	12 mg/m ² IV	1-3

LAL OLD 2007		
Fase	Tratamiento	Días
Prefase	PDN 60 mg/m ² /día vía oral/IV	1-7
	TIT ESTANDAR (MTX 12 mg, ARA-C 30 mg, hidrocortisona: 20 mg)	1
Inducción a la remisión	DXM 10 mg/m ² /día vía oral	1,2,8-11
	VCR 1,5 mg IV	1, 8
	IDA 10 mg IV	1, 2, 8, 9
	ARA-C 60 mg/m ² IV	16-19, 23-26
	CFM 300 mg/m ² IV	15-17
	TIT ESTANDAR	1, 22
Consolidación (6 ciclos de consolidación a intervalos de 4-6 semanas)		
Ciclos 1, 3, 5	MTX 1g/m ² IV	1
	L-ASA 10.000 UI/m ² IM/IV	2
Ciclos 2, 4, 6	ARA-C 1.000mg/m ² IV	1, 3, 5
Mantenimiento (hasta completar 2 años desde diagnóstico)	MP 60 mg/m ² /día vía oral	Diario (continuo)
	MTX 25 mg/m ² /semana IM	Semanal (continuo)
Reinducción (cada dos meses el primer año de mantenimiento y cada 3 el segundo)	VCR 1 mg IV	1
	DXM 40 mg/día vía oral/IV	1-2

ARA-C: citarabina; CFM: ciclofosfamida; DXM: dexametasona; L-ASA: asparraginasas; LAL: leucemia aguda linfoblástica; IDA: idarrubicina; MP: mercaptopurina; MTX: metotrexato; PDN: prednisolona; TIT: triple intratecal; VNR: vincristina

Pethema LAL-AR-2011		
Fase	Tratamiento	Días
Prefase	PDN 60 mg/m ² /día vía oral/IV	1-7
	TIT ESTANDAR (MTX 12 mg, ARA-C 30 mg, hidrocortisona: 20 mg)	1
Inducción-1	VCR 1,5 mg/m ² (máx. 2mg)	1, 8, 15, 22
	DNR 45 mg/m ² IV	1, 8, 15, 22
	PDN 60mg/m ² /día vía oral/IV	1-14
	PDN 30 mg/m ² /día vía oral/IV	15-21
	PDN 15 mg/m ² /día vía oral/IV	21-28
	L-ASA de E.coli 10.000UI/m ² IV	16-20, 23-27
	TIT	1, 22
Inducción-2	FLAG-IDA: IDA 12 mg/m ² IV	1, 3, 5
	Fludarabina 30 mg/m ² IV	1-5
	ARA-C 2g/m ² IV	1-5
	G-CSF 300ug/día IV/SC	1-5
	TIT	7
Consolidación-1	DXM 20 mg/m ² /día vía oral/IV	1-5

	DXM 10 mg/m ² /día vía oral/IV	6
	DXM 5 mg/m ² /día vía oral/IV	7
	DXM 2,5 mg/m ² /día vía oral/IV	8
	VCR 1,5 mg/m ² /día (max 2mg) IV	1, 8
	MTX 3g/m ² /día IV	1
	L-ASA de E.coli 20.000UI/m ²	3
	TIT	1
Consolidación-2	DXM 20 mg/m ² /día vía oral/IV	1-5
	DXM 10 mg/m ² /día vía oral/IV	6
	DXM 5 mg/m ² /día vía oral/IV	7
	DXM 2,5 mg/m ² /día vía oral/IV	8
	ARA-C 2g/m ² /12h	1-2
	L-ASA de E. coli 20.000UI/m ² IV	3
	TIT	4
Consolidación-3	DXM 20 mg/m ² /día vía oral/IV	1-5
	DXM 10 mg/m ² /día vía oral/IV	6
	DXM 5 mg/m ² /día vía oral/IV	7
	DXM 2,5 mg/m ² /día vía oral/IV	8
	VCR 1,5 mg/m ² /día (max 2mg) IV	1, 8
	MTX 3g/m ² /día IV	1
	L-ASA de E. coli 20.000UI/m ²	3
	TIT	1

ARA-C: citarabina; DXM: dexametasona; G-CSF: factor estimulador de colonias de granulocitos; L-ASA: asparraginas; LAL: leucemia aguda linfoblástica; IDA: idarrubicina; MP: mercaptopurina; MTX: metotrexato; PDN: prednisona; TIT: triple intratecal; VCR: vincristina

- **Leucemia mieloide crónica**

Azacitidina*		
Ciclos de 28 días		
Fármaco	Dosis	Días
Azacitidina	75 mg/m ² SC	1-7
*En leucemia mielomonocítica crónica		

Dasatinib		
Continuo		
Fármaco	Dosis	Día
Dasatinib	70 mg c/12h vía oral	Diario

FLAGIDA		
Ciclos de 28 días		
Fármaco	Dosis	Días
Fludarabina	30 mg/m ² IV	1-4
Citarabina	2 g/m ² IV	1-5
Idarrubicina	12 mg/m ² IV	1-3

- **Carcinoma de ovario**

PACE		
Ciclos de 28 días		
Fármaco	Dosis	Día
Cisplatino	10 mg/m ² IV	1-4
Doxorrubicina	10 mg/m ² IV	1-4
ciclofosfamida	400 mg/m ² IV	1-4

Etopósido	40 mg/m ² IV	1-4
-----------	-------------------------	-----

- **Leucemia de células dendríticas**

IGEV		
Ciclos de 21 días		
Fármaco	Dosis	Día
Ifosfamida	2 g/m ² IV	1-4
Gemcitabina	800 mg/m ² IV	1-4
Vinorelbina	20 mg/m ² IV	1
Prednisolona	100 mg vía oral	1-4

LAL OLD 2007		
Fase	Tratamiento	Días
Prefase	PDN 60 mg/m ² /día vía oral/IV	1-7
	TIT ESTANDAR	1
Inducción a la remisión	DXM 10 mg/m ² /día vía oral	1,2,8-11
	VCR 1,5 mg IV	1, 8
	IDA 10 mg IV	1, 2, 8, 9
	ARA-C 60 mg/m ² IV	16-19, 23-26
	CFM 300 mg/m ² IV	15-17
	TIT ESTANDAR	1, 22
Consolidación (6 ciclos de consolidación a intervalos de 4-6 semanas)		
Ciclos 1, 3, 5	MTX 1g/m ² IV	1
	L-ASA 10.000 UI/m ² IM/IV	2
Ciclos 2, 4, 6	ARA-C 1.000mg/m ² IV	1, 3, 5
Mantenimiento (hasta completar 2 años desde diagnóstico)	MP 60 mg/m ² /día vía oral	Diario (continuo)
	MTX 25 mg/m ² /semana IM	Semanal (continuo)
Reinducción (cada dos meses el primer año de mantenimiento y cada 3 el segundo)	VCR 1 mg IV	1
	DXM 40 mg/día vía oral/IV	1-2

ARA-C: citarabina; CFM: ciclofosfamida; DXM: dexametasona; L-ASA: asparraginas; LAL: leucemia aguda linfoblástica; IDA: idarrubicina; MP: mercaptopurina; MTX: metotrexato; PDN: prednisolona; TIT: triple intratecal; VNR: vincristina

- **Leucemia promielocítica aguda**

Pethema LPA 2005		
Fase	Tratamiento	Días
Inducción	IDA 12 mg/m ² IV	2, 4, 6, 8 (≥60 años solo días 2, 4, 6)
	ATRA 45 mg/m ² IV	1
	Dexametasona 2,5 mg/m ² /12 horas (si leucocitos >5 x10 ⁹ /L) vía oral	1-15
Consolidación (riesgo bajo)	IDA 5 mg/m ² IV	1-4
	ATRA 45 mg/m ² IV	1-15
	MTZ 10 mg/m ² IV	1-3
	ATRA 45 mg/m ² IV	1-15
Consolidación (riesgo intermedio)	IDA 12 mg/m ² IV	1
	ATRA 45 mg/m ² IV	1-15
	IDA 5 mg/m ² IV	1-4
	Ara-C 500 mg/m ² IV	1-4
	ATRA 45 mg/m ² IV	1-15
	MTZ 10 mg/m ² IV	1-3
Consolidación (riesgo alto)	ATRA 45 mg/m ² IV	1-15
	IDA 5 mg/m ² IV	1-4
	Ara-C 1000 mg/m ² IV	1-4
	ATRA 45 mg/m ² IV	1-15
	MTZ 10 mg/m ² IV	1-3
	ATRA 45 mg/m ² IV	1-15
Mantenimiento (2 años)	IDA 12 mg/m ² IV	1
	Ara-C 500 mg/m ² IV	1, 2
	ATRA 45 mg/m ² IV	1-15
	ATRA 45 mg/m ²	1-15 (c/3 meses)
	MTX 15 mg/m ²	Semanal
	6- Mercaptopurina 50 mg/m ²	Diariamente

IDA: idarrubicina; MTZ: mitoxantrona; MTX: metotrexato

- **Linfoma anaplástico de células grandes**

Brentuximab		
Ciclos de 21 días		
Fármaco	Dosis	Día
Brentuximab	1,8 mg/kg IV	1

CHOP		
Ciclos de 21 días		
Fármaco	Dosis	Día
Ciclofosfamida	750 mg/m ² IV	1
Doxorrubicina	50 mg/m ² IV	1
Vincristina	1,4 mg/m ² (hasta 2 mg) IV	1
Prednisona	60 mg/m ² vía oral	2-5

MTX-ARA-C		
Ciclos de 21 días		
Fármaco	Dosis	Día
Metotrexato	1000 mg/m ² IV	1
Citarabina	3000mg/m ² /12h (18-60 años)	2, 3
	1000 mg/m ² /12h (>60 años)	

- **Linfoma angioinmunoblástico de células T**

ABVD		
Ciclos de 28 días		
Fármaco	Dosis	Día
Adriamicina	25 mg/m ² IV	1, 15
Bleomicina	10 mg/m ² IV	1, 15
Vinblastina	6 mg/m ² IV	1, 15
Dacarbazina	375 mg/m ² IV	1, 15

Brentuximab		
Ciclos de 21 días		
Fármaco	Dosis	Día
Brentuximab	1,8 mg/kg IV	1

R-DHAP		
Ciclos de 21 días		
Fármaco	Dosis	Día
Dexametasona	20 mg IV	1-4
Citarabina	2g/m ² c/12h	2
Cisplatino	100mg/m ² IV	1

IGEV		
Ciclos de 21 días		
Fármaco	Dosis	Día
Ifosfamida	2 g/m ² IV	1-4
Gemcitabina	800 mg/m ² IV	1-4
Vinorelbina	20 mg/m ² IV	1
Prednisolona	100 mg vía oral	1-4

- **Linfoma de Hodgkin con celularidad mixta**

IGEV		
Ciclos de 21 días		
Fármaco	Dosis	Día
Ifosfamida	2 g/m ² IV	1-4
Gemcitabina	800 mg/m ² IV	1-4
Vinorelbina	20 mg/m ² IV	1
Prednisolona	100 mg vía oral	1-4

- **Linfoma esplénico de zona marginal de células B**

R-CHOP		
Ciclos de 21 días		
Fármaco	Dosis	Día
Rituximab	375 mg/m ² IV	1
Ciclofosfamida	750 mg/m ² IV	1
Doxorrubicina	50 mg/m ² IV	1
Vincristina	1,4 mg/m ² (máximo 2 mg) IV	1
Prednisona	60 mg/m ² vía oral/IV	1-5

- **Linfoma inclasificable LDCG-B/LH**

ABVD		
Ciclos de 28 días		
Fármaco	Dosis	Día
Adriamicina	25 mg/m ² IV	1, 15
Bleomicina	10 mg/m ² IV	1, 15
Vinblastina	6 mg/m ² IV	1, 15
Dacarbazina	375 mg/m ² IV	1, 15

Brentuximab		
Ciclos de 21 días		
Fármaco	Dosis	Día
Brentuximab	1,8 mg/kg IV	1

I GEV		
Ciclos de 21 días		
Fármaco	Dosis	Día
Ifosfamida	2 g/m ² IV	1-4
Gemcitabina	800 mg/m ² IV	1-4
Vinorelbina	20 mg/m ² IV	1
Prednisolona	100 mg vía oral	1-4

- **Linfoma plasmablastico**

EPOCH		
Ciclos de 21 días		
Fármaco	Dosis	Día
Doxorrubicina	10 mg/m ² IV	1-4
Etopósido	50 mg/m ² IV	1-4
Vincristina	0,4 mg/m ² IV	1-4
Ciclofosfamida	750 mg/m ² IV	5

- **Mielofibrosis**

Danazol		
Diario		
Fármaco	Dosis	Día
Danazol	200 mg c/12h vía oral	Diario

Ruxolitinib		
Diario		
Fármaco	Dosis	Día
Ruxolitinib	15 mg c/12h vía oral	Diario

- **Teratoma inmaduro**

BEP		
Ciclos de 21 días		
Fármaco	Dosis	Día
Bleomicina	30UI IV	1,8 ,15
Etopósido	150 mg/m2 IV	1-5
Cisplatino	20 mg/m2	1-5

TIP		
Ciclos de 21 días		
Fármaco	Dosis	Día
Ifosfamida	1200 mg/m2 IV	2-5
Paclitaxel	200 mg/m2 IV	1
Cisplatino	20 mg/m2 IV	2-5

- **LNH de manto con infiltración de LDCG-B**

R-bendamustina		
Ciclos de 28 días		
Fármaco	Dosis	Día
Rituximab	375 mg/m2 IV	1
Bendamustina	90 mg/m2 IV	1-2

B-RAM		
Ciclos de 50 días		
Fármaco	Dosis	Días
Rituximab	375 mg/m2 IV	4, 18, 32
Metotrexato	3g/m2 IV	2, 16, 30
Citarabina	3g/m2 IV	3, 17, 31
Carmustina	100mg/m2 IV	1

ANEXO II. Resto de fármacos prescritos, número de pacientes a los que se les prescribió, porcentaje respecto al total de fármacos prescritos totales y grupo terapéutico al que pertenecen.

Resto de fármacos	Nº pacientes (n=140)	Porcentaje (%)	Grupo terapéutico (clasificación ATC)
Furosemida oral/IV	127	7,8	C03CA - SULFONAMIDAS, MONOFÁRMACOS
Ácido fólico oral	92	5,7	B03BB - ÁCIDO FÓLICO Y DERIVADOS
Bicarbonato sódico IV	79	4,9	B05XA - SOLUCIONES DE ELECTROLITOS
Morfina IV/SC	78	4,8	N02AA - ALCALOIDES NATURALES DEL OPIO
Codeína oral	47	2,9	R05DA - ALCALOIDES DEL OPIO Y DERIVADOS
Loperamida oral	46	2,8	A07DA - ANTIPROPULSIVOS
Vancomicina IV	41	2,5	J01XA - GLICOPÉPTIDOS ANTIBACTERIANOS
Magnesio sulfato IV	38	2,3	B05XA - SOLUCIONES ELECTROLÍTICAS
Clorpromazina oral/IM/IV	36	2,2	N05AA - FENOTIAZINAS CON CADENA LATERAL ALIFÁTICA
Metamizol IV	31	1,9	N02BB - PIRAZOLONAS
Lactulosa oral	29	1,8	A06AD - LAXANTES OSMÓTICOS
Bisoprolol oral	25	1,5	C07AB - AGENTES BETA- BLOQUEANTES SELECTIVOS
Insulina regular SC	25	1,5	A10AB - INSULINAS Y ANÁLOGOS DE ACCIÓN RÁPIDA PARA INYECCIÓN
Amikacina IV	22	1,4	J01GB - OTROS AMINOGLUCÓSIDOS
Fentanilo oral/sublingual/transdérmico	22	1,4	N02AB - DERIVADOS DE LA FENILPIPERIDINA
Lidocaina oral/tópica	21	1,3	N01BB - AMIDAS
Atorvastatina oral	20	1,2	C10AA - INHIBIDORES DE LA HMG COA REDUCTASA
Pentosano polisulfato sódico tópico	20	1,2	C05BA - HEPARINAS O HEPARINOIDES PARA USO TÓPICO
Levotiroxina oral	19	1,2	H03AA - HORMONAS TIROIDEAS
Metilprednisolona IV	19	1,2	H02AB - GLUCOCORTICOIDES
Teicoplanina IV	18	1,1	J01XA - GLICOPÉPTIDOS ANTIBACTERIANOS
Albumina humana IV	16	1	B05AA - SUSTITUTOS DE LA SANGRE Y FRACCIONES PROTEICAS DEL PLASMA
Gabapentina oral	16	1	N03AX - OTROS ANTIEPILÉPTICOS
Escopolamina butilbromuro IV	15	0,9	A03BB - ALCALOIDES SEMISINTÉTICOS DE LA BELLADONA, COMPUESTOS DE AMONIO CUATERNARIO
Calcio gluconato IV	14	0,9	A12AA - CALCIO
Diazepam oral	14	0,9	N05BA - DERIVADOS DE LA BENZODIAZEPINA
Amitriptilina oral	13	0,8	N06AA - INHIBIDORES NO SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE MONOAMINAS

Mirtazapina oral	13	0,8	N06AX - OTROS ANTIDEPRESIVOS
Nifedipino oral	13	0,8	C08CA - DERIVADOS DE LA DIHIDROPIRIDINA
Dopamina IV	12	0,7	C01CA - AGENTES ADRENÉRGICOS Y DOPAMINÉRGICOS
Magnesio hidróxido oral	12	0,7	A12CC - MAGNESIO
Ranitidina oral/IV	12	0,7	A02BA - ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR H2
Triamcinolona tópica	12	0,7	C05AX - OTROS AGENTES DE USO TÓPICO PARA EL TRATAMIENTO DE HEMORROIDES Y FISURAS ANALES
Ácido acetilsalicílico oral	11	0,7	B01AC - INHIBIDORES DE LA AGREGACIÓN PLAQUETARIA, EXCLUYENDO HEPARINA
Insulina glulisina SC	11	0,7	A10AB - INSULINAS Y ANÁLOGOS DE ACCIÓN RÁPIDA PARA INYECCIÓN
Magnesio bromuro oral	11	0,7	A12CC - MAGNESIO
Magnesio fluoruro oral	11	0,7	A12CC - MAGNESIO
Pregabalina oral	11	0,7	N03AX - OTROS ANTIEPILÉPTICOS
Ácido tranexámico IV	10	0,6	B02AA - AMINOÁCIDOS
Bemiparina SC	10	0,6	B01AB - GRUPO DE LA HEPARINA
Calcio carbonato oral	10	0,6	A12AA - CALCIO
Micafungina IV	10	0,6	J02AX - OTROS ANTIMICÓTICOS PARA USO SISTÉMICO
Insulina glargina SC	9	0,6	A10AE - INSULINAS Y ANÁLOGOS DE ACCIÓN PROLONGADA PARA INYECCIÓN
Ketorolaco IV	9	0,6	M01AB - DERIVADOS DEL ÁCIDO ACÉTICO Y SUSTANCIAS RELACIONADAS
Oxibutinina oral	9	0,6	G04BD - ANTIESPASMÓDICOS URINARIOS
Piridoxina oral	9	0,6	A11HA - OTROS PREPARADOS DE VITAMINAS
Sertralina oral	9	0,6	N06AB - INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA
Tiamina oral/IV	9	0,6	A11DA - VITAMINA B1
Alopurinol oral	8	0,5	M04AA - PREPARADOS QUE INHIBEN LA PRODUCCIÓN DE ÁCIDO ÚRICO
Amlodipino oral	8	0,5	C08CA - DERIVADOS DE LA DIHIDROPIRIDINA
Defibrotide IV	8	0,5	B01AX - OTROS ANTITROMBÓTICOS
Duloxetina oral	8	0,5	N06AX - OTROS ANTIDEPRESIVOS
Espironolactona oral	8	0,5	C03DA - ANTAGONISTAS DE LA ALDOSTERONA
Levofloxacino oral/IV	8	0,5	J01MA - FLUOROQUINOLONAS
Almagato oral	7	0,4	A02AD - COMBINACIONES Y COMPLEJOS DE COMPUESTO DE ALUMINIO, CALCIO Y MAGNESIO
Alprazolam oral	7	0,4	N05BA - DERIVADOS DE LA BENZODIAZEPINA
Citrato sódico rectal	7	0,4	A06AG - ENEMAS

Clonazepam oral/IV	7	0,4	N03AE - DERIVADOS DE LA BENZODIAZEPINA
Fosfato sódico rectal	7	0,4	A06AG - LAXANTES: ENEMAS
Hidroxocobalamina oral	7	0,4	B03BA - VITAMINA B12 (CIANOCOBALAMINA Y ANÁLOGOS)
Lauril sulfato sódico rectal	7	0,5	A06AG - LAXANTES: ENEMAS
Petidina SC	7	0,4	N02AB - DERIVADOS DE LA FENILPIPERIDINA
Ramiprilo oral	7	0,4	C09AA - INHIBIDORES DE LA ECA, MONOFÁRMACOS
Fosaprepitant IV	6	0,4	A04AD - OTROS ANTIEMÉTICOS
Nistatina oral/tópica	6	0,4	A07AA - ANTIBIÓTICOS
Prednisona oral	6	0,4	H02AB - GLUCOCORTICOIDES
Acetilcisteína oral/IV	5	0,3	R05CB - MUCOLÍTICOS
Betametasona tópica	5	0,3	H02AB - GLUCOCORTICOIDES
Bromazepam oral	5	0,3	N05BA - DERIVADOS DE LA BENZODIAZEPINA
Budesonida inhalada	5	0,3	A07EA - CORTICOSTEROIDES DE ACCIÓN LOCAL
Escitalopram oral	5	0,3	N06AB - INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA
Fluocinolona acetono rectal	5	0,3	S02BA - CORTICOSTEROIDES
Haloperidol oral/IV	5	0,3	N05AD - DERIVADOS DE LA BUTIROFENONA
Lamivudina oral	5	0,3	J05AF - NUCLEOSIDOS Y NUCLEOTIDOS INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA
Lormetazepam oral	5	0,3	N05CD - DERIVADOS DE LA BENZODIAZEPINA
Metformina oral	5	0,3	A10BA - BIGUANIDAS
Mupirocina tópica	5	0,3	D06AX - OTROS ANTIBIÓTICOS PARA USO TÓPICO
Salbutamol inhalado	5	0,3	R03AC - AGONISTAS SELECTIVOS DE RECEPTORES BETA-2 ADRENÉRGICOS
Tenofovir disoproxilo fumarato oral	5	0,3	J05AF - NUCLEOSIDOS Y NUCLEOTIDOS INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA
Tiotropio bromuro inhalado	5	0,3	R03BB - ANTICOLINÉRGICOS
Ácido ascórbico oral	4	0,2	A11GA - ÁCIDO ASCÓRBICO (VITAMINA C), MONOFÁRMACO
Esomeprazol oral/IV	4	0,2	A02BC - INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES
Fenofibrato oral	4	0,2	C10AB - FIBRATOS
Ibuprofeno oral	4	0,2	M01AE - DERIVADOS DEL ÁCIDO PROPIÓNICO
Ipratropio bromuro inhalado	4	0,2	R03BB - ANTICOLINÉRGICOS
Irbesartan oral	4	0,2	C09CA - ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE ANGIOTENSINA II, MONOTERAPIA

Olmesartan oral	4	0,2	C09CA - ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE ANGIOTENSINA II, MONOTERAPIA
Simvastatina oral	4	0,2	C10AA - INHIBIDORES DE LA HMG COA REDUCTASA
Tamsulosina oral	4	0,2	G04CA - ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES ALFA ADRENÉRGICOS
Tramadol oral/iV	4	0,2	N02AX - OTROS OPIOIDES
Valsartan oral	4	0,2	C09CA - ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE ANGIOTENSINA II, MONOTERAPIA
Vaselina tópica	4	0,2	D02AC - PARAFINA BLANDA Y PRODUCTOS CON GRASA
Ácido fusídico tópico	3	0,2	D06AX - OTROS ANTIBIÓTICOS PARA USO TÓPICO
Biperideno oral	3	0,2	N04AA - AMINAS TERCIARIAS
Calcio lactogluconato IV	3	0,2	A12AX - CALCIO, COMBINACIONES CON, VITAMINA D Y/O OTROS FÁRMACOS
Cetirizina oral	3	0,2	R06AE - DERIVADOS DE LA PIPERAZINA
Clopidogrel oral	3	0,2	B01AC - INHIBIDORES DE LA AGREGACIÓN PLAQUETARIA, EXCLUYENDO HEPARINA
Clotrimazol tópico	3	0,2	D01AC - DERIVADOS IMIDAZÓLICOS Y TRIAZÓLICOS
Colecalciferol oral	3	0,2	A12AX - CALCIO, COMBINACIONES CON, VITAMINA D Y/O OTROS FÁRMACOS
Dapsona oral	3	0,2	J04BA - ANTILEPROSOS
Dolutegravir oral	3	0,2	J05AX - OTROS ANTIVIRALES
Doxazosina oral	3	0,2	C02CA - ANTAGONISTAS DE RECEPTORES ALFA-ADRENÉRGICOS
Dutasterida oral	3	0,2	G04CB - INHIBIDORES DE LA TESTOSTERONA 5-ALFA REDUCTASA
Fitomenadiona IV	3	0,2	B02BA - VITAMINA K
Fluticasona inhalada	3	0,2	R01AD - CORTICOSTEROIDES
Hidroclorotiazida oral	3	0,2	C03AA - TIAZIDAS, MONOFÁRMACOS
Hidrocortisona oral/tópica	3	0,2	D07AA - CORTICOSTEROIDES DE BAJA POTENCIA (GRUPO I)
Metronidazol IV	3	0,2	P01AB - DERIVADOS DEL NITROIMIDAZOL
Óxido de zinc tópico	3	0,2	A11AA - MULTIVITAMÍNICOS CON MINERALES
Poliestirensulfonato cálcico oral	3	0,2	V03AE - FÁRMACOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIPERPOTASEMIA E HIPERFOSFATEMIA
Posaconazol oral	3	0,2	J02AC - DERIVADOS TRIAZÓLICOS
Potasio cloruro IV	3	0,2	A06AD - LAXANTES OSMÓTICOS
Pravastatina oral	3	0,2	C10AA - INHIBIDORES DE LA HMG COA REDUCTASA
Simeticona oral	3	0,2	A03AX - OTROS AGENTES CONTRA PADECIMIENTOS FUNCIONALES DEL ESTÓMAGO
Sulpirida oral	3	0,2	N05AL - BENZAMIDAS

Telmisartan oral	3	0,2	C09CA - ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE ANGIOTENSINA II, MONOTERAPIA
Terbutalina inhalada	3	0,2	R03AC - AGONISTAS SELECTIVOS DE RECEPTORES BETA-2 ADRENÉRGICOS
Tetracaina tópica	3	0,2	N01BA - ÉSTERES DEL ÁCIDO AMINOBENZOICO
Venlafaxina oral	3	0,2	N06AX - OTROS ANTIDEPRESIVOS
Zolpidem oral	3	0,2	N05CF - FÁRMACOS RELACIONADOS CON LAS BENZODIAZEPINAS
Ácido fosfórico oral	2	0,1	Desconocido
Aluminio hidróxido oral	2	0,1	A02AD - COMBINACIONES Y COMPLEJOS DE COMPUESTO DE ALUMINIO, CALCIO Y MAGNESIO
Azitromicina oral	2	0,1	J01FA - MACRÓLIDOS
Captoprilo oral	2	0,1	C09AA - INHIBIDORES DE LA ECA, MONOFÁRMACOS
Caspofungina IV	2	0,1	J02AX - OTROS ANTIMICÓTICOS PARA USO SISTÉMICO
Cefepime IV	2	0,1	J01DE - CEFALOSPORINAS DE CUARTA GENERACIÓN
Cianocobalamina oral/SC	2	0,1	B03BA - VITAMINA B12 (CIANOCOBALAMINA Y ANÁLOGOS)
Clindamicina IV	2	0,1	J01FF - LINCOSAMIDAS
Eculizumab IV	2	0,1	L04AA - INMUNOSUPRESORES SELECTIVOS
Enalapril oral	2	0,1	C09AA - INHIBIDORES DE LA ECA, MONOFÁRMACOS
Ezetimiba oral	2	0,1	C10AX - OTROS AGENTES MODIFICADORES DE LOS LÍPIDOS
Flurazepam oral	2	0,1	N05CD - DERIVADOS DE LA BENZODIAZEPINA
Fosfato disódico anhidro oral	2	0,1	B05XA - SOLUCIONES DE ELECTROLITOS
Hidroxizina oral	2	0,1	N05BB - DERIVADOS DEL DIFENILMETANO
Imidapril oral	2	0,1	C09AA - INHIBIDORES DE LA ECA, MONOFÁRMACOS
Isoniazida oral	2	0,1	J04AC - HIDRAZIDAS
Lacosamida oral/IV	2	0,1	N03AX - OTROS ANTIEPILÉPTICOS
Levetiracetam oral/IV	2	0,1	N03AX - OTROS ANTIEPILÉPTICOS
Levomepromazina oral	2	0,1	N05AA - FENOTIAZINAS CON CADENA LATERAL ALIFÁTICA
Mesalazina oral	2	0,1	A07EC - ÁCIDO AMINOSALICÍLICO Y AGENTES SIMILARES
Oseltamivir oral	2	0,1	J05AH - INHIBIDORES DE LA NEURAMIDASA
Potasio bicarbonato oral	2	0,2	A12BA - POTASIO
Salmeterol inhalado	2	0,1	R03AC - AGONISTAS SELECTIVOS DE RECEPTORES BETA-2 ADRENÉRGICOS
Sodio cloruro oral/IV	2	0,1	B05XA - SOLUCIONES ELECTROLÍTICAS
Trimetazidina oral	2	0,1	C01EB - OTROS PREPARADOS PARA EL CORAZÓN

Vildagliptina oral	2	0,1	A10BH - INHIBIDORES DE LA 4 PEPTIDASA (DPP- 4 PEPTIDASA)
Voriconazol oral	2	0,1	J02AC - DERIVADOS TRIAZÓLICOS
Amilorida oral	1	0,1	C03EA - DIURÉTICOS DE TECHO BAJO Y AGENTES AHORRADORES DE POTASIO
Anfotericina B liposomal IV	1	0,1	J02AA - ANTIBIÓTICOS
Atenolol oral	1	0,1	C07AB - AGENTES BETA- BLOQUEANTES SELECTIVOS
Baclofeno oral	1	0,1	M03BX - OTROS AGENTES DE ACCIÓN CENTRAL
Betahistina oral	1	0,1	N07CA - PREPARADOS CONTRA EL VÉRTIGO
Bicarbonato potásico oral	1	0,1	A12BA - POTASIO
Biotina oral	1	0,1	A11HA - OTROS PREPARADOS DE VITAMINAS, MONOFÁRMACOS
Calcio pantotenato oral	1	0,1	A11HA - OTROS PREPARADOS DE VITAMINAS
Calcitriol oral	1	0,1	A11CC - VITAMINA D Y ANÁLOGOS
Canagliflozina oral	1	0,1	A10BK - INHIBIDORES DEL COTRANSPORTADOR SODIO-GLUCOSA TIPO 2 (SGLT2)
Candesartan oral	1	0,1	C09CA - ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE ANGIOTENSINA II, MONOTERAPIA
Carbamazepina oral	1	0,1	N03AF - DERIVADOS DE LA CARBOXAMIDA
Carbidopa oral	1	0,1	N04BA - DOPA Y DERIVADOS DE LA DOPA
Cefixima oral	1	0,1	J01DD - CEFALOSPORINAS DE TERCERA GENERACIÓN
Ceftolozano IV	1	0,1	J01DI - OTRAS CEFALOSPORINAS
Ceftriaxona IV	1	0,1	J01DD - CEFALOSPORINAS DE TERCERA GENERACIÓN
Ciclobenzaprina oral	1	0,1	M03BX - OTROS AGENTES DE ACCIÓN CENTRAL
Cinitaprida oral	1	0,1	A03FA - PROPULSIVOS
Ciprofloxacino IV	1	0,1	J01MA - FLUOROQUINOLONAS
Colistimetato sódico IV	1	0,1	J01XB - POLIMIXINAS
Cotrimoxazol oral	1	0,1	J01EE - COMBINACIONES DE SULFONAMIDAS Y TRIMETOPRIMA, INCLUYENDO DERIVADOS
Delapril oral	1	0,1	C09BB - INHIBIDORES DE LA ECA Y BLOQUEANTES DE CANALES DE CALCIO
Diclofenaco oral	1	0,1	M01AB - DERIVADOS DEL ÁCIDO ACÉTICO Y SUSTANCIAS RELACIONADAS
Diltiazem oral	1	0,1	C08DB - DERIVADOS DE LA BENZOTIAZEPINA
Ebastina oral	1	0,1	R06AX - OTROS ANTIHISTAMÍNICOS PARA USO SISTÉMICO
Emtricitabina oral	1	0,1	J05AF - NUCLEOSIDOS Y NUCLEOTIDOS INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA

Epoetina alfa SC	1	0,1	B03XA - OTROS PREPARADOS ANTIANÉMICOS
Eprosartan oral	1	0,1	C09CA - ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE ANGIOTENSINA II, MONOTERAPIA
Fluoxetina oral	1	0,1	N06AB - INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA
Formoterol inhalado	1	0,1	R03AC
Foscarnet IV	1	0,1	J05AD - DERIVADOS DEL ÁCIDO FOSFÓNICO
Fosfato monopotásico IV	1	0,1	B05XA - SOLUCIONES DE ELECTROLITOS
Indapamida oral	1	0,1	C03BA - SULFONAMIDAS, MONOFÁRMACOS
Isosorbida oral	1	0,1	C01DA
Ivabradina oral	1	0,1	C01EB - OTROS PREPARADOS PARA EL CORAZÓN
Lactitol oral	1	0,1	A06AD - LAXANTES OSMÓTICOS
Lenograstim SC	1	0,1	L03AA - FACTORES ESTIMULANTES DE COLONIAS
Lercanidipino oral	1	0,1	C08CA - DERIVADOS DE LA DIHIDROPIRIDINA
Letrozol oral	1	0,1	L02BG - INHIBIDORES DE LA AROMATASA
Levodopa oral	1	0,1	N04BA - DOPA Y DERIVADOS DE LA DOPA
Linezolid IV	1	0,1	J01XX - OTROS ANTIBACTERIANOS
Lisinopril oral	1	0,1	C09AA - INHIBIDORES DE LA ECA, MONOFÁRMACOS
Macrogol oral	1	0,1	A06AD - LAXANTES OSMÓTICOS
Manidipino oral	1	0,1	C08CA - DERIVADOS DE LA DIHIDROPIRIDINA
Mebendazol oral	1	0,1	P02CA - DERIVADOS DEL BENZIMIDAZOL
Miconazol tópico	1	0,1	D01AC - DERIVADOS IMIDAZÓLICOS Y TRIAZÓLICOS
Midazolam IV	1	0,1	N05CD - DERIVADOS DE LA BENZODIAZEPINA
Naloxona oral	1	0,1	V03AB - ANTÍDOTOS
Nebivolol oral	1	0,1	C07AB - AGENTES BETA- BLOQUEANTES SELECTIVOS
Nicotinamida oral	1	0,1	A11HA - OTROS PREPARADOS DE VITAMINAS
Nitroglicerina rectal	1	0,1	C01DA - NITRATOS ORGÁNICOS
Olanzapina oral	1	0,1	N05AH - DIAZEPINAS, OXAZEPINAS, TIAZEPINAS Y OXEPINAS
Olodaterol inhalado	1	0,1	R03AC - AGONISTAS SELECTIVOS DE RECEPTORES BETA-2 ADRENÉRGICOS
Oxicodona oral	1	0,1	N02AA - ALCALOIDES NATURALES DEL OPIO
Oximetazolina inhalada	1	0,1	R01AA - SIMPATICOMIMÉTICOS, MONOFÁRMACOS
Paroxetina oral	1	0,1	N06AB - INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA

Pitavastatina oral	1	0,1	C10AA - INHIBIDORES DE LA HMG COA REDUCTASA
Quetiapina oral	1	0,1	N05AH - DIAZEPINAS, OXAZEPINAS, TIAZEPINAS Y OXEPINAS
Raltegravir oral	1	0,1	J05AX - OTROS ANTIVIRALES
Repaglinida oral	1	0,1	A10BX - OTROS FÁRMACOS HIPOGLUCEMIANTES EXCLUYENDO INSULINAS
Ribavirina oral	1	0,1	J05AP - ANTIVIRALES PARA EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES DE VHC
Riboflavina oral	1	0,1	A11HA - OTROS PREPARADOS DE VITAMINAS
Risperidona oral	1	0,1	N05AX - OTROS ANTIPSICÓTICOS
Romiplostim SC	1	0,1	B02BX - OTROS HEMOSTÁTICOS SISTÉMICOS
Rosuvastatina oral	1	0,1	C10AA - INHIBIDORES DE LA HMG COA REDUCTASA
Sevelamero carbonato oral	1	0,1	V03AE - FÁRMACOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIPERPOTASEMIA E HIPERFOSFATEMIA
Silodosina oral	1	0,1	G04CA - ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES ALFA ADRENÉRGICOS
Solifenacina oral	1	0,1	G04BD - ANTIESPASMÓDICOS URINARIOS
Tapentadol oral	1	0,1	N02AX - OTROS OPIOIDES
Tazobactam IV	1	0,1	J01CG - INHIBIDORES DE LA BETALACTAMASA
Timolol oftálmico	1	0,1	S01ED - AGENTES BETABLOQUEANTES
Travoprost oftálmico	1	0,1	S01EE - ANÁLOGOS DE PROSTAGLANDINAS
Trazodona oral	1	0,1	N06AX - OTROS ANTIDEPRESIVOS

ANEXO III. Interacciones entre fármacos para la profilaxis de la EICR y fármacos de soporte, según la base de datos**Micromedex®**

Fármacos que interactúan	n	Gravedad	Mecanismo	Descripción mecanismo	Documentación	Descripción de la interacción
Ondansetron - tacrólimus	34	Grave	FCD	Efecto aditivo en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de ondansetron y tacrólimus puede dar lugar a un incremento de la prolongación del intervalo QT.
Omeprazol - tacrólimus	32	Grave	FCK	Inhibición del metabolismo de tacrólimus mediante CYP3A4 causado por omeprazol	Buena	El uso concomitante de omeprazol y tacrólimus puede dar lugar a un incremento de la exposición de tacrólimus.
Fluconazol - tacrólimus	29	Contraindicada	FCK	Inhibición del metabolismo de tacrólimus mediante CYP3A4 causado por fluconazol y efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT	Excelente	El uso concomitante de fluconazol y tacrólimus puede dar lugar a un incremento de la exposición de tacrólimus y su toxicidad, incluyendo prolongación del intervalo QT.
Metoclopramida - tacrólimus	28	Grave	FCK	Incremento de la absorción de tacrólimus debido al aumento de la motilidad gastrointestinal causado por metoclopramida	Poca	El uso concomitante de metoclopramida y tacrólimus puede dar lugar a un incremento de la toxicidad de tacrólimus.
Micofenolato mofetilo - omeprazol	26	Grave	FCK	Disolución incompleta y disminución de la absorción de micofenolato de mofetilo cuando el pH gástrico está aumentado	Excelente	El uso concomitante de micofenolato de mofetilo e inhibidores de la bomba de protones puede dar lugar a una disminución de la exposición a ácido micofenólico, el metabolito activo de micofenolato de mofetilo.
Metotrexato - omeprazol	9	Grave	FCD	Inhibición de la bomba H ⁺ , K ⁺ -ATPasa en el riñón debido a que omeprazol bloquea la secreción activa de metotrexato	Buena	El uso concomitante de metotrexato y omeprazol puede dar lugar a un incremento de las concentraciones de metotrexato y su metabolito, aumentando el riesgo de toxicidad por metotrexato.
Ciclosporina - fluconazol	5	Grave	FCK	Inhibición del metabolismo de ciclosporina mediante CYP3A4 causado por fluconazol	Buena	El uso concomitante de ciclosporina y fluconazol puede dar lugar a un incremento del riesgo de toxicidad por ciclosporina (disfunción renal, colestasis y parestesias).
Ciclosporina - metoclopramida	3	Grave	FCK	Incremento de la absorción de ciclosporina	Buena	El uso concomitante de metoclopramida y ciclosporina puede dar lugar a un incremento del riesgo de

						toxicidad por ciclosporina (disfunción renal, colestasis y parestesias).
Dexametasona - tacrólimus	1	Grave	FCK	Inducción del metabolismo de tacrólimus mediante CYP3A4	Poca	El uso concomitante de tacrólimus e inductores suaves/moderados del CYP3A puede dar lugar a una disminución de las concentraciones de tacrólimus y un incremento del riesgo de rechazo de órgano.
Tacrólimus - omeprazol	1	Grave	FCK	Inhibición del metabolismo de tacrólimus mediante el CYP3A4 por omeprazol	Buena	El uso concomitante de omeprazol y tacrólimus puede dar lugar a un incremento de la exposición a tacrólimus.

ANEXO IV. Interacciones entre fármacos de soporte, según la base de datos Micromedex®

Fármacos que interaccionan	n	Gravedad	Mecanismo	Descripción mecanismo	Documentación	Descripción de la interacción
Fluconazol - ondansetron	129	Contraindicada	FCD	Efecto aditivo en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de fluconazol y ondansetron puede dar lugar a un aumento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Lorazepam - metoclopramida	83	Grave	FCD	Efecto farmacológico aditivo	Poca	El uso concomitante de metoclopramida y depresores del SNC puede dar lugar a un incremento del riesgo de depresión del SNC.

ANEXO V. Interacciones entre fármacos de la profilaxis de la EICR y resto de fármacos, según la base de datos Micromedex®

Fármacos que interaccionan	n	Gravedad	Mecanismo	Descripción mecanismo	Documentación	Descripción de la interacción
Metamizol - tacrólimus	13	Grave	Desconocido	Desconocido	Buena	El uso concomitante de tacrólimus y AINE puede dar lugar a fallo renal agudo.
Clorpromazina - tacrólimus	10	Grave	FCD	Efectos aditivos en el intervalo QT	Poca	El uso concomitante de tacrólimus y fármacos que prolongan el intervalo QT (como clorpromazina) pueden dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.

Ciclosporina - morfina	4	Grave	Desconocido	Desconocido	Buena	El uso concomitante de ciclosporina y morfina puede dar lugar a una mayor exposición de la morfina, un riesgo aumentado de anomalías o disfunción del sistema nervioso central.
Magnesio hidróxido - micofenolato mofetilo	4	Grave	FCK	Reducción de la exposición del ácido micofenólico	Buena	El uso concomitante de micofenolato de mofetilo y antiácidos con hidróxido de magnesio puede dar lugar a una disminución de la eficacia de micofenolato de mofetilo.
Ketorolaco - tacrólimus	3	Grave	Desconocido	Desconocido	Buena	El uso concomitante de tacrólimus y AINE puede dar lugar a fallo renal.
Sertralina - tacrólimus	3	Grave	FCD	Efecto aditivo en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de sertralina y fármacos que prolongan el intervalo QT puede dar lugar a un incremento de la prolongación del intervalo QT.
Amitriptilina - tacrólimus	2	Grave	FCD	Efectos aditivos en el intervalo QT	Poca	El uso concomitante de tacrólimus y fármacos que prolongan el intervalo QT (como amitriptilina) pueden dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Amlodipino - tacrólimus	2	Grave	Desconocido	Desconocido	Poca	El uso concomitante de amlodipino y tacrólimus puede dar lugar a una exposición aumentada a tacrólimus.
Clotrimazol - tacrólimus	2	Grave	FCK	Inhibición del metabolismo de tacrólimus mediante CYP3A4 causado por clotrimazol	Excelente	El uso concomitante de clotrimazol y tacrólimus puede dar lugar a concentraciones de tacrólimus aumentadas.
Levofloxacino - tacrólimus	2	Grave	FCD	Efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de levofloxacino y fármacos que prolongan el intervalo QT puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Posaconazol - tacrólimus	2	Grave	FCK	Inhibición del metabolismo de tacrólimus por el CYP3A4	Buena	El uso concomitante de posaconazol y tacrólimus puede dar lugar a unos niveles séricos de tacrólimus aumentados.
tacrólimus - ranitidina	2	Grave	FCK	Inhibición del metabolismo de tacrólimus mediado por CYP3A4	Poca	El uso concomitante de tacrólimus e inhibidores suaves/moderados del CYP3A4 pueden dar lugar a un aumento de las concentraciones séricas de tacrólimus y a un aumento del riesgo de toxicidad.

Aluminio hidróxido - micofenolato de mofetilo	1	Grave	FCK	Reducción de la exposición del micofenolato	Buena	El uso concomitante de micofenolato de mofetilo y antiácidos con hidróxido de aluminio pueden dar lugar a una disminución de la eficacia del micofenolato de mofetilo
Ciclosporina – ketorolaco	1	Grave	FCD	Reducción de la síntesis renal de prostaciclina	Excelente	El uso concomitante de ciclosporina y AINE puede dar lugar a un mayor riesgo de nefrotoxicidad por ciclosporina.
Ciclosporina - posaconazol	1	Grave	FCK	Inhibición del metabolismo de ciclosporina mediado por CYP3A4	Buena	El uso concomitante de ciclosporina y posaconazol puede dar lugar a un aumento de las concentraciones de ciclosporina en sangre.
Codeína - ciclosporina	1	Grave	FCK	Inhibición del metabolismo de codeína por CYP3A4	Poca	El uso concomitante de codeína e inhibidores del CYP3A4 puede dar lugar a concentraciones de codeína y morfina aumentadas.
Escitalopram – tacrólimus	1	Grave	FCD	Efectos aditivos en el intervalo QT	Poca	El uso concomitante de escitalopram y fármacos que prolongan el intervalo QT puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Esomeprazol - micofenolato mofetilo	1	Grave	FCK	Cuando el pH gástrico está aumentado se produce una disolución incompleta y una disminución de la absorción de micofenolato de mofetilo	Excelente	El uso concomitante de micofenolato de mofetilo e inhibidores de la bomba de protones (como esomeprazol) pueden dar lugar a una exposición reducida al ácido micofenólico, el metabolito activo del micofenolato de mofetilo.
Esomeprazol - tacrólimus	1	Grave	FCK	Inhibición del metabolismo de tacrólimus mediada por el CYP3A4 debido a esomeprazol	Buena	El uso concomitante de esomeprazol y tacrólimus puede dar lugar a una mayor exposición de tacrólimus.
Fentanilo - tacrólimus	1	Grave	FCK	Inhibición del metabolismo de tacrólimus mediada por el CYP3A4 debido a fentanilo	Buena	El uso concomitante de fentanilo y tacrólimus puede dar lugar a una disminución del aclaramiento de tacrólimus.
Fluoxetina - tacrólimus	1	Grave	FCD	Efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de fluoxetina y fármacos que prolongan el intervalo QT puede dar lugar a un aumento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Foscarnet - tacrólimus	1	Grave	FCD	Efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de tacrólimus y fármacos que prolongan el intervalo QT puede dar lugar a un

						incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Haloperidol - tacrólimus	1	Grave	FCD	Efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de tacrólimus y fármacos que prolongan el intervalo QT puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Hidroxizina - tacrólimus	1	Grave	FCD	Efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de hidroxizina y fármacos que prolongan el intervalo QT puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Ibuprofeno - tacrólimus	1	Grave	Desconocido	Desconocido	Buena	El uso concomitante de tacrólimus y AINE puede dar lugar a fallo renal.
Ivabradina - tacrólimus	1	Grave	FCD	Efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de tacrólimus y fármacos que prolongan el intervalo QT puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Metamizol - ciclosporina	1	Grave	FCD	Disminución de la síntesis renal de prostaciclina	Excelente	El uso concomitante de ciclosporina y AINE puede dar lugar a un incremento del riesgo de la nefrotoxicidad de ciclosporina.
Metamizol - metotrexato	1	Grave	FCK	Reducción del aclaramiento renal	Buena	El uso concomitante de metamizol y metotrexato puede dar lugar a toxicidad por metotrexato (leucopenia, trombocitopenia, anemia, nefrotoxicidad, ulceración de la mucosa).
Metronidazol - micofenolato mofetilo	1	Grave	FCK	Interferencia con la recirculación enterohepática del ácido micofenólico	Excelente	El uso concomitante de metronidazol y micofenolato de mofetilo puede dar lugar a una disminución de la exposición en plasma de micofenolato y a una posible reducción de la eficacia.
Metronidazol - tacrólimus	1	Grave	Mixto	Efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT, inhibición del metabolismo de tacrólimus por CYP3A4 y la excreción de tacrólimus por p-	Buena	El uso concomitante de metronidazol y tacrólimus puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT y arritmia, un incremento del tacrólimus sérico y toxicidad.

				glicoproteína a causa de metronidazol		
Olanzapina - tacrólimus	1	Grave	FCD	Efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de tacrólimus y fármacos que prolongan el intervalo QT pueden dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Prednisona - tacrólimus	1	Grave	FCK	Inducción del metabolismo de tacrólimus por CYP3A4	Poca	El uso concomitante de tacrólimus e inductores suaves/moderados de CYP3A4 pueden dar lugar a una disminución de los niveles séricos de tacrólimus y riesgo aumentado de rechazo de órganos.
Risperidona - tacrólimus	1	Grave	FCD	Efecto aditivo en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de tacrólimus y fármacos que prolongan el intervalo QT pueden dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Solifenacina - tacrólimus	1	Grave	FCD	Efecto aditivo en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de tacrólimus y fármacos que prolongan el intervalo QT pueden dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Sulpirida - tacrólimus	1	Grave	FCD	Efecto aditivo en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de sulpirida y fármacos que prolongan el intervalo QT pueden dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT y torsades de pointes.
tacrólimus - diltiazem	1	Grave	FCK	Inhibición del metabolismo de tacrólimus por CYP3A4	Poca	El uso concomitante de tacrólimus e inhibidores suaves/moderados de CYP3A4 puede dar lugar a un aumento de las concentraciones séricas de tacrólimus y a un aumento del riesgo de toxicidad.
tacrólimus - fosfato sódico	1	Grave	FCD	Efecto aditivo en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de tacrólimus y fármacos que prolongan el intervalo QT pueden dar lugar a un aumento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
tacrólimus - voriconazol	1	Grave	Mixto	Inhibición del metabolismo de tacrólimus por el CYP3A4 causada por voriconazol y	Excelente	El uso concomitante de tacrólimus y voriconazol puede dar lugar a una exposición a tacrólimus

				efecto aditivo en la prolongación del intervalo QT		aumentada y a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
--	--	--	--	--	--	--

ANEXO VI. Interacciones entre fármacos de soporte y el resto de fármacos, según la base de datos Micromedex®.

Interacciones entre fármacos de soporte y resto de fármacos	n	Gravedad	Mecanismo	Descripción mecanismo	Documentación	Descripción
Morfina - ondansetron	66	Grave	FCD	Efecto serotoninérgico aditivo	Poca	El uso concomitante de morfina y ondansetron puede dar lugar a un incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico
Lorazepam - morfina	52	Grave	FCD	Efectos aditivos en la depresión del SNC	Poca	El uso concomitante de morfina y depresores del SNC dar lugar a un incremento del riesgo de depresión respiratoria y del SNC.
Metoclopramida - morfina	46	Grave	FCD	Efecto farmacológico aditivo	Poca	El uso concomitante de metoclopramida y depresores del SNC puede dar lugar a un incremento del riesgo de depresión del SNC.
Codeína - fluconazol	40	Grave	FCK	Inducción del metabolismo de codeína mediante el CYP3A4	Poca	El uso concomitante de codeína e inhibidores del CYP3A4 puede dar lugar a un incremento de las concentraciones de ambos.
Codeína - ondansetron	40	Grave	FCD	Efecto serotoninérgico aditivo	Poca	El uso concomitante de codeína y agentes serotoninérgicos puede dar lugar a un incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico.
Codeína - lorazepam	37	Grave	FCD	Efectos aditivos en la depresión del SNC	Poca	El uso concomitante de codeína y depresores del SNC puede dar lugar a un incremento del riesgo de depresión respiratoria y del SNC.
Clorpromazina - ondansetron	34	Grave	FCD	Efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de clorpromazina y ondansetron puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Clorpromazina - fluconazol	33	Grave	FCD	Efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de fluconazol y fenotiazidas puede dar lugar a un incremento del riesgo de

						cardiotoxicidad (prolongación del intervalo QT, torsades de pointes y fallo cardíaco).
Clorpromazina - metoclopramida	31	Contraindicada	Desconocido	Desconocido	Poca	El uso concomitante de metoclopramida y antipsicóticos puede dar lugar a un incremento del riesgo de reacciones extrapiramidales y de síndrome neuroléptico maligno.
Codeína - metoclopramida	26	Grave	FCD	Efecto farmacológico aditivo	Poca	El uso concomitante de metoclopramida y depresores del SNC puede dar lugar a un incremento del riesgo de depresión del SNC.
Codeína - dexametasona	25	Grave	FCK	Inducción del metabolismo de codeína mediante el CYP3A4	Poca	El uso concomitante de codeína e inductores del CYP3A4 puede dar lugar a una disminución de la eficacia opioide y desencadenar síndrome de abstinencia a opioides.
Metamizol - enoxaparina	24	Grave	FCD	Función plaquetaria disminuida y disminución de la coagulación	Buena	El uso concomitante de heparinas de bajo peso molecular y AINE puede dar lugar a un incremento del riesgo de sangrado.
Fentanilo - ondansetron	22	Grave	FCD	Efecto serotoninérgico aditivo	Poca	El uso concomitante de fentanilo y agentes serotoninérgicos puede dar lugar a un incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico.
Insulina regular - metoclopramida	21	Grave	FCD	Incremento de la motilidad gastrointestinal por metoclopramida y el subsecuente aumento de la liberación de alimento a los intestinos con un incremento de glucosa en sangre	Poca	El uso concomitante de metoclopramida e insulina puede dar lugar a riesgo de hiperglucemia.
Atorvastatina - fluconazol	20	Grave	Desconocido	Desconocido	Buena	El uso concomitante de atorvastatina y fluconazol puede dar lugar a un incremento del riesgo de miopatía y rabdomiólisis.
Fentanilo - fluconazol	20	Grave	FCK	Inhibición del metabolismo de fentanilo mediante CYP3A4	Excelente	El uso concomitante de fentanilo e inhibidores del CYP3A4 puede dar lugar a un aumento del riesgo de toxicidad por fentanilo.

Fentanilo - lorazepam	19	Grave	FCD	Efectos aditivos en la depresión del SNC	Poca	El uso concomitante de fentanilo y depresores del SNC puede dar lugar a un incremento del riesgo de depresión del SNC.
Fentanilo - metoclopramida	18	Grave	FCD	Efecto farmacológico aditivo	Poca	El uso concomitante de metoclopramida y depresores del SNC puede dar lugar a un incremento del riesgo de depresión del SNC.
Enoxaparina - pentosano polisulfato sódico	17	Grave	FCD	Efectos aditivos	Poca	El uso concomitante de pentosano polisulfato sódico y anticoagulantes puede dar lugar a un incremento del riesgo de sangrado.
Dexametasona - fentanilo	15	Grave	FCK	Inducción del metabolismo de fentanilo mediante el CYP3A4	Excelente	El uso concomitante de fentanilo e inductores del CYP3A4 puede dar lugar a una disminución de las concentraciones plasmáticas de fentanilo.
Amitriptilina - ondansetron	13	Grave	FCD	Efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de amitriptilina y ondansetron puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Mirtazapina - ondansetron	13	Grave	FCD	Efecto serotoninérgico aditivo	Poca	El uso concomitante de mirtazapina y agentes serotoninérgicos puede dar lugar a un incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico.
Amitriptilina - fluconazol	11	Grave	FCD	Efectos aditivos en la prolongación del tiempo de conducción cardíaca	Buena	El uso concomitante de amitriptilina y fluconazol puede dar lugar a un incremento del riesgo de toxicidad por amitriptilina y de cardiotoxicidad (prolongación del intervalo QT, torsades de pointes y fallo cardíaco).
Diazepam - metoclopramida	11	Grave	FCD	Efecto farmacológico aditivo	Poca	El uso concomitante de metoclopramida y depresores del SNC puede dar lugar a un incremento del riesgo de depresión del SNC.
Amitriptilina - metoclopramida	10	Contraindicada	Desconocido	Desconocido	Poca	El uso concomitante de metoclopramida y antidepresivos tricíclicos puede dar lugar a un incremento del riesgo de reacciones extrapiramidales y síndrome neuroléptico maligno.
Lorazepam - escopolamina butilbromuro	10	Grave	FCD	Efectos aditivos en la depresión del SNC	Poca	El uso concomitante de escopolamina y depresores del SNC puede dar lugar a un incremento del riesgo de somnolencia, mareo y desorientación.

Dexametasona - metamizol	9	Grave	FCD	Efecto aditivo	Poca	El uso concomitante de corticoides y AINE puede dar lugar a un incremento del riesgo de úlcera gastrointestinal y sangrado.
Fluconazol - sertralina	9	Grave	FCD	Efecto aditivo en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de sertralina y fármacos que prolongan el intervalo QT puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Ondansetron - sertralina	9	Grave	FCD	Efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT y efecto serotoninérgico aditivo	Poca	El uso concomitante de sertralina y fármacos que prolongan el intervalo QT puede dar lugar a un incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico y de prolongación del intervalo QT.
Enoxaparina - sertralina	8	Grave	Desconocido	Desconocido	Buena	El uso concomitante de sertralina y anticoagulantes puede dar lugar a un incremento del riesgo de sangrado.
Insulina glargina - metoclopramida	8	Grave	FCD	Incremento de la motilidad gastrointestinal por metoclopramida y el subsecuente aumento de la liberación de alimento a los intestinos con un incremento de glucosa en sangre	Poca	El uso concomitante de metoclopramida e insulina puede dar lugar a riesgo de hiperglucemia.
Metoclopramida - sertralina	8	Contraindicada	Desconocido	Desconocido	Poca	El uso concomitante de metoclopramida y ISRS puede dar lugar a un incremento de reacciones extrapiramidales y síndrome neuroléptico maligno.
Alprazolam - metoclopramida	7	Grave	FCD	Efecto aditivo farmacológico	Poca	El uso concomitante de metoclopramida y depresores del SNC puede dar lugar a un incremento del riesgo de depresión del SNC.
Enoxaparina - ketorolaco	7	Grave	FCD	Disminución de la función plaquetaria de la coagulación	Buena	El uso concomitante de heparinas de bajo peso molecular y AINE puede dar lugar a un incremento del riesgo de sangrado.
Insulina glulisina - metoclopramida	7	Grave	FCD	Incremento de la motilidad gastrointestinal por metoclopramida y el subsecuente aumento de la	Poca	El uso concomitante de metoclopramida e insulina puede dar lugar a riesgo de hiperglucemia.

				liberación de alimento a los intestinos con un incremento de glucosa en sangre		
Lorazepam - mirtazapina	7	Grave	FCD	Efectos aditivos en la depresión del SNC	Poca	El uso concomitante de mirtazapina y benzodiacepinas puede dar lugar a un incremento del riesgo de depresión del SNC.
Potasio cloruro - ramiprilo	7	Grave	FCD	Niveles de aldosterona disminuidos	Buena	El uso concomitante de potasio y ramiprilo puede dar lugar a hiperpotasemia.
Alprazolam - fluconazol	6	Grave	FCK	Inhibición del metabolismo de alprazolam mediante la enzima P450 CYP3A4 a causa de fluconazol	Poca	El uso concomitante de alprazolam y fluconazol puede dar lugar a un incremento de las concentraciones de alprazolam y a la potencial toxicidad del mismo (excesiva sedación y efectos hipnóticos prolongados).
Fluconazol - levofloxacin	6	Grave	FCD	Efecto aditivo en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de levofloxacin y fármacos que prolongan el intervalo QT puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Levofloxacin - ondansetron	6	Grave	FCD	Efecto aditivo en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de ondansetron y fármacos que prolongan el intervalo QT puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Ondansetron - fosfato sódico	6	Grave	FCD	Efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de ondansetron y fosfato sódico puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Petidina - ondansetron	6	Grave	FCD	Efecto serotoninérgico aditivo	Poca	El uso concomitante de petidina y fármacos serotoninérgicos puede dar lugar a un incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico.
Bemiparina - dexametasona	5	Grave	Desconocido	Desconocido	Poca	El uso concomitante de bemiparina y glucocorticoides puede dar lugar a un incremento del riesgo de sangrado.
Enoxaparina - escitalopram	5	Grave	FCD	Disminución de la agregación plaquetaria causada por escitalopram	Buena	El uso concomitante de escitalopram y anticoagulantes puede dar lugar a un incremento del riesgo de sangrado.

escitalopram - fluconazol	5	Contraindicada	Mixto	Inhibición del metabolismo de escitalopram mediante CYP3A4 y CYP2C19 y efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de escitalopram y fluconazol puede dar lugar a un incremento de la exposición a escitalopram y del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Escitalopram - metoclopramida	5	Contraindicada	Desconocido	Desconocido	Poca	El uso concomitante de metoclopramida y ISRS puede dar lugar a un incremento del riesgo de reacciones extrapiramidales y de síndrome neuroléptico maligno.
Escitalopram - omeprazol	5	Grave	FCD	Inhibición del metabolismo de escitalopram mediante CYP2C19	Poca	El uso concomitante de escitalopram e inhibidores del CYP2C19 puede dar lugar a un incremento de la exposición a escitalopram.
Escitalopram - ondansetron	5	Grave	FCD	Efecto aditivo en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de ondansetron y fármacos que prolongan el intervalo QT puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Fluconazol - fosaprepitant	5	Grave	FCK	Inhibición del metabolismo de aprepitant mediante el CYP3A4 causado por fluconazol	Poca	El uso concomitante de aprepitant y fluconazol puede dar lugar a un incremento de la exposición a aprepitant y riesgo de toxicidad.
Fluconazol - fosfato sódico	5	Grave	FCD	Efecto aditivo en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de fluconazol y fosfato sódico puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Fluconazol - petidina	5	Grave	FCK	Inhibición del metabolismo de petidina mediante CYP3A4	Poca	El uso concomitante de petidina e inhibidores del CYP3A4 puede dar lugar a un incremento de la exposición a petidina y del riesgo de prolongación o aumento de los efectos opioides.
Haloperidol - ondansetron	5	Grave	FCD	Efecto aditivo en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de haloperidol y ondansetron puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Clonazepam - metoclopramida	4	Grave	FCD	Efecto farmacológico aditivo	Poca	El uso concomitante de metoclopramida y depresores del SNC puede dar lugar a un incremento del riesgo de depresión del SNC.
Dexametasona - nifedipino	4	Grave	FCK	Inducción del metabolismo de nifedipino mediante el CYP3A4	Buena	El uso concomitante de nifedipino e inductores del CYP3A4 puede dar lugar a una disminución de la exposición a nifedipino.

Duloxetina - metoclopramida	4	Contraindicada	Desconocido	Desconocido	Poca	El uso concomitante de metoclopramida y IRSN puede dar lugar a un incremento del riesgo de reacciones extrapiramidales y síndrome neuroléptico maligno.
Enoxaparina - fenofibrato	4	Grave	FCD	Efectos aditivos en la anticoagulación	Poca	El uso concomitante de fenofibrato y anticoagulantes puede dar lugar a un incremento del efecto anticoagulante.
Enoxaparina - ibuprofeno	4	Grave	FCD	Disminución de la función plaquetaria de la coagulación	Buena	El uso concomitante de heparinas de bajo peso molecular y AINE puede dar lugar a un incremento del riesgo de sangrado.
Fluconazol - irbesartan	4	Grave	FCK	Inhibición del metabolismo de ARA-II mediante CYP2C9 causado por fluconazol	Poca	El uso concomitante de fluconazol y ARA-II puede dar lugar a un incremento de la exposición del ARA-II y un incremento del riesgo de toxicidad.
Fluconazol - simvastatina	4	Grave	FCK	Inhibición del metabolismo de simvastatina mediante el CYP3A4 causado por fluconazol	Buena	El uso concomitante de fluconazol y simvastatina puede dar lugar a un incremento del riesgo de miopatía y rbdomiólisis.
Fluconazol - tramadol	4	Grave	FCK	Inhibición del metabolismo de tramadol mediante CYP3A4	Poca	El uso concomitante de tramadol e inhibidores del CYP3A4 puede dar lugar a un incremento exposición a tramadol y un incremento del riesgo de depresión respiratoria.
Haloperidol - metoclopramida	4	Contraindicada	Desconocido	Desconocido	Poca	El uso concomitante de metoclopramida y antipsicóticos puede dar lugar a un incremento del riesgo de reacciones extrapiramidales y síndrome neuroléptico maligno.
Lorazepam - petidina	4	Grave	FCD	Efectos aditivos en la depresión del SNC	Poca	El uso concomitante de petidina y sedantes dar lugar a un incremento del riesgo de depresión respiratoria y del SNC.
Lorazepam - tramadol	4	Grave	FCD	Efectos aditivos en la depresión del SNC	Poca	El uso concomitante de tramadol y depresores del SNC puede dar lugar a un incremento del riesgo de depresión respiratoria y del SNC.
Ondansetron - tramadol	4	Grave	FCD	Efecto serotoninérgico aditivo	Poca	El uso concomitante de tramadol y fármacos serotoninérgicos puede dar lugar a un incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico.

Potasio cloruro - espironolactona	4	Grave	FCK	Disminución del aclaramiento renal	Poca	El uso concomitante de potasio y espironolactona puede dar lugar a hiperpotasemia.
Bromazepam - metoclopramida	3	Grave	FCD	Efecto farmacológico aditivo	Poca	El uso concomitante de metoclopramida y depresores del SNC puede dar lugar a un incremento del riesgo de depresión del SNC.
Clopidogrel - fluconazol	3	Grave	FCK	Inhibición del metabolismo de clopidogrel a su metabolito activo mediante CYP2C19 a causa de fluconazol	Poca	El uso concomitante de clopidogrel y fluconazol puede dar lugar a una disminución de la eficacia clínica del metabolito activo de clopidogrel y a una disminución de la inhibición plaquetaria.
Clopidogrel - omeprazol	3	Grave	FCK	Inhibición del metabolismo de clopidogrel a su metabolito activo mediante CYP2C19 a causa de omeprazol	Excelente	El uso concomitante de clopidogrel y omeprazol puede dar lugar a una disminución de la eficacia clínica del metabolito activo de clopidogrel y a una disminución de la inhibición plaquetaria.
Dexametasona - ibuprofeno	3	Grave	FCD	Efecto aditivo	Poca	El uso concomitante de corticoides y AINE puede dar lugar a un incremento del riesgo de úlcera gastrointestinal y sangrado.
Dexametasona - petidina	3	Grave	FCK	Inducción del metabolismo de petidina mediante el CYP3A4	Poca	El uso concomitante de petidina e inductores del CYP3A4 puede dar lugar a una disminución de la exposición a petidina.
Enoxaparina - venlafaxina	3	Grave	FCD	Efectos adversos aditivos	Buena	El uso concomitante de venlafaxina y anticoagulantes puede dar lugar a un incremento del riesgo de sangrado.
Fluconazol - haloperidol	3	Contraindicada	Mixto	Inhibición del metabolismo de haloperidol mediante el CYP3A4 y efecto aditivo en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de fluconazol y haloperidol puede dar lugar a un incremento de la exposición a haloperidol y riesgo de prolongación del intervalo QT.
Fluconazol - metronidazol	3	Grave	FCD	Efecto aditivo en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de metronidazol y fármacos que prolongan el intervalo QT puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT y arritmias.
Metoclopramida - zolpidem	3	Grave	FCD	Efecto farmacológico aditivo	Poca	El uso concomitante de metoclopramida y depresores del SNC puede dar lugar a un incremento del riesgo de depresión del SNC.

Metronidazol - ondansetron	3	Grave	FCD	Efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de metronidazol y fármacos que prolongan el intervalo QT puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT y arritmias.
Ondansetron - posaconazol	3	Contraindicada	Mixto	Efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT e inhibición del metabolismo de ondansetron mediante CYP3A4 causado por posaconazol	Poca	El uso concomitante de ondansetron y posaconazol puede dar lugar a un incremento de las concentraciones de ondansetron y a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Ondansetron - sulpirida	3	Grave	FCD	Efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de sulpirida y fármacos que prolongan el intervalo QT puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT y torsades de pointes.
Ondansetron - venlafaxina	3	Grave	FCD	Efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de ondansetron y fármacos que prolongan el intervalo QT puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Azitromicina - fluconazol	2	Grave	FCD	Efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de azitromicina y fluconazol puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Azitromicina - ondansetron	2	Grave	FCD	Efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de azitromicina y ondansetron puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Biperideno - metoclopramida	2	Grave	FCD	Antagonismo farmacológico	Poca	El uso concomitante de metoclopramida y agentes dopaminérgicos puede dar lugar a una disminución de la efectividad de metoclopramida y del agente dopaminérgico.
Bromazepam - lorazepam	2	Grave	FCD	Efectos aditivos en la depresión del SNC	Poca	El uso concomitante de bromazepam y depresores del SNC puede dar lugar a un incremento del riesgo de depresión respiratoria y cardiovascular.
captoprilo - potasio cloruro	2	Grave	FCD	Niveles de aldosterona disminuidos	Buena	El uso concomitante de potasio y captoprilo puede dar lugar a hiperpotasemia.

Clopidogrel - enoxaparina	2	Grave	FCD	Efectos aditivos	Poca	El uso concomitante de antiplaquetarios y heparinas de bajo peso molecular puede dar lugar a un incremento del riesgo de sangrado.
Defibrotide - enoxaparina	2	Contraindicada	FCD	Incremento de la actividad farmacodinámica del agente antitrombótico	Poca	El uso concomitante de defibrotide y antitrombóticos puede dar lugar a un incremento del riesgo de sangrado.
Dexametasona - ketorolaco	2	Grave	FCD	Efecto aditivo	Poca	El uso concomitante de corticoides y AINE puede dar lugar a un incremento del riesgo de úlcera gastrointestinal y sangrado.
Dexametasona - oxicodona	2	Grave	FCK	Inducción del metabolismo de oxicodona mediante el CYP3A4	Poca	El uso concomitante de oxicodona e inductores del CYP3A4 puede dar lugar a una disminución de la exposición a oxicodona.
Dexametasona - tramadol	2	Grave	FCK	Inducción del metabolismo de tramadol mediante el CYP3A4	Poca	El uso concomitante de tramadol e inductores del CYP3A4 puede dar lugar a una disminución de la exposición a tramadol.
Fentanilo - dexametasona	2	Grave	FCK	Inducción del metabolismo de fentanilo mediante CYP3A4	Excelente	El uso concomitante de fentanilo e inductores del CYP3A4 puede dar lugar a una disminución de las concentraciones plasmáticas de fentanilo.
Fluconazol - fosfato disódico	2	Grave	FCD	Efecto aditivo en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de fluconazol y fosfato sódico puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Fluconazol - oxicodona	2	Grave	FCK	Inhibición del metabolismo de oxicodona mediante CYP3A4	Poca	El uso concomitante de oxicodona e inhibidores del CYP3A4 puede dar lugar a un incremento de la exposición a oxicodona.
Fluconazol - salmeterol	2	Contraindicada	Mixto	Efecto aditivo en la prolongación del intervalo QT e inhibición del metabolismo de salmeterol mediante el CYP3A4 causado por fluconazol	Poca	El uso concomitante de fluconazol y salmeterol puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Fluconazol - sulpirida	2	Grave	FCD	Efecto aditivo en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de sulpirida y fármacos que prolongan el intervalo QT puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT y torsades de pointes.

Fluconazol - venlafaxina	2	Grave	FCD	Efecto aditivo en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de fluconazol y fármacos que prolongan el intervalo QT puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Flurazepam - metoclopramida	2	Grave	FCD	Efecto farmacológico aditivo	Poca	El uso concomitante de metoclopramida y depresores del SNC puede dar lugar a un incremento del riesgo de depresión del SNC.
Fosfato sódico - ondansetron	2	Grave	FCD	Efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de ondansetron y fosfato sódico puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Levomepromazina - metoclopramida	2	Contraindicada	Desconocido	Desconocido	Poca	El uso concomitante de metoclopramida y antipsicóticos puede dar lugar a un incremento del riesgo de reacciones extrapiramidales y de síndrome neuroléptico maligno.
Lorazepam - oxicodona	2	Grave	FCD	Efectos aditivos en la depresión del SNC	Poca	El uso concomitante de oxicodona y depresores del SNC puede dar lugar a un incremento del riesgo de depresión de respiratoria y del SNC.
Metoclopramida - tramadol	2	Grave	FCD	Efecto farmacológico aditivo	Poca	El uso concomitante de metoclopramida y depresores del SNC puede dar lugar a un incremento del riesgo de depresión del SNC.
Metoclopramida - venlafaxina	2	Contraindicada	Desconocido	Desconocido	Poca	El uso concomitante de metoclopramida y IRSN puede dar lugar a un incremento de reacciones extrapiramidales y síndrome neuroléptico maligno.
Ondansetron - oxicodona	2	Grave	FCD	Efecto serotoninérgico aditivo	Poca	El uso concomitante de oxicodona y agentes serotoninérgicos puede dar lugar a un incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico.
Ondansetron - salmeterol	2	Grave	FCD	Efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de quetiapina y salmeterol puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Isoniazida - paracetamol	2	Grave	FCK	Inhibición inicial e inducción posterior del metabolismo de paracetamol por CYP2E1 causado por isoniazida	Excelente	El uso concomitante de paracetamol e isoniazida puede dar lugar a un incremento del riesgo de hepatotoxicidad.

Aciclovir - foscarnet	1	Grave	FCD	Adición de nefrotoxicidad	Poca	El uso concomitante de foscarnet y agentes nefrotóxicos puede dar lugar a nefrotoxicidad.
Baclofeno - metoclopramida	1	Grave	FCD	Efecto farmacológico aditivo	Poca	El uso concomitante de metoclopramida y depresores del SNC puede dar lugar a un incremento del riesgo de depresión del SNC.
Carbamazepina - fluconazol	1	Grave	FCK	Inhibición del metabolismo de carbamazepina mediante el CYP3A4 a causa de fluconazol	Buena	El uso concomitante de carbamazepina y fluconazol puede dar lugar a un incremento de la exposición a carbamazepina y a su toxicidad.
Ciclobenzaprina - fluconazol	1	Grave	FCD	Efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de ciclobenzaprina y fármacos que prolongan el intervalo QT puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Ciclobenzaprina - metoclopramida	1	Grave	FCD	Efecto farmacológico aditivo	Poca	El uso concomitante de metoclopramida y depresores del SNC puede dar lugar a un incremento del riesgo de depresión del SNC.
Ciclobenzaprina - ondansetron	1	Grave	FCD	Efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de ciclobenzaprina y fármacos que prolongan el intervalo QT puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Ciprofloxacino - dexametasona	1	Grave	FCD	Efecto aditivo en el riesgo de rotura del tendón	Excelente	El uso concomitante de algunos corticosteroides y algunas fluoroquinolonas puede dar lugar a un incremento del riesgo de rotura de tendón.
Ciprofloxacino - fluconazol	1	Grave	FCD	Efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de ciprofloxacino y fluconazol dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Ciprofloxacino - ondansetron	1	Grave	FCD	Efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de ciprofloxacino y ondansetron dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Dexametasona - levofloxacino	1	Grave	FCD	Efecto aditivo en el riesgo de rotura del tendón	Excelente	El uso concomitante de algunos corticoides y algunas fluoroquinolonas puede dar lugar a un incremento del riesgo de rotura del tendón.
Diclofenaco - tacrólimus	1	Grave	Desconocido	Desconocido	Buena	El uso concomitante de tacrólimus y AINE puede dar lugar a fallo renal agudo.

Enalapril - potasio cloruro	1	Grave	FCD	Disminución de niveles de aldosterona	Buena	El uso concomitante de enalapril y potasio puede dar lugar a hiperpotasemia.
Enoxaparina - fluoxetina	1	Grave	Desconocido	Desconocido	Buena	El uso concomitante de fluoxetina y anticoagulantes puede dar lugar a un incremento del riesgo de sangrado.
Enoxaparina - paroxetina	1	Grave	Desconocido	Desconocido	Buena	El uso concomitante de paroxetina y anticoagulantes puede dar lugar a un incremento del riesgo de sangrado.
Fluconazol - clorpromazina	1	Grave	FCD	Efecto aditivo en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de fluconazol y fenotiazinas puede dar lugar a un incremento del riesgo de cardiotoxicidad (prolongación del intervalo QT, torsades de pointes y fallo cardíaco).
Fluconazol - cotrimoxazol	1	Grave	FCD	Efecto aditivo en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de cotrimoxazol y fluconazol puede dar lugar a un incremento del riesgo de cardiotoxicidad (prolongación del intervalo QT, torsades de pointes y fallo cardíaco).
Fluconazol - formoterol	1	Grave	FCD	Efecto aditivo en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de fluconazol y fármacos que prolongan el intervalo QT puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Fluconazol - olanzapina	1	Grave	FCD	Efecto aditivo en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de fluconazol y fármacos que prolongan el intervalo QT puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Fluconazol - paroxetina	1	Grave	FCD	Efecto aditivo en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de fluconazol y fármacos que prolongan el intervalo QT puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Fluconazol - quetiapina	1	Contraindicada	FCK	Inhibición del metabolismo de quetiapina mediante CYP3A4 y efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de fluconazol y quetiapina puede dar lugar a un incremento de las concentraciones séricas de quetiapina y del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Fluconazol - risperidona	1	Grave	FCD	Efecto aditivo en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de fluconazol y antipsicóticos puede dar lugar a un incremento del riesgo de

						cardiotoxicidad (prolongación del intervalo QT, torsades de pointes y fallo cardíaco).
Fluconazol - solifenacina	1	Contraindicada	Mixto	Efecto aditivo en la prolongación del intervalo QT e inhibición del metabolismo de solifenacina mediante el CYP3A4 causado por fluconazol	Poca	El uso concomitante de fluconazol y solifenacina puede dar lugar a un incremento de las concentraciones plasmáticas y a riesgo de efecto aditivo en la prolongación del intervalo QT.
Fluconazol - trazodona	1	Contraindicada	Mixto	Efecto aditivo en la prolongación del intervalo QT e inhibición del metabolismo de trazodona mediante CYP3A4 a causa de fluconazol	Poca	El uso concomitante de fluconazol y trazodona puede dar lugar a un incremento de la exposición a trazodona y un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Fluoxetina - metoclopramida	1	Grave	FCK	Inhibición del metabolismo de metoclopramida mediante CYP2D6	Poca	El uso concomitante de metoclopramida e inhibidores fuertes del CYP2D6 puede dar lugar a un incremento de la exposición a metoclopramida y un incremento del riesgo de efectos adversos.
Fluoxetina - ondansetron	1	Grave	Mixto	Efecto aditivo en la prolongación del intervalo QT e inhibición del metabolismo de ondansetron mediante CYP2D6 a causa de fluoxetina	Poca	El uso concomitante de fluoxetina y ondansetron puede dar lugar a un incremento de las concentraciones plasmáticas de ondansetron y un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Foscarnet - ondansetron	1	Grave	FCD	Efecto aditivo en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de ondansetron y fármacos que prolongan el intervalo QT puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Fosfato sódico - fluconazol	1	Grave	FCD	Efecto aditivo en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de fluconazol y fosfato sódico puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Hidroxizina - ondansetron	1	Grave	FCD	Efecto aditivo en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de hidroxizina y fármacos que prolongan el intervalo QT puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Ivabradina - ondansetron	1	Grave	FCD	Efecto aditivo en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de ivabradina y fármacos que prolongan el intervalo QT puede dar lugar a un

						incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Ketorolaco - dexametasona	1	Grave	FCD	Efectos aditivos	Poca	El uso concomitante de corticoides y AINE puede dar lugar a un incremento del riesgo de úlcera gastrointestinal y sangrado.
Linezolid - metoclopramida	1	Grave	FCD	Liberación de catecolaminas por metoclopramida	Poca	El uso concomitante de metoclopramida e IMAO puede dar lugar a un incremento del riesgo de crisis hipertensivas.
Lisinopril - potasio cloruro	1	Grave	FCD	Disminución de los niveles de aldosterona	Excelente	El uso concomitante de lisinopril y potasio puede dar lugar a hiperpotasemia.
Lorazepam - midazolam	1	Grave	FCD	Efectos aditivos en la depresión del SNC	Poca	El uso concomitante de midazolam y depresores del SNC puede dar lugar a un incremento de hipoventilación, obstrucción aérea, desaturación o apnea.
Lorazepam - olanzapina	1	Grave	FCD	Efectos aditivos en la depresión del SNC	Poca	El uso concomitante de olanzapina y otras benzodiazepinas puede dar a una potenciación excesiva de la sedación y depresión cardiorespiratoria.
Lorazepam - zolpidem	1	Grave	FCD	Efectos aditivos	Poca	El uso concomitante de zolpidem e hipnóticos sedantes puede dar lugar a un incremento de los efectos depresores del SNC.
Metoclopramida - olanzapina	1	Contraindicada	Desconocido	Desconocido	Poca	El uso concomitante de metoclopramida y antipsicóticos puede dar lugar a un incremento del riesgo de reacciones extrapiramidales y síndrome neuroléptico maligno.
Metoclopramida - paroxetina	1	Grave	FCK	Inhibición del metabolismo de metoclopramida mediante CYP2D6	Poca	El uso concomitante de metoclopramida e inhibidores fuertes del CYP2D6 puede dar lugar a un incremento de la exposición a metoclopramida y riesgo de efectos adversos aumentados.
Metoclopramida - risperidona	1	Contraindicada	Desconocido	Desconocido	Poca	El uso concomitante de metoclopramida y antipsicóticos puede dar lugar a un incremento de reacciones extrapiramidales y síndrome neuroléptico maligno.

Metoclopramida - sulpirida	1	Contraindicada	Desconocido	Desconocido	Poca	El uso concomitante de metoclopramida y antipsicóticos puede dar lugar a un incremento de reacciones extrapiramidales y síndrome neuroléptico maligno.
Metoclopramida - tapentadol	1	Grave	FCD	Efecto farmacológico aditivo	Poca	El uso concomitante de metoclopramida y depresores del SNC puede dar lugar a un incremento del riesgo de depresión del SNC.
Morfina - metoclopramida	1	Grave	FCD	Efecto farmacológico aditivo	Poca	El uso de metoclopramida y depresores del SNC puede dar lugar a un incremento del riesgo de depresión del SNC.
Olanzapina - ondansetron	1	Grave	FCD	Efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de ondansetron y fármacos que prolongan el intervalo QT puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Omeprazol - voriconazol	1	Grave	FCK	Inhibición del metabolismo de omeprazol mediante CYP2C19 y CYP3A4 causado por voriconazol	Excelente	El uso concomitante de omeprazol y voriconazol puede dar lugar a un incremento de las concentraciones plasmáticas de omeprazol.
Ondansetron - paroxetina	1	Grave	Mixto	Efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT e inhibición del metabolismo mediante CYP2D6 causado por paroxetina	Poca	El uso concomitante de paroxetina y sustratos del CYP2D6 que prolongan el intervalo QT puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT y de la exposición al sustrato del CYP2D6.
Ondansetron - quetiapina	1	Grave	FCD	Efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de quetiapina y fármacos que prolongan el intervalo QT puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Ondansetron - risperidona	1	Grave	FCD	Efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de ondansetron y fármacos que prolongan el intervalo QT puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Ondansetron - solifenacina	1	Grave	FCD	Efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de ondansetron y solifenacina puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.

Ondansetron - tapentadol	1	Grave	FCD	Efecto serotoninérgico aditivo	Poca	El uso concomitante de tapentadol y fármacos serotoninérgicos puede dar lugar a un incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico.
Ondansetron - trazodona	1	Grave	FCD	Efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de ondansetron y trazodona puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Petidina - lorazepam	1	Grave	FCD	Efectos aditivos en la depresión del SNC	Poca	
Potasio cloruro - amilorida	1	Grave	FCK	Disminución del aclaramiento de potasio	Buena	El uso concomitante de potasio y amilorida puede dar lugar a hiperpotasemia.
Potasio cloruro - solifenacina	1	Contraindicada	FCK	Retraso en el paso de cloruro potásico oral a través del tracto gastrointestinal	Poca	El uso concomitante de potasio y solifenacina puede dar lugar a un incremento del riesgo de lesiones gastrointestinales.

ANEXO VII. Interacciones entre el resto de fármacos, según la base de datos Micromedex®

Interacciones entre el resto de fármacos	n	Gravedad	Mecanismo	Descripción mecanismo	Documentación	Descripción
Furosemida - metamizol	26	Grave	FCD	Disminución de la síntesis renal de prostaglandinas	Buena	El uso concomitante de diuréticos del asa y AINE puede dar lugar a una disminución de la efectividad del diurético y posible nefrotoxicidad.
Clorpromazina - morfina	19	Grave	FCD	Efectos aditivos en la motilidad gástrica y en a depresión del SNC	Poca	El uso concomitante de morfina y anticolinérgicos depresores del SNC puede dar lugar a un incremento del riesgo de íleo paralítico y de depresión respiratoria y del SNC.
Codeína - morfina	17	Grave	FCD	Efecto aditivo en la depresión del SNC y efecto aditivo serotoninérgico	Poca	El uso concomitante de morfina y depresores del SNC serotoninérgicos puede dar lugar a un incremento del riesgo de depresión respiratoria y del SNC y de síndrome serotoninérgico.
Amikacina - furosemida	16	Grave	FCD	Toxicidad aditiva o sinérgica	Poca	El uso concomitante de amikacina y furosemida puede dar lugar a concentraciones aumentadas de amikacina en sangre y en tejidos, así como ototoxicidad y nefrotoxicidad aditivas.
Amikacina - vancomicina	11	Grave	FCD	Toxicidad aditiva o sinérgica	Poca	El uso concomitante de amikacina y vancomicina puede dar lugar a nefrotoxicidad y ototoxicidad aditivas.
Diazepam - morfina	10	Grave	FCD	Efecto aditivo en la depresión del SNC	Poca	El uso concomitante de morfina y depresores del SNC puede dar lugar a un incremento del riesgo de depresión respiratoria y del SNC.
Mirtazapina - morfina	9	Grave	FCD	Efecto aditivo serotoninérgico	Poca	El uso concomitante de morfina y agentes serotoninérgicos puede dar lugar a un aumento del riesgo de síndrome serotoninérgico.
Clorpromazina - codeína	8	Grave	FCD	Efectos aditivos en la motilidad gástrica y en la depresión del SNC	Poca	El uso concomitante de codeína y anticolinérgicos depresores del SNC puede dar lugar a un incremento del riesgo de íleo paralítico y de depresión respiratoria y del SNC.

Codeína - mirtazapina	6	Grave	FCD	Efecto aditivo serotoninérgico	Poca	El uso concomitante de codeína y agentes serotoninérgicos puede dar lugar a un incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico.
Codeína- fentanilo	6	Grave	FCD	Efecto aditivo en la depresión del SNC y efecto aditivo serotoninérgico	Poca	El uso concomitante de codeína y depresores serotoninérgicos del SNC puede dar lugar a un incremento del riesgo de depresión respiratoria y del SNC y de síndrome serotoninérgico.
Fentanilo - morfina	6	Grave	FCD	Efectos aditivos en la depresión del SNC y efectos serotoninérgicos aditivos	Poca	El uso concomitante de morfina y depresores serotoninérgicos del SNC puede dar lugar a un incremento del riesgo de depresión respiratoria y del SNC.
Furosemida - ácido acetilsalicílico	6	Grave	FCD	Disminución de la síntesis renal de prostaglandinas	Buena	El uso concomitante de diuréticos del asa y AINE puede dar lugar a una disminución de la efectividad del diurético y a posible nefrotoxicidad.
Furosemida - ketorolaco	6	Grave	FCD	Disminución de la síntesis renal de prostaglandinas	Buena	El uso concomitante de diuréticos del asa y AINE puede dar lugar a una disminución de la efectividad del diurético y a posible nefrotoxicidad.
Morfina - escopolamina butilbromuro	6	Grave	FCD	Efectos aditivos en la depresión del SNC	Poca	El uso concomitante de escopolamina y depresores del SNC puede dar lugar a un incremento del riesgo de somnolencia, mareo y desorientación.
Morfina - sertralina	6	Grave	FCD	Efecto serotoninérgico aditivo	Poca	El uso concomitante de morfina y agentes serotoninérgicos puede dar lugar a un incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico.
Alprazolam - codeína	5	Grave	FCD	Efecto aditivo en la depresión del SNC	Poca	El uso concomitante de codeína y depresores del SNC puede dar lugar a un aumento del riesgo de depresión respiratoria y del SNC.
Alprazolam - morfina	5	Grave	FCD	Efecto aditivo en la depresión del SNC	Poca	El uso concomitante de morfina y depresores del SNC pueden dar lugar a un aumento del riesgo de depresión respiratoria y del SNC.
Amitriptilina - fentanilo	5	Grave	FCD	Efectos aditivos en la motilidad gástrica, efecto serotoninérgico aditivo	Poca	El uso concomitante de fentanilo y agentes serotoninérgicos con propiedades anticolinérgicas puede dar lugar a un incremento del riesgo de íleo paralítico y de síndrome serotoninérgico.

Clorpromazina - fentanilo	5	Grave	FCD	Efectos aditivos en la motilidad gástrica y en la depresión del SNC.	Poca	El uso concomitante de fentanilo y anticolinérgicos depresores del SNC puede dar lugar a un incremento del riesgo de íleo paralítico, de depresión respiratoria y del SNC.
Codeína - sertralina	5	Grave	Mixto	Efecto aditivo serotoninérgico e inhibición del metabolismo de codeína mediante el CYP2D6	Poca	El uso concomitante de codeína e inhibidores serotoninérgicos del CYP2D6 puede dar lugar a un incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico, concentraciones aumentadas de codeína en plasma y reducción de las concentraciones plasmáticas de su metabolito activo.
Duloxetina - morfina	5	Grave	FCD	Efectos aditivos serotoninérgicos	Poca	El uso concomitante de morfina y agentes serotoninérgicos puede dar lugar a un incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico.
Dscitalopram - morfina	5	Grave	FCD	Efectos aditivos serotoninérgicos	Poca	El uso concomitante de morfina y agentes serotoninérgicos puede dar lugar a un incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico.
Alprazolam - mirtazapina	4	Grave	FCD	Efecto aditivo en la depresión del SNC	Poca	El uso concomitante de mirtazapina y benzodiazepinas puede dar lugar a un aumento del riesgo de depresión del SNC.
Amitriptilina - codeína	4	Grave	FCD	Efectos aditivos en la motilidad gástrica, efecto serotoninérgico aditivo.	Poca	El uso concomitante de codeína y agentes serotoninérgicos con propiedades anticolinérgicas puede dar lugar a un incremento del riesgo de íleo paralítico y de síndrome serotoninérgico.
Amitriptilina - mirtazapina	4	Grave	FCD	Efectos serotoninérgicos aditivos	Poca	El uso concomitante de mirtazapina y agentes serotoninérgicos puede dar lugar a un aumento del riesgo de síndrome serotoninérgico.
Amitriptilina - morfina	4	Grave	FCD	Efectos aditivos en la motilidad gástrica, efectos serotoninérgicos aditivos	Poca	El uso concomitante de morfina y agentes serotoninérgicos con propiedades anticolinérgicas pueden dar lugar a un aumento del riesgo de íleo paralítico y de síndrome serotoninérgico.
Codeína - diazepam	4	Grave	FCD	Efectos aditivos en la depresión del SNC	Poca	El uso concomitante de codeína y depresores del SNC puede dar lugar a un incremento del riesgo de depresión respiratoria y del SNC.

Codeína - ranitidina	4	Grave	FCK	Inhibición del metabolismo de codeína mediante el CYP3A4	Poca	El uso concomitante de codeína e inhibidores del CYP3A4 puede dar lugar a un incremento de las concentraciones de codeína y morfina.
Metamizol - pentosano polisulfato sódico	4	Grave	FCD	Efectos aditivos	Poca	El uso concomitante de pentosano polisulfato sódico y AINE puede dar lugar a un aumento del riesgo de sangrado.
Ácido acetilsalicílico - furosemida	3	Grave	FCD	Disminución de la síntesis renal de prostaglandinas	Buena	El uso concomitante de diuréticos del asa y AINE puede dar lugar a una reducción de la eficacia del ácido acetilsalicílico y posible nefrotoxicidad.
Amitriptilina - clorpromazina	3	Grave	FCD	Efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de amitriptilina y clorpromazina puede dar lugar a un aumento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Amitriptilina - metamizol	3	Grave	Desconocido	Desconocido	Excelente	El uso concomitante de AINE y antidepresivos tricíclicos puede dar lugar a un aumento del riesgo de sangrado.
Bromazepam - morfina	3	Grave	FCD	Efecto farmacológico aditivo	Poca	El uso concomitante de morfina y depresores del SNC puede dar lugar a un incremento de depresión respiratoria y del SNC.
Clonazepam - morfina	3	Grave	FCD	Efectos aditivos en la depresión del SNC	Poca	El uso concomitante de morfina y depresores del SNC puede dar lugar a un aumento del riesgo de depresión respiratoria y del SNC.
Clorpromazina - petidina	3	Grave	FCD	Efectos aditivos en la depresión del SNC	Poca	El uso concomitante de petidina y fenotiazidas puede dar lugar a un incremento de depresión respiratoria y del SNC.
Clorpromazina - sertralina	3	Grave	FCD	Efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de sertralina y fármacos que prolongan el intervalo QT puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Codeína - petidina	3	Grave	FCD	Efecto aditivo en la depresión del SNC y efecto aditivo serotoninérgico	Poca	El uso concomitante de codeína y depresores del SNC serotoninérgicos puede dar lugar a un incremento del riesgo de depresión respiratoria y del SNC y de síndrome serotoninérgico.
Codeína - posaconazol	3	Grave	FCK	Inhibición del metabolismo de codeína mediante el CYP3A4	Poca	El uso concomitante de codeína e inhibidores del CYP3A4 puede dar lugar a un incremento de las concentraciones de codeína y morfina.

Furosemina - ibuprofeno	3	Grave	FCD	Disminución de la síntesis renal de prostaglandinas	Buena	El uso concomitante de diuréticos del asa y AINE puede dar lugar a una disminución de la efectividad del diurético y a posible nefrotoxicidad.
Haloperidol - morfina	3	Grave	FCD	Efectos aditivos en la depresión del SNC	Poca	El uso concomitante de morfina y depresores del SNC puede dar lugar a un incremento del riesgo de depresión respiratoria y del SNC.
Metamizol - ketorolaco	3	Contraindicada	FCD	Efectos aditivos de irritación gastrointestinal	Poca	El uso concomitante de ketorolaco y AINE puede dar lugar a un aumento de los efectos adversos gastrointestinales (úlceras pépticas, sangrado gastrointestinal y/o perforación).
Morfina - venlafaxina	3	Grave	FCD	Efecto serotoninérgico aditivo	Poca	El uso concomitante de morfina y agentes serotoninérgicos puede dar lugar a un incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico.
Oxibutinina - escopolamina butilbromuro	3	Grave	FCD	Efecto anticolinérgico aditivo	Poca	El uso concomitante de escopolamina y anticolinérgicos puede dar lugar a un incremento del riesgo de reacciones adversas en el SNC, obstrucción intestinal y retención urinaria.
Amitriptilina - ácido acetilsalicílico	2	Grave	Desconocido	Desconocido	Excelente	El uso concomitante de AINE y antidepresivos tricíclicos pueden dar lugar a un aumento del riesgo de sangrado.
Amitriptilina - fosfato sódico	2	Grave	FCD	Efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de amitriptilina y fosfato sódico puede dar lugar a un aumento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Amitriptilina - petidina	2	Grave	FCD	Efectos aditivos en la motilidad gástrica, efectos serotoninérgicos aditivos	Poca	El uso concomitante de petidina y agentes serotoninérgicos con propiedades anticolinérgicas puede dar lugar a un aumento del riesgo de síndrome serotoninérgico y de íleo paralítico.
Amitriptilina - sertralina	2	Grave	Mixto	Inhibición del metabolismo mediada por CYP2D6, efectos serotoninérgicos aditivos y efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de sertralina y sustratos serotoninérgicos del CYP2D6 que prolongan el intervalo QT pueden dar lugar a un incremento en la exposición del sustrato CYP2D6 y el riesgo de síndrome serotoninérgico.

Amitriptilina - tiotropio bromuro	2	Grave	FCD	Efectos aditivos anticolinérgicos	Poca	El uso concomitante de tiotropio y anticolinérgicos puede dar lugar a un incremento del riesgo de efectos adversos anticolinérgicos.
Bemiparina - metamizol	2	Grave	FCD	Función antiplaquetaria disminuida, coagulación disminuida	Buena	El uso concomitante de heparinas de bajo peso molecular y AINE puede dar lugar a un incremento del riesgo de sangrado.
Bemiparina - pentosano polisulfato sódico	2	Grave	FCD	Efectos aditivos	Poca	El uso concomitante de pentosano polisulfato sódico y anticoagulantes puede dar lugar a un incremento del riesgo de sangrado.
Bemiparina - triamcinolona	2	Grave	Desconocido	Desconocido	Poca	El uso concomitante de bemiparina y glucocorticoides puede dar lugar a un incremento del riesgo de sangrado.
Bromazepam - fentanilo	2	Grave	FCD	Efectos aditivos en la depresión del SNC	Poca	El uso concomitante de fentanilo y depresores del SNC puede dar lugar a un aumento del riesgo de depresión del SNC.
Budesonida - metamizol	2	Grave	FCD	Efectos aditivos	Poca	El uso concomitante de corticoides y AINE puede dar lugar a úlcera gástrica o sangrado.
Clonazepam - codeína	2	Grave	FCD	Efectos aditivos en la depresión del SNC	Poca	El uso concomitante de codeína y depresores del SNC puede dar lugar a un incremento del riesgo de depresión respiratoria y del SNC.
Clonazepam - fentanilo	2	Grave	FCD	Efectos aditivos en la depresión del SNC	Poca	El uso concomitante de fentanilo y depresores del SNC puede dar lugar a un aumento del riesgo de depresión del SNC.
Clopidogrel - fentanilo	2	Grave	FCK	Retraso y reducción de la absorción de clopidogrel	Buena	El uso concomitante de clopidogrel y agonistas opioides puede dar lugar a una reducción de la eficacia de clopidogrel.
Clorpromazina - escopolamina butilbromuro	2	Grave	FCD	Efectos anticolinérgicos aditivos y efectos aditivos en la depresión del SNC	Poca	El uso concomitante de escopolamina y anticolinérgicos depresores del SNC puede dar lugar a un incremento del riesgo de efectos adversos en el SNC, obstrucción intestinal y retención urinaria.
Clorpromazina - metronidazol	2	Grave	FCD	Efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de metronidazol y fármacos que prolongan el intervalo QT puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT y arritmias.

Codeína - escitalopram	2	Grave	FCD	Efectos serotoninérgicos aditivos	Poca	El uso concomitante de codeína y agentes serotoninérgicos inhibidores del CYP3A4 puede dar lugar a un incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico.
Codeína - escopolamina butilbromuro	2	Grave	FCD	Efectos aditivos en la depresión del SNC	Poca	El uso concomitante de escopolamina y depresores del SNC puede dar lugar a un incremento del riesgo de somnolencia, mareo y desorientación.
Codeína - fosoprepitant	2	Grave	FCK	Inhibición del metabolismo de codeína mediado por CYP3A4	Poca	El uso concomitante de codeína e inhibidores del CYP3A4 puede dar lugar a un incremento de las concentraciones de codeína y morfina.
Duloxetina - metamizol	2	Grave	Desconocido	Desconocido	Excelente	El uso concomitante de AINE y IRSN puede dar lugar a un incremento del riesgo de sangrado.
Duloxetina - oxicodona	2	Grave	FCD	Efecto aditivo serotoninérgico	Poca	El uso concomitante de oxicodona y agentes serotoninérgicos puede dar lugar a un incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico.
Duloxetina - tramadol	2	Grave	FCK	Inhibición del metabolismo de tramadol mediante el CYP2D6	Poca	El uso concomitante de tramadol e inhibidores serotoninérgicos del CYP2D6 puede dar lugar a un incremento de la exposición a tramadol y una reducción de su metabolito activo.
Fenofibrato - pravastatina	2	Grave	FCD	Riesgo aditivo de miopatía	Buena	El uso concomitante de fenofibrato y pravastatina puede dar lugar a un incremento del riesgo de miopatía o rabdomiólisis.
Fentanilo - escopolamina butilbromuro	2	Grave	FCD	Efecto aditivo en la depresión del SNC	Poca	El uso concomitante de escopolamina y depresores del SNC puede dar lugar a un incremento del riesgo de somnolencia, mareo y desorientación.
Fentanilo - haloperidol	2	Grave	FCD	Efecto aditivo en la depresión del SNC	Poca	El uso concomitante de fentanilo y depresores del SNC puede dar lugar a un incremento del riesgo de depresión del SNC.
Fentanilo - mirtazapina	2	Grave	FCD	Efecto aditivo serotoninérgico	Poca	El uso concomitante de fentanilo y agentes serotoninérgicos puede dar lugar a un incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico.
Fentanilo - sertralina	2	Grave	FCD	Efecto aditivo serotoninérgico	Poca	El uso concomitante de fentanilo y agentes serotoninérgicos puede dar lugar a un incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico.

Fentanilo - tramadol	2	Grave	FCD	Efecto aditivo en la depresión del SNC y efectos aditivos serotoninérgicos	Poca	El uso concomitante de fentanilo depresores serotoninérgicos del SNC puede dar lugar a un incremento del riesgo de depresión respiratoria y del SNC, y de síndrome serotoninérgico.
Flurazepam - morfina	2	Grave	FCD	Efecto aditivo en la depresión del SNC	Poca	El uso concomitante de morfina y depresores del SNC puede dar lugar a un incremento del riesgo de depresión respiratoria y del SNC.
Insulina regular - levofloxacino	2	Grave	Desconocido	Desconocido	Poca	El uso concomitante de fluoroquinolonas y agentes antidiabéticos puede dar lugar a cambios en la glucosa en sangre y un incremento del riesgo de hipoglucemia o hiperglucemia.
Ketorolaco - espironolactona	2	Grave	FCD	Disminución de la síntesis renal de prostaglandinas	Buena	El uso concomitante de AINE y diuréticos ahorradores de potasio puede dar lugar a una disminución de la efectividad del diurético, hiperpotasemia o posible nefrotoxicidad.
Ketorolaco - metilprednisolona	2	Grave	FCD	Efectos aditivos	Poca	El uso concomitante de corticoides y AINE puede dar lugar a un incremento del riesgo de úlcera gastrointestinal y de sangrado.
Metamizol - escitalopram	2	Grave	FCD	Efectos aditivos	Excelente	El uso concomitante de AINE y ISRS puede dar lugar a un incremento del riesgo de sangrado.
Metamizol - espironolactona	2	Grave	FCD	Disminución de la síntesis renal de prostaglandinas	Buena	El uso concomitante de AINE y diuréticos ahorradores de potasio puede dar lugar a una disminución de la efectividad del diurético, hiperpotasemia y posible nefrotoxicidad.
Metamizol - metilprednisolona	2	Grave	FCD	Efectos aditivos	Poca	El uso concomitante de corticoides y AINE puede dar lugar a un aumento del riesgo de úlcera gastrointestinal o sangrado.
Metamizol - sertralina	2	Grave	FCD	Efectos aditivos	Excelente	El uso concomitante de AINE y ISRS puede dar lugar a un aumento del riesgo de sangrado.
Morfina - zolpidem	2	Grave	FCD	Efecto farmacológico aditivo	Poca	El uso concomitante de morfina y depresores del SNC puede dar lugar a un incremento del riesgo de depresión respiratoria y del SNC.

Pentosano polisulfato sódico - sertralina	2	Grave	Desconocido	Desconocido	Buena	El uso concomitante de sertralina y anticoagulantes puede dar lugar a un incremento del riesgo de sangrado.
Petidina - mirtazapina	2	Grave	FCD	Efectos aditivos serotoninérgicos	Poca	El uso concomitante de petidina y agentes serotoninérgicos puede dar lugar a un incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico.
Petidina - morfina	2	Grave	FCD	Efecto aditivo en la depresión del SNC, efecto serotoninérgico aditivo	Poca	El uso concomitante de morfina y depresores serotoninérgicos del SNC puede dar lugar a un incremento del riesgo de depresión respiratoria y del SNC, y de síndrome serotoninérgico.
Petidina - sertralina	2	Grave	FCD	Efectos aditivos serotoninérgicos	Poca	El uso concomitante de petidina y agentes serotoninérgicos puede dar lugar a un incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico.
Ácido acetilsalicílico - metamizol	1	Grave	FCD	Efecto antiplaquetario de ácido acetilsalicílico atenuado	Excelente	El uso concomitante de ácido acetilsalicílico y metamizol puede dar lugar a una reducción de la eficacia del ácido acetilsalicílico.
Alopurinol - enalapril	1	Grave	Desconocido	Desconocido	Poca	El uso concomitante de alopurinol y enalapril puede dar lugar a reacciones de hipersensibilidad (síndrome de Stevens-Johnson, erupciones cutáneas, espasmo coronario anafiláctico).
Alprazolam - fentanilo	1	Grave	FCD	Efecto aditivo en la depresión del SNC	Poca	El uso concomitante de fentanilo y depresores del SNC puede dar lugar a un riesgo aumentado de depresión del SNC.
Alprazolam - posaconazol	1	Grave	FCK	Inhibición del metabolismo de alprazolam por CYP3A4	Poca	El uso concomitante de alprazolam e inhibidores fuertes del CYP3A4 pueden dar lugar a una exposición aumentada a alprazolam.
Alprazolam - tapentadol	1	Grave	FCD	Efecto aditivo en la depresión del SNC	Poca	El uso concomitante de depresores del sistema nervioso central y tapentadol puede dar lugar a un aumento del riesgo de depresión respiratoria y del SNC.

Amitriptilina - azitromicina	1	Grave	FCD	Efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de amitriptilina y azitromicina pueden dar lugar a un aumento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Amitriptilina - diclofenaco	1	Grave	Desconocido	Desconocido	Excelente	El uso concomitante de AINE y antidepresivos tricíclicos puede dar lugar a un aumento del riesgo de sangrado.
Amitriptilina - lacosamida	1	Grave	FCD	Efecto aditivo en la prolongación del intervalo PR	Poca	El uso concomitante de lacosamida y fármacos que prolongan el intervalo PR puede dar lugar a un aumento del riesgo de prolongación del intervalo PR, bloqueo auriculo-ventricular, bradicardia y taquiarritmia ventricular.
Amitriptilina - levotiroxina	1	Grave	FCD	Sensitividad incrementada del receptor a catecolaminas	Poca	El uso concomitante de levotiroxina y antidepresivos tricíclicos puede dar lugar a un aumento de los efectos tóxicos y terapéuticos de ambos.
Amitriptilina - linezolid	1	Contraindicada	FCD	Actividad serotoninérgica aditiva	Buena	El uso concomitante de amitriptilina y linezolid puede dar lugar a un incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico (hipertermia, hiperreflexia, mioclonus, cambios en el estado mental).
Azitromicina - metronidazol	1	Grave	FCD	Efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de metronidazol y fármacos que prolongan el intervalo QT puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Baclofeno - codeína	1	Grave	FCD	Efectos aditivos en la depresión del SNC	Poca	El uso concomitante de codeína y depresores del SNC puede dar lugar a un incremento del riesgo de depresión respiratoria y del SNC.
Baclofeno - morfina	1	Grave	FCD	Efectos aditivos en la depresión del SNC	Poca	El uso concomitante de morfina y depresores del SNC puede dar lugar a un incremento del riesgo de depresión respiratoria y del SNC.
Bemiparina - budesonida	1	Grave	Desconocido	Desconocido	Poca	El uso concomitante de bemiparina y glucocorticoides puede dar lugar a un incremento del riesgo de sangrado.
Bemiparina - clopidogrel	1	Grave	FCD	Efectos aditivos	Poca	El uso concomitante de antiplaquetarios y heparinas de bajo peso molecular puede dar lugar a un incremento del riesgo de sangrado.
Bemiparina - ketorolaco	1	Grave	FCD	Función antiplaquetaria disminuida, coagulación disminuida	Buena	El uso concomitante de heparinas de bajo peso molecular y AINE puede dar lugar a un incremento del riesgo de sangrado.

Bemiparina - sertralina	1	Grave	Desconocido	Desconocido	Buena	El uso concomitante de sertralina y anticoagulantes puede dar lugar a un incremento del riesgo de sangrado.
Betametasona - metamizol	1	Grave	FCD	Efectos aditivos	Poca	El uso concomitante de corticoides y AINE puede dar lugar a un incremento del riesgo de úlcera gastrointestinal o sangrado.
Bisoprolol - lacosamida	1	Grave	FCD	Efectos aditivos en la prolongación del intervalo PR	Poca	El uso concomitante de lacosamida y fármacos que prolongan el intervalo PR puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo PR, bloqueo auriculo-ventricular, bradicardia y taquiarritmia ventricular.
Bromazepam - ciclobenzaprina	1	Grave	FCD	Efecto aditivo en la depresión del SNC	Poca	El uso concomitante de bromazepam e inhibidores del SNC puede dar lugar a un incremento del riesgo de depresión respiratoria o cardiovascular.
Bromazepam - escopolamina butilbromuro	1	Grave	FCD	Efecto farmacológico aditivo	Poca	El uso concomitante de escopolamina y depresores del SNC puede dar lugar a un incremento de riesgo de somnolencia, mareo y desorientación.
Bromazepam - haloperidol	1	Grave	FCD	Efectos aditivos en la depresión del SNC	Poca	El uso concomitante de bromazepam y depresores del SNC puede dar lugar a un incremento del riesgo de depresión respiratoria o cardiovascular.
Bromazepam - tramadol	1	Grave	FCD	Efecto farmacológico aditivo	Poca	El uso concomitante de tramadol y depresores del SNC puede dar lugar a un incremento de depresión respiratoria y del SNC.
Bromazepam - zolpidem	1	Grave	FCD	Efecto farmacológico aditivo	Poca	El uso concomitante de bromazepam y depresores del SNC puede dar lugar a un incremento de depresión respiratoria o cardiovascular.
Carbamazepina - codeína	1	Grave	Mixto	Incremento del metabolismo de codeína por CYP3A4 y efectos serotoninérgicos aditivos	Poca	El uso concomitante de codeína e inductores serotoninérgicos fuertes del CYP3A4 puede dar lugar a una disminución de la eficacia del opioide, precipitación de síndrome de abstinencia de opioides e incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico.
Carbamazepina - morfina	1	Grave	FCD	Efectos aditivos serotoninérgicos	Poca	El uso concomitante de morfina y agentes serotoninérgicos puede dar lugar a un aumento del riesgo de síndrome serotoninérgico.

Ciclobenzaprina - fentanilo	1	Grave	FCD	Efectos aditivos serotoninérgicos, efectos aditivos en la depresión del SNC	Poca	El uso concomitante de ciclobenzaprina y fentanilo puede dar lugar a un aumento del riesgo de síndrome serotoninérgico y del riesgo de depresión del SNC.
Ciclobenzaprina - morfina	1	Grave	FCD	Efectos aditivos en la depresión del SNC, efecto serotoninérgico aditivo, efectos aditivos en la motilidad gástrica.	Buena	El uso concomitante de ciclobenzaprina y morfina puede dar lugar a un incremento del riesgo de depresión respiratoria y del SNC, incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico y aumento del riesgo de íleo paralítico.
Clonazepam - escopolamina	1	Grave	FCD	Efectos aditivos en la depresión del SNC	Poca	El uso concomitante de escopolamina y depresores del SNC puede dar lugar a un aumento del riesgo de somnolencia, mareo y desorientación.
Clonazepam - mirtazapina	1	Grave	FCD	Efectos aditivos en la depresión del SNC	Poca	El uso concomitante de mirtazapina y benzodicepinas puede dar lugar a un aumento del riesgo de depresión del SNC.
Clonazepam - oxidodona	1	Grave	FCD	Efectos aditivos en la depresión del SNC	Poca	El uso concomitante de oxidodona y depresores del SNC puede dar lugar a un aumento del riesgo de depresión respiratoria y del SNC.
Clonazepam - petidina	1	Grave	FCD	Efectos aditivos en la depresión del SNC	Poca	El uso concomitante de petidina y sedantes puede dar lugar a un aumento del riesgo de depresión respiratoria y del SNC.
Clopidogrel - ácido acetilsalicílico	1	Grave	FCD	Efectos aditivos en la hemostasia	Poca	El uso concomitante de agentes antiplaquetarios y AINE puede dar lugar a un incremento del riesgo de sangrado.
Clopidogrel - duloxetina	1	Grave	Desconocido	Desconocido	Buena	El uso concomitante de duloxetina y agentes antiplaquetarios puede dar lugar a un incremento del riesgo de sangrado.
Clopidogrel - tramadol	1	Grave	FCK	Retraso y reducción de la absorción de clopidogrel	Buena	El uso concomitante de clopidogrel y agonistas opioides puede dar lugar a una reducción de la eficacia de clopidogrel.
Clorpromazina - ácido tranexámico	1	Grave	FCD	Incremento del tiempo de sangrado por clorpromazina	Poca	El uso concomitante de clorpromazina y ácido tranexámico puede dar lugar a un incremento del riesgo de sangrado.

Clorpromazina - escitalopram	1	Grave	FCD	Efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de escitalopram y fármacos que prolongan el intervalo QT puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Clorpromazina - fosfato sódico	1	Grave	FCD	Efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de clorpromazina y fosfato sódico puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Clorpromazina - solifenacina	1	Grave	FCD	Efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de clorpromazina y solifenacina puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Clorpromazina - tranexámico (ácido)	1	Grave	FCD	Incremento del tiempo de sangrado por clorpromazina	Poca	El uso concomitante de clorpromazina y ácido tranexámico puede dar lugar un incremento del riesgo de sangrado.
Clorpromazina- posaconazol	1	Grave	FCD	Efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de clorpromazina y posaconazol puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Codeína - clorpromazina	1	Grave	FCD	Efectos aditivos en la motilidad gástrica y en a depresión del SNC	Poca	El uso concomitante de codeína y anticolinérgicos depresores del SNC puede dar lugar a un incremento del riesgo de íleo paralítico y de depresión respiratoria y del SNC.
Codeína - diltiazem	1	Grave	FCK	Inhibición del metabolismo de codeína mediante el CYP3A4	Poca	El uso concomitante de codeína e inhibidores del CYP3A4 puede dar lugar a un incremento de las concentraciones de codeína y morfina.
Codeína - fluoxetina	1	Grave	FCK	Inhibición del metabolismo de codeína mediante el CYP2D6	Poca	El uso concomitante de codeína e inhibidores del CYP2D6 puede dar lugar a un incremento de las concentraciones plasmáticas de codeína y a una reducción de su metabolito activo en plasma.
Codeína - hidroxizina	1	Grave	FCD	Efectos aditivos en la motilidad gástrica y en la depresión del SNC	Poca	El uso concomitante de codeína y anticolinérgicos depresores del SNC puede dar lugar a un incremento del riesgo de íleo paralítico y de depresión respiratoria y del SNC.
Codeína - olanzapina	1	Grave	FCD	Efecto aditivo en la depresión del SNC	Poca	El uso concomitante de codeína y depresores del SNC puede dar lugar a un incremento del riesgo de depresión respiratoria y del SNC.

Codeína - paroxetina	1	Grave	Mixto	Efecto aditivo serotoninérgico e inhibición del metabolismo de codeína mediante el CYP2D6	Poca	El uso concomitante de codeína e inhibidores serotoninérgicos del CYP2D6 puede dar lugar a un incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico, un incremento de las concentraciones plasmáticas de codeína y una reducción de las concentraciones plasmáticas de su metabolito activo.
Codeína - prednisona	1	Grave	FCK	Inhibición del metabolismo de codeína mediante el CYP3A4	Poca	El uso concomitante de codeína e inductores del CYP3A4 puede dar lugar a una disminución de la eficacia del opioide y precipitar el síndrome de abstinencia.
Codeína - sulpirida	1	Grave	FCD	Efecto aditivo en la depresión del SNC	Poca	El uso concomitante de codeína y depresores del SNC puede dar lugar a un incremento del riesgo de depresión respiratoria y del SNC.
Codeína - tapentadol	1	Grave	FCD	Efecto aditivo en la depresión del SNC y efecto aditivo serotoninérgico	Poca	El uso concomitante de codeína y depresores serotoninérgicos del SNC puede dar lugar a un incremento del riesgo de depresión respiratoria y del SNC y del síndrome serotoninérgico.
Defibrotide - sertralina	1	Grave	Desconocido	Desconocido	Buena	El uso concomitante de sertralina y anticoagulantes puede dar lugar a un incremento del riesgo de sangrado.
Diazepam - fentanilo	1	Grave	FCD	Efecto aditivo en la depresión del SNC	Poca	El uso concomitante de fentanilo y depresores del SNC puede dar lugar a un incremento del riesgo de depresión del SNC.
Diazepam - mirtazapina	1	Grave	FCD	Efecto aditivo en la depresión del SNC	Poca	El uso concomitante de mirtazapina y benzodiazepinas puede dar lugar a un incremento del riesgo de depresión del SNC.
Diclofenaco - furosemida	1	Grave	FCD	Disminución de la síntesis renal de prostaglandinas	Buena	El uso concomitante de diuréticos del asa y AINE puede dar lugar a una reducción de la efectividad del diurético y posible nefrotoxicidad.
Diclofenaco - metilprednisolona	1	Grave	FCD	Efectos aditivos	Poca	El uso concomitante de corticoides y AINE puede dar lugar a un incremento del riesgo de úlcera gástrica o sangrado.
Dopamina - linezolid	1	Contraindicada	FCK	Reducción del metabolismo simpaticomimético por linezolid	Poca	El uso concomitante de dopamina y linezolid puede dar lugar a efectos hipertensivos aumentados.

Duloxetina - ácido acetilsalicílico	1	Grave	Desconocido	Desconocido	Buena	El uso concomitante de AINE e IRSN puede dar lugar a un incremento del riesgo de sangrado.
Duloxetina - diclofenaco	1	Grave	Desconocido	Desconocido	Excelente	El uso concomitante de AINE e IRSN puede dar lugar a un incremento del riesgo de sangrado.
Duloxetina - fentanilo	1	Grave	FCD	Efecto serotoninérgico aditivo	Poca	El uso concomitante de fentanilo y agentes serotoninérgicos puede dar lugar a un incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico.
Duloxetina - mirtazapina	1	Grave	FCD	Efectos aditivos serotoninérgicos	Poca	El uso concomitante de mirtazapina y agentes serotoninérgicos puede dar lugar a un incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico.
Duloxetina - nebivolol	1	Grave	FCK	Inhibición del metabolismo de nebivolol mediante el CYP2D6	Poca	El uso concomitante de nebivolol e inhibidores del CYP2D6 puede dar lugar a un incremento de la exposición a nebivolol.
Escitalopram - pentosano polisulfato sódico	1	Grave	FCD	Reducción de la agregación plaquetaria mediante el 5-HT causado por escitalopram	Buena	El uso concomitante de escitalopram y anticoagulantes puede dar lugar a un incremento del riesgo de sangrado.
Escopolamina butilbromuro - solifenacina	1	Grave	FCD	Efecto aditivo anticolinérgico	Poca	El uso concomitante de escopolamina y anticolinérgicos puede dar lugar a un incremento del riesgo de reacciones adversas en el SNC, obstrucción intestinal y retención urinaria.
Escopolamina butilbromuro - tiotropio bromuro	1	Grave	FCD	Efecto aditivo anticolinérgico	Poca	El uso concomitante de escopolamina y anticolinérgicos puede dar lugar a un incremento del riesgo de reacciones adversas en el SNC, obstrucción intestinal y retención urinaria.
Escopolamina butilbromuro - tramadol	1	Grave	FCD	Efecto aditivo en la depresión del SNC	Poca	El uso concomitante de escopolamina y depresores del SNC puede dar lugar a un incremento del riesgo de somnolencia, mareo y desorientación.
Fentanilo - levomepromazina	1	Grave	FCD	Efecto aditivo en la depresión del SNC	Poca	El uso concomitante de fentanilo y depresores del SNC puede dar lugar a un incremento del riesgo de depresión del SNC.
Fentanilo - linezolid	1	Grave	Desconocido	Desconocido	Poca	El uso concomitante de fentanilo e IMAO puede dar lugar a una potenciación de los efectos opioides y un incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico.

Fentanilo - nifedipino	1	Grave	Desconocido	Desconocido	Buena	El uso concomitante de fentanilo y nifedipino puede dar lugar a hipotensión severa.
Fentanilo - petidina	1	Grave	FCD	Efecto aditivo en la depresión del SNC y efectos aditivos serotoninérgicos	Poca	El uso concomitante de fentanilo y depresores serotoninérgicos del SNC puede dar lugar a un incremento del riesgo de depresión respiratoria y del SNC y del síndrome serotoninérgico.
Fentanilo - quetiapina	1	Grave	FCD	Efectos aditivos en la depresión del SNC	Poca	El uso concomitante de fentanilo y depresores del SNC puede dar lugar a un incremento del riesgo de depresión del SNC.
Fentanilo - ranitidina	1	Grave	FCK	Inhibición del metabolismo de fentanilo mediante el CYP3A4	Excelente	El uso concomitante de fentanilo e inhibidores del CYP3A4 puede dar lugar a un incremento del riesgo de toxicidad por fentanilo.
Fentanilo - trazodona	1	Grave	FCD	Efecto aditivo serotoninérgico	Poca	El uso concomitante de fentanilo y agentes serotoninérgicos puede dar lugar a un incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico.
Fentanilo - voriconazol	1	Grave	FCK	Inhibición del metabolismo de fentanilo mediante el CYP3A4	Excelente	El uso concomitante de fentanilo e inhibidores del CYP3A4 puede dar lugar a un incremento del riesgo de la toxicidad de fentanilo.
Fluoxetina - hidroxizina	1	Grave	FCD	Efecto aditivo en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de hidroxizina y agentes que prolongan el intervalo QT puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Fluoxetina - mirtazapina	1	Grave	FCD	Efecto aditivo serotoninérgico	Poca	El uso concomitante de mirtazapina y agentes serotoninérgicos puede dar lugar a un incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico.
Fluoxetina - morfina	1	Grave	FCD	Efecto aditivo serotoninérgico	Poca	El uso concomitante de morfina y agentes serotoninérgicos puede dar lugar a un incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico.
Fluoxetina - posaconazol	1	Grave	FCD	Efecto aditivo en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de fluoxetina y agentes que prolongan el intervalo QT puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Flurazepam - mirtazapina	1	Grave	FCD	Efecto aditivo en la depresión del SNC	Poca	El uso concomitante de mirtazapina y benzodiazepinas puede dar lugar a un incremento del riesgo de depresión del SNC.

Fosaprepitant - posaconazol	1	Grave	FCK	Inhibición del metabolismo de aprepitant mediante el CYP3A4	Poca	El uso concomitante de aprepitant e inhibidores fuertes del CYP3A4 puede dar lugar a un incremento de las concentraciones plasmáticas de aprepitant.
Foscarnet - furosemida	1	Grave	FCK	Inhibición de la secreción tubular de foscarnet por los diuréticos del asa	Poca	El uso concomitante de foscarnet y diuréticos del asa selectivos puede dar lugar a una eliminación deteriorada de foscarnet con su potencial toxicidad.
Haloperidol - fosfato sódico	1	Grave	FCD	Efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de haloperidol y fosfato sódico puede dar lugar a un incremento de la prolongación del intervalo QT.
Haloperidol - levofloxacino	1	Grave	FCD	Efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de levofloxacino y agentes que prolongan el intervalo QT puede dar lugar a un incremento de la prolongación del intervalo QT.
Haloperidol - sertralina	1	Grave	FCK	Inhibición del metabolismo de haloperidol mediante el CYP2D6 causado por sertralina	Poca	El uso concomitante de haloperidol y sertralina puede dar lugar a un aumento de las concentraciones de haloperidol.
Haloperidol - tramadol	1	Grave	FCD	Efectos aditivos en la depresión del SNC	Poca	El uso concomitante de tramadol y depresores del SNC puede dar lugar a depresión respiratoria y del SNC
Haloperidol - venlafaxina	1	Grave	Mixto	Disminución del metabolismo de haloperidol y efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT	Buena	El uso concomitante de haloperidol y venlafaxina puede dar lugar a un aumento de las concentraciones séricas de haloperidol y a un incremento del riesgo de cardiotoxicidad (prolongación del intervalo QT, torsades de pointes, paro cardíaco).
Hidroxizina - posaconazol	1	Grave	FCD	Efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de hidroxizina y agentes que prolongan el intervalo QT puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Ibuprofeno - espironolactona	1	Grave	FCD	Disminución en la síntesis renal de prostaglandinas	Poca	El uso concomitante de AINE y diuréticos ahorradores de potasio puede dar lugar a una disminución de la efectividad del diurético, hiperpotasemia y posible nefrotoxicidad.
Ibuprofeno - paroxetina	1	Grave	FCD	Efectos aditivos	Excelente	El uso concomitante de AINE y ISRS puede dar lugar a un incremento del riesgo de sangrado.
Insulina glargina - levofloxacino	1	Grave	Desconocido	Desconocido	Poca	El uso concomitante de fluoroquinolonas y agentes antidiabéticos puede dar lugar a cambios en la glucosa en

						sangre y un incremento del riesgo de hipoglucemia o hiperglucemia.
Irbesartan - lisinopril	1	Grave	FCD	Bloqueo del Sistema renina-angiotensina-aldosterona	Excelente	El uso concomitante de IECA y ARA-II puede dar lugar a un incremento del riesgo de efectos adversos (por ejemplo: hipotensión, síncope, hiperpotasemia, cambios en la función renal y fallo renal agudo).
Ivabradina - sulpirida	1	Grave	FCD	Efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de sulpirida y agentes que prolongan el intervalo QT puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT y torsades de pointes.
Ketorolaco - pentosano polisulfato sódico	1	Grave	FCD	Efectos aditivos	Poca	El uso concomitante de pentosano polisulfato sódico y AINE puede dar lugar a un incremento del riesgo de sangrado.
Ketorolaco - sertralina	1	Grave	FCD	Efectos aditivos	Excelente	El uso concomitante de AINE y ISRS puede dar lugar a un incremento del riesgo de sangrado.
Levofloxacino - fosfato disódico	1	Grave	FCD	Efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de levofloxacino y agentes que prolongan el intervalo QT puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Levofloxacino - metilprednisolona	1	Grave	FCD	Efectos aditivos en el riesgo de rotura de tendón	Excelente	El uso concomitante de algunos corticoides y algunas fluoroquinolonas puede dar lugar a un incremento del riesgo de rotura del tendón.
Levofloxacino - prednisona	1	Grave	FCD	Efectos aditivos en el riesgo de rotura de tendón	Excelente	El uso concomitante de algunos corticoides y algunas fluoroquinolonas puede dar lugar a un incremento del riesgo de rotura del tendón.
Levofloxacino - sertralina	1	Grave	FCD	Efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de sertralina y agentes que prolongan el intervalo QT puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Levomepromazina - morfina	1	Grave	FCD	Efectos aditivos en la depresión del SNC	Poca	El uso concomitante de morfina y depresores del SNC puede dar lugar a un incremento del riesgo de depresión respiratoria y del SNC.
Levotiroxina - mirtazapina	1	Grave	FCD	Incremento de la sensibilidad del receptor a las catecolaminas	Poca	El uso concomitante de levotiroxina y antidepresivos tetracíclicos puede dar lugar a un incremento de los efectos terapéuticos y tóxicos de ambos.

Magnesio hidróxido - raltegravir	1	Grave	FCK	Quelación de raltegravir por cationes metálicos divalentes en el antiácido	Excelente	El uso concomitante de raltegravir y antiácidos de magnesio puede dar lugar a una disminución de la absorción de raltegravir y su exposición.
Metronidazol - sertralina	1	Grave	FCD	Efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de sertralina y fármacos que prolongan el intervalo QT puede dar lugar a un aumento del riesgo de prolongación del intervalo QT. .
Midazolam - mirtazapina	1	Grave	FCD	Efecto aditivo en la depresión del SNC	Poca	El uso concomitante de mirtazapina y benzodiazepinas puede dar lugar a un aumento del riesgo de depresión del SNC.
Midazolam - morfina	1	Grave	FCD	Efecto aditivo serotoninérgico	Poca	El uso concomitante de morfina y agentes serotoninérgicos puede dar lugar a un aumento del riesgo de síndrome serotoninérgico.
Mirtazapina - venlafaxina	1	Grave	FCD	Efecto aditivo serotoninérgico	Poca	El uso concomitante de morfina y agentes serotoninérgicos puede dar lugar a un aumento del riesgo de síndrome serotoninérgico.
Morfina - clorpromazina	1	Grave	FCD	Efecto aditivo en la motilidad gástrica y efectos aditivos en la depresión del SNC	Poca	El uso concomitante de morfina y anticolinérgicos depresores del SNC puede dar lugar a un aumento del riesgo de íleo paralítico, de depresión respiratoria y del SNC.
Morfina - diltiazem	1	Grave	Desconocido	Desconocido	Poca	El uso concomitante de morfina e inhibidores de la p-glicoproteína puede dar lugar a un aumento de la exposición a morfina.
Morfina - olanzapina	1	Grave	Mixto	Efectos aditivos en la motilidad gástrica y efectos aditivos en la depresión del SNC	Poca	El uso concomitante de morfina y depresores anticolinérgicos del SNC puede dar lugar a un incremento del riesgo de íleo paralítico, depresión respiratoria y del SNC.
Morfina - sulpirida	1	Grave	FCD	Efectos aditivos en la depresión del SNC	Poca	El uso concomitante de morfina y depresores del SNC puede dar lugar a un incremento del riesgo de depresión respiratoria y del SNC.
Morfina - tramadol	1	Grave	FCD	Efecto aditivo en la depresión del SNC y efecto serotoninérgico aditivo	Poca	El uso concomitante de morfina y depresores serotoninérgicos del SNC puede dar lugar a un incremento del riesgo de depresión respiratoria y del SNC, y de síndrome serotoninérgico.

Naloxona - oxicodona	1	Grave	FCK	Unión competitiva a receptores opioides	Excelente	El uso concomitante de oxicodona y antagonistas selectivos opioides puede dar lugar a una disminución de la eficacia opioide y desencadenar síndrome de abstinencia.
Nifedipino - prednisona	1	Grave	FCK	Inducción del metabolismo de nifedipino mediante CYP3A4	Buena	El uso concomitante de nifedipino e inductores del CYP3A4 puede dar lugar a una disminución de la exposición de nifedipino.
Nifedipino - voriconazol	1	Grave	FCK	Inhibición del metabolismo de nifedipino mediante CYP3A4	Excelente	El uso concomitante de nifedipino e inhibidores fuertes del CYP3A4 puede dar lugar a un incremento del riesgo de hipotensión, bradicardia y fallo renal agudo.
Olanzapina - sertralina	1	Grave	FCD	Efecto aditivo en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de sertralina y fármacos que prolongan el intervalo QT puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Oxicodona - tramadol	1	Grave	FCD	Efecto aditivo en la depresión del SNC y efecto serotoninérgico aditivo	Poca	El uso concomitante de oxicodona y depresores serotoninérgicos del SNC puede dar lugar a un incremento del riesgo de depresión respiratoria y del SNC, y de síndrome serotoninérgico.
Petidina - olanzapina	1	Grave	Mixto	Efecto aditivo en la depresión del SNC, efecto aditivo en la motilidad gástrica	Poca	El uso concomitante de depresores anticolinérgicos del SNC y petidina puede dar lugar a un incremento del riesgo de depresión respiratoria y del SNC, y de íleo paralítico.
Potasio bicarbonato - espironolactona	1	Grave	FCK	Disminución del aclaramiento renal	Poca	El uso concomitante de potasio y espironolactona puede dar lugar a hiperpotasemia.
Quetiapina - trazodona	1	Grave	FCD	Efecto aditivo en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de quetiapina y agentes prolongadores del intervalo QT puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Ramiprilo - espironolactona	1	Grave	FCD	Aumento de la retención de potasio secundaria a niveles disminuidos de aldosterona	Buena	El uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio e IECA puede dar lugar a hiperpotasemia.
Risperidona - sulpirida	1	Grave	FCD	Efecto aditivo en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de sulpirida y agentes prolongadores del intervalo QT puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT y torsades de pointes.

Salmeterol - trazodona	1	Grave	FCD	Efecto aditivo en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de salmeterol y trazodona puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Sertralina - fosfato sódico	1	Grave	FCD	Efecto aditivo en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de sertralina y agentes prolongadores del intervalo QT puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Sertralina - tapentadol	1	Grave	FCD	Efectos aditivos serotoninérgicos	Poca	El uso concomitante de tapentadol y agentes serotoninérgicos puede dar lugar a un incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico.
Sertralina - tramadol	1	Grave	FCK	Inhibición del metabolismo de tramadol mediante el CYP2D6	Poca	El uso concomitante de tramadol e inhibidores serotoninérgicos del CYP2D6 puede dar lugar a un incremento de la exposición al tramadol y una reducción de las concentraciones de su metabolito activo.
Sertralina - voriconazol	1	Grave	FCD	Efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de sertralina y fármacos que prolongan el intervalo QT puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Solifenacina - fosfato sódico	1	Grave	FCD	Efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de fosfatos sódico y solifenacina puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Sulpirida - tramadol	1	Grave	FCD	Efecto aditivo en la depresión del SNC	Poca	El uso concomitante de tramadol y depresores del SNC puede dar lugar a un incremento del riesgo de depresión respiratoria y del SNC.

ANEXO VIII. Interacciones farmacológicas totales según la base de datos Micromedex®

Fármacos que interaccionan	n	Gravedad	Mecanismo	Descripción mecanismo	Documentación	Descripción de la interacción
Fluconazol - ondansetron	129	Contraindicada	FCD	Efecto aditivo en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de fluconazol y ondansetron puede dar lugar a un aumento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Lorazepam - metoclopramida	83	Grave	FCD	Efecto farmacológico aditivo	Poca	El uso concomitante de metoclopramida y depresores del SNC puede dar lugar a un incremento del riesgo de depresión del SNC.
Morfina - ondansetron	66	Grave	FCD	Efecto serotoninérgico aditivo	Poca	El uso concomitante de morfina y ondansetron puede dar lugar a un incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico.
Lorazepam - morfina	52	Grave	FCD	Efectos aditivos en la depresión del SNC	Poca	El uso concomitante de morfina y depresores del SNC dar lugar a un incremento del riesgo de depresión respiratoria y del SNC.
Metoclopramida - morfina	46	Grave	FCD	Efecto farmacológico aditivo	Poca	El uso concomitante de metoclopramida y depresores del SNC puede dar lugar a un incremento del riesgo de depresión del SNC.
Codeína - fluconazol	40	Grave	FCK	Inducción del metabolismo de codeína mediante el CYP3A4	Poca	El uso concomitante de codeína e inhibidores del CYP3A4 puede dar lugar a un incremento de las concentraciones de ambos.
Codeína - ondansetron	40	Grave	FCD	Efecto serotoninérgico aditivo	Poca	El uso concomitante de codeína y agentes serotoninérgicos puede dar lugar a un incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico.
Codeína - lorazepam	37	Grave	FCD	Efectos aditivos en la depresión del SNC	Poca	El uso concomitante de codeína y depresores del SNC puede dar lugar a un incremento del riesgo de depresión respiratoria y del SNC.
Clorpromazina - ondansetron	34	Grave	FCD	Efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de clorpromazina y ondansetron puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.

Ondansetron - tacrólimus	34	Grave	FCD	Efecto aditivo en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de ondansetron y tacrólimus puede dar lugar a un incremento de la prolongación del intervalo QT.
Clorpromazina - fluconazol	33	Grave	FCD	Efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de fluconazol y fenotiazidas puede dar lugar a un incremento del riesgo de cardiotoxicidad (prolongación del intervalo QT, torsades de pointes y fallo cardíaco).
Omeprazol – tacrólimus	32	Grave	FCK	Inhibición del metabolismo de tacrólimus mediante CYP3A4 causado por omeprazol	Buena	El uso concomitante de omeprazol y tacrólimus puede dar lugar a un incremento de la exposición de tacrólimus.
Clorpromazina - metoclopramida	31	Contraindicada	Desconocido	Desconocido	Poca	El uso concomitante de metoclopramida y antipsicóticos puede dar lugar a un incremento del riesgo de reacciones extrapiramidales y de síndrome neuroléptico maligno.
Fluconazol - tacrólimus	29	Contraindicada	FCK	Inhibición del metabolismo de tacrólimus mediante CYP3A4 causado por fluconazol y efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT	Excelente	El uso concomitante de fluconazol y tacrólimus puede dar lugar a un incremento de la exposición de tacrólimus y su toxicidad, incluyendo prolongación del intervalo QT.
Metoclopramida - tacrólimus	28	Grave	FCK	Incremento de la absorción de tacrólimus debido al aumento de la motilidad gastrointestinal causado por metoclopramida	Poca	El uso concomitante de metoclopramida y tacrólimus puede dar lugar a un incremento de la toxicidad de tacrólimus.
Codeína - metoclopramida	26	Grave	FCD	Efecto farmacológico aditivo	Poca	El uso concomitante de metoclopramida y depresores del SNC puede dar lugar a un incremento del riesgo de depresión del SNC.
Enoxaparina – metamizol	26	Grave	FCD	Función plaquetaria disminuida y disminución de la coagulación	Buena	El uso concomitante de heparinas de bajo peso molecular y AINE puede dar lugar a un incremento del riesgo de sangrado.
Furosemida - metamizol	26	Grave	FCD	Disminución de la síntesis renal de prostaglandinas	Buena	El uso concomitante de diuréticos del asa y AINE puede dar lugar a una disminución de la efectividad del diurético y posible nefrotoxicidad.

Micofenolato mofetilo – omeprazol	26	Grave	FCK	Disolución incompleta y disminución de la absorción de micofenolato de mofetilo cuando el pH gástrico está aumentado	Excelente	El uso concomitante de micofenolato de mofetilo e inhibidores de la bomba de protones puede dar lugar a una disminución de la exposición a ácido micofenólico, el metabolito activo de micofenolato de mofetilo.
Codeína - dexametasona	25	Grave	FCK	Inducción del metabolismo de codeína mediante el CYP3A4	Poca	El uso concomitante de codeína e inductores del CYP3A4 puede dar lugar a una disminución de la eficacia opiode y desencadenar síndrome de abstinencia a opioides.
Fentanilo - ondansetron	22	Grave	FCD	Efecto serotoninérgico aditivo	Poca	El uso concomitante de fentanilo y agentes serotoninérgicos puede dar lugar a un incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico.
Insulina regular - metoclopramida	21	Grave	FCD	Incremento de la motilidad gastrointestinal por metoclopramida y el subsecuente aumento de la liberación de alimento a los intestinos con un incremento de glucosa en sangre	Poca	El uso concomitante de metoclopramida e insulina puede dar lugar a riesgo de hiperglucemia.
Atorvastatina - fluconazol	20	Grave	Desconocido	Desconocido	Buena	El uso concomitante de atorvastatina y fluconazol puede dar lugar a un incremento del riesgo de miopatía y rabdomiólisis.
Fentanilo - fluconazol	20	Grave	FCK	Inhibición del metabolismo de fentanilo mediante CYP3A4	Excelente	El uso concomitante de fentanilo e inhibidores del CYP3A4 puede dar lugar a un aumento del riesgo de toxicidad por fentanilo.
Clorpromazina - morfina	19	Grave	FCD	Efectos aditivos en la motilidad gástrica y en a depresión del SNC	Poca	El uso concomitante de morfina y anticolinérgicos depresores del SNC puede dar lugar a un incremento del riesgo de íleo paralítico y de depresión respiratoria y del SNC.
Fentanilo - lorazepam	19	Grave	FCD	Efectos aditivos en la depresión del SNC	Poca	El uso concomitante de fentanilo y depresores del SNC puede dar lugar a un incremento del riesgo de depresión del SNC.
Fentanilo - metoclopramida	18	Grave	FCD	Efecto farmacológico aditivo	Poca	El uso concomitante de metoclopramida y depresores del SNC puede dar lugar a un incremento del riesgo de depresión del SNC.

Codeína - morfina	17	Grave	FCD	Efecto aditivo en la depresión del SNC y efecto aditivo serotoninérgico	Poca	El uso concomitante de morfina y depresores del SNC serotoninérgicos puede dar lugar a un incremento del riesgo de depresión respiratoria y del SNC y de síndrome serotoninérgico.
Enoxaparina - pentosano polisulfato sódico	17	Grave	FCD	Efectos aditivos	Poca	El uso concomitante de pentosano polisulfato sódico y anticoagulantes puede dar lugar a un incremento del riesgo de sangrado.
Amikacina - furosemida	16	Grave	FCD	Toxicidad aditiva o sinérgica	Poca	El uso concomitante de amikacina y furosemida puede dar lugar a concentraciones aumentadas de amikacina en sangre y en tejidos, así como ototoxicidad y nefrotoxicidad aditivas.
Dexametasona - fentanilo	15	Grave	FCK	Inducción del metabolismo de fentanilo mediante el CYP3A4	Excelente	El uso concomitante de fentanilo e inductores del CYP3A4 puede dar lugar a una disminución de las concentraciones plasmáticas de fentanilo.
Metamizol - tacrólimus	13	Grave	Desconocido	Desconocido	Buena	El uso concomitante de tacrólimus y AINE puede dar lugar a fallo renal agudo.
Amitriptilina - ondansetron	13	Grave	FCD	Efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de amitriptilina y ondansetron puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Mirtazapina - ondansetron	13	Grave	FCD	Efecto serotoninérgico aditivo	Poca	El uso concomitante de mirtazapina y agentes serotoninérgicos puede dar lugar a un incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico.
Amikacina - vancomicina	11	Grave	FCD	Toxicidad aditiva o sinérgica	Poca	El uso concomitante de amikacina y vancomicina puede dar lugar a nefrotoxicidad y ototoxicidad aditivas.
Amitriptilina - fluconazol	11	Grave	FCD	Efectos aditivos en la prolongación del tiempo de conducción cardíaca	Buena	El uso concomitante de amitriptilina y fluconazol puede dar lugar a un incremento del riesgo de toxicidad por amitriptilina y de cardiotoxicidad (prolongación del intervalo QT, torsades de pointes y fallo cardíaco).
Diazepam - metoclopramida	11	Grave	FCD	Efecto farmacológico aditivo	Poca	El uso concomitante de metoclopramida y depresores del SNC puede dar lugar a un incremento del riesgo de depresión del SNC.
Clorpromazina - tacrólimus	10	Grave	FCD	Efectos aditivos en el intervalo QT	Poca	El uso concomitante de tacrólimus y fármacos que prolongan el intervalo QT (como clorpromazina) pueden

						dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Diazepam - morfina	10	Grave	FCD	Efecto aditivo en la depresión del SNC	Poca	El uso concomitante de morfina y depresores del SNC puede dar lugar a un incremento del riesgo de depresión respiratoria y del SNC.
Amitriptilina - metoclopramida	10	Contraindicada	Desconocido	Desconocido	Poca	El uso concomitante de metoclopramida y antidepresivos tricíclicos puede dar lugar a un incremento del riesgo de reacciones extrapiramidales y síndrome neuroléptico maligno.
Lorazepam - escopolamina butilbromuro	10	Grave	FCD	Efectos aditivos en la depresión del SNC	Poca	El uso concomitante de escopolamina y depresores del SNC puede dar lugar a un incremento del riesgo de somnolencia, mareo y desorientación.
Mirtazapina - morfina	9	Grave	FCD	Efecto aditivo serotoninérgico	Poca	El uso concomitante de morfina y agentes serotoninérgicos puede dar lugar a un aumento del riesgo de síndrome serotoninérgico.
Dexametasona - metamizol	9	Grave	FCD	Efecto aditivo	Poca	El uso concomitante de corticoides y AINE puede dar lugar a un incremento del riesgo de úlcera gastrointestinal y sangrado.
Fluconazol - sertralina	9	Grave	FCD	Efecto aditivo en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de sertralina y fármacos que prolongan el intervalo QT puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Ondansetron - sertralina	9	Grave	FCD	Efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT y efecto serotoninérgico aditivo	Poca	El uso concomitante de sertralina y fármacos que prolongan el intervalo QT puede dar lugar a un incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico y de prolongación del intervalo QT.
Metotrexato - omeprazol	9	Grave	FCD	Inhibición de la bomba H ⁺ , K ⁺ -ATPasa en el riñón debido a que omeprazol bloquea la secreción activa de metotrexato	Buena	El uso concomitante de metotrexato y omeprazol puede dar lugar a un incremento de las concentraciones de metotrexato y su metabolito, aumentando el riesgo de toxicidad por metotrexato.
Clorpromazina - codeína	8	Grave	FCD	Efectos aditivos en la motilidad gástrica y en la depresión del SNC	Poca	El uso concomitante de codeína y anticolinérgicos depresores del SNC puede dar lugar a un incremento del

						riesgo de íleo paralítico y de depresión respiratoria y del SNC.
Enoxaparina - sertralina	8	Grave	Desconocido	Desconocido	Buena	El uso concomitante de sertralina y anticoagulantes puede dar lugar a un incremento del riesgo de sangrado.
Insulina glargina - metoclopramida	8	Grave	FCD	Incremento de la motilidad gastrointestinal por metoclopramida y el subsecuente aumento de la liberación de alimento a los intestinos con un incremento de glucosa en sangre	Poca	El uso concomitante de metoclopramida e insulina puede dar lugar a riesgo de hiperglucemia.
Metoclopramida - sertralina	8	Contraindicada	Desconocido	Desconocido	Poca	El uso concomitante de metoclopramida y ISRS puede dar lugar a un incremento de reacciones extrapiramidales y síndrome neuroléptico maligno.
Alprazolam - metoclopramida	7	Grave	FCD	Efecto aditivo farmacológico	Poca	El uso concomitante de metoclopramida y depresores del SNC puede dar lugar a un incremento del riesgo de depresión del SNC.
Enoxaparina - ketorolaco	7	Grave	FCD	Disminución de la función plaquetaria de la coagulación	Buena	El uso concomitante de heparinas de bajo peso molecular y AINE puede dar lugar a un incremento del riesgo de sangrado.
Insulina glulisina - metoclopramida	7	Grave	FCD	Incremento de la motilidad gastrointestinal por metoclopramida y el subsecuente aumento de la liberación de alimento a los intestinos con un incremento de glucosa en sangre	Poca	El uso concomitante de metoclopramida e insulina puede dar lugar a riesgo de hiperglucemia.
Lorazepam - mirtazapina	7	Grave	FCD	Efectos aditivos en la depresión del SNC	Poca	El uso concomitante de mirtazapina y benzodiazepinas puede dar lugar a un incremento del riesgo de depresión del SNC.
Potasio cloruro - ramiprilo	7	Grave	FCD	Niveles de aldosterona disminuidos	Buena	El uso concomitante de potasio y ramiprilo puede dar lugar a hiperpotasemia.

Codeína - mirtazapina	6	Grave	FCD	Efecto aditivo serotoninérgico	Poca	El uso concomitante de codeína y agentes serotoninérgicos puede dar lugar a un incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico.
Codeína- fentanilo	6	Grave	FCD	Efecto aditivo en la depresión del SNC y efecto aditivo serotoninérgico	Poca	El uso concomitante de codeína y depresores serotoninérgicos del SNC puede dar lugar a un incremento del riesgo de depresión respiratoria y del SNC y de síndrome serotoninérgico.
Fentanilo - morfina	6	Grave	FCD	Efectos aditivos en la depresión del SNC y efectos serotoninérgicos aditivos	Poca	El uso concomitante de morfina y depresores serotoninérgicos del SNC puede dar lugar a un incremento del riesgo de depresión respiratoria y del SNC.
Furosemida - ácido acetilsalicílico	6	Grave	FCD	Disminución de la síntesis renal de prostaglandinas	Buena	El uso concomitante de diuréticos del asa y AINE puede dar lugar a una disminución de la efectividad del diurético y a posible nefrotoxicidad.
Furosemida - ketorolaco	6	Grave	FCD	Disminución de la síntesis renal de prostaglandinas	Buena	El uso concomitante de diuréticos del asa y AINE puede dar lugar a una disminución de la efectividad del diurético y a posible nefrotoxicidad.
Morfina - escopolamina butilbromuro	6	Grave	FCD	Efectos aditivos en la depresión del SNC	Poca	El uso concomitante de escopolamina y depresores del SNC puede dar lugar a un incremento del riesgo de somnolencia, mareo y desorientación.
Morfina - sertralina	6	Grave	FCD	Efecto serotoninérgico aditivo	Poca	El uso concomitante de morfina y agentes serotoninérgicos puede dar lugar a un incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico.
Alprazolam - fluconazol	6	Grave	FCK	Inhibición del metabolismo de alprazolam mediante la enzima P450 CYP3A4 a causa de fluconazol	Poca	El uso concomitante de alprazolam y fluconazol puede dar lugar a un incremento de las concentraciones de alprazolam y a la potencial toxicidad del mismo (excesiva sedación y efectos hipnóticos prolongados).
Fluconazol - levofloxacinó	6	Grave	FCD	Efecto aditivo en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de levofloxacinó y fármacos que prolongan el intervalo QT puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Levofloxacinó - ondansetrón	6	Grave	FCD	Efecto aditivo en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de ondansetrón y fármacos que prolongan el intervalo QT puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.

Ondansetron - fosfato sódico	6	Grave	FCD	Efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de ondansetron y fosfato sódico puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Petidina - ondansetron	6	Grave	FCD	Efecto serotoninérgico aditivo	Poca	El uso concomitante de petidina y fármacos serotoninérgicos puede dar lugar a un incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico.
Alprazolam - codeína	5	Grave	FCD	Efecto aditivo en la depresión del SNC	Poca	El uso concomitante de codeína y depresores del SNC puede dar lugar a un aumento del riesgo de depresión respiratoria y del SNC.
Alprazolam - morfina	5	Grave	FCD	Efecto aditivo en la depresión del SNC	Poca	El uso concomitante de morfina y depresores del SNC pueden dar lugar a un aumento del riesgo de depresión respiratoria y del SNC.
Amitriptilina - fentanilo	5	Grave	FCD	Efectos aditivos en la motilidad gástrica, efecto serotoninérgico aditivo	Poca	El uso concomitante de fentanilo y agentes serotoninérgicos con propiedades anticolinérgicas puede dar lugar a un incremento del riesgo de íleo paralítico y de síndrome serotoninérgico.
Clorpromazina - fentanilo	5	Grave	FCD	Efectos aditivos en la motilidad gástrica y en la depresión del SNC.	Poca	El uso concomitante de fentanilo y anticolinérgicos depresores del SNC puede dar lugar a un incremento del riesgo de íleo paralítico, de depresión respiratoria y del SNC.
Codeína - sertralina	5	Grave	Mixto	Efecto aditivo serotoninérgico e inhibición del metabolismo de codeína mediante el CYP2D6	Poca	El uso concomitante de codeína e inhibidores serotoninérgicos del CYP2D6 puede dar lugar a un incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico, concentraciones aumentadas de codeína en plasma y reducción de las concentraciones plasmáticas de su metabolito activo.
Duloxetina - morfina	5	Grave	FCD	Efectos aditivos serotoninérgicos	Poca	El uso concomitante de morfina y agentes serotoninérgicos puede dar lugar a un incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico.
Dscitalopram - morfina	5	Grave	FCD	Efectos aditivos serotoninérgicos	Poca	El uso concomitante de morfina y agentes serotoninérgicos puede dar lugar a un incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico.

Bemiparina - dexametasona	5	Grave	Desconocido	Desconocido	Poca	El uso concomitante de bemiparina y glucocorticoides puede dar lugar a un incremento del riesgo de sangrado.
Enoxaparina - escitalopram	5	Grave	FCD	Disminución de la agregación plaquetaria causada por escitalopram	Buena	El uso concomitante de escitalopram y anticoagulantes puede dar lugar a un incremento del riesgo de sangrado.
Escitalopram - fluconazol	5	Contraindicada	Mixto	Inhibición del metabolismo de escitalopram mediante CYP3A4 y CYP2C19 y efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de escitalopram y fluconazol puede dar lugar a un incremento de la exposición a escitalopram y del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Escitalopram - metoclopramida	5	Contraindicada	Desconocido	Desconocido	Poca	El uso concomitante de metoclopramida y ISRS puede dar lugar a un incremento del riesgo de reacciones extrapiramidales y de síndrome neuroléptico maligno.
Escitalopram - omeprazol	5	Grave	FCD	Inhibición del metabolismo de escitalopram mediante CYP2C19	Poca	El uso concomitante de escitalopram e inhibidores del CYP2C19 puede dar lugar a un incremento de la exposición a escitalopram.
Escitalopram - ondansetron	5	Grave	FCD	Efecto aditivo en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de ondansetron y fármacos que prolongan el intervalo QT puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Fluconazol - fosaprepitant	5	Grave	FCK	Inhibición del metabolismo de aprepitant mediante el CYP3A4 causado por fluconazol	Poca	El uso concomitante de aprepitant y fluconazol puede dar lugar a un incremento de la exposición a aprepitant y riesgo de toxicidad.
Fluconazol - fosfato sódico	5	Grave	FCD	Efecto aditivo en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de fluconazol y fosfato sódico puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Fluconazol - petidina	5	Grave	FCK	Inhibición del metabolismo de petidina mediante CYP3A4	Poca	El uso concomitante de petidina e inhibidores del CYP3A4 puede dar lugar a un incremento de la exposición a petidina y del riesgo de prolongación o aumento de los efectos opioides.
Haloperidol - ondansetron	5	Grave	FCD	Efecto aditivo en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de haloperidol y ondansetron puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.

Ciclosporina - fluconazol	5	Grave	FCK	Inhibición del metabolismo de ciclosporina mediante CYP3A4 causado por fluconazol	Buena	El uso concomitante de ciclosporina y fluconazol puede dar lugar a un incremento del riesgo de toxicidad por ciclosporina (disfunción renal, colestasis y parestesias).
Ciclosporina - morfina	4	Grave	Desconocido	Desconocido	Buena	El uso concomitante de ciclosporina y morfina puede dar lugar a una mayor exposición de la morfina, un riesgo aumentado de anomalías o disfunción del sistema nervioso central.
Magnesio hidróxido - micofenolato mofetilo	4	Grave	FCK	Reducción de la exposición del ácido micofenólico	Buena	El uso concomitante de micofenolato de mofetilo y antiácidos con hidróxido de magnesio puede dar lugar a una disminución de la eficacia de micofenolato de mofetilo.
Alprazolam - mirtazapina	4	Grave	FCD	Efecto aditivo en la depresión del SNC	Poca	El uso concomitante de mirtazapina y benzodiazepinas puede dar lugar a un aumento del riesgo de depresión del SNC.
Amitriptilina - codeína	4	Grave	FCD	Efectos aditivos en la motilidad gástrica, efecto serotoninérgico aditivo.	Poca	El uso concomitante de codeína y agentes serotoninérgicos con propiedades anticolinérgicas puede dar lugar a un incremento del riesgo de íleo paralítico y de síndrome serotoninérgico.
Amitriptilina - mirtazapina	4	Grave	FCD	Efectos serotoninérgicos aditivos	Poca	El uso concomitante de mirtazapina y agentes serotoninérgicos puede dar lugar a un aumento del riesgo de síndrome serotoninérgico.
Amitriptilina - morfina	4	Grave	FCD	Efectos aditivos en la motilidad gástrica, efectos serotoninérgicos aditivos	Poca	El uso concomitante de morfina y agentes serotoninérgicos con propiedades anticolinérgicas pueden dar lugar a un aumento del riesgo de íleo paralítico y de síndrome serotoninérgico.
Codeína - diazepam	4	Grave	FCD	Efectos aditivos en la depresión del SNC	Poca	El uso concomitante de codeína y depresores del SNC puede dar lugar a un incremento del riesgo de depresión respiratoria y del SNC.
Codeína - ranitidina	4	Grave	FCK	Inhibición del metabolismo de codeína mediante el CYP3A4	Poca	El uso concomitante de codeína e inhibidores del CYP3A4 puede dar lugar a un incremento de las concentraciones de codeína y morfina.

Metamizol - pentosano polisulfato sódico	4	Grave	FCD	Efectos aditivos	Poca	El uso concomitante de pentosano polisulfato sódico y AINE puede dar lugar a un aumento del riesgo de sangrado.
Clonazepam - metoclopramida	4	Grave	FCD	Efecto farmacológico aditivo	Poca	El uso concomitante de metoclopramida y depresores del SNC puede dar lugar a un incremento del riesgo de depresión del SNC.
Dexametasona - nifedipino	4	Grave	FCK	Inducción del metabolismo de nifedipino mediante el CYP3A4	Buena	El uso concomitante de nifedipino e inductores del CYP3A4 puede dar lugar a una disminución de la exposición a nifedipino.
Duloxetina - metoclopramida	4	Contraindicada	Desconocido	Desconocido	Poca	El uso concomitante de metoclopramida y IRSN puede dar lugar a un incremento del riesgo de reacciones extrapiramidales y síndrome neuroléptico maligno.
Enoxaparina - fenofibrato	4	Grave	FCD	Efectos aditivos en la anticoagulación	Poca	El uso concomitante de fenofibrato y anticoagulantes puede dar lugar a un incremento del efecto anticoagulante.
Enoxaparina - ibuprofeno	4	Grave	FCD	Disminución de la función plaquetaria de la coagulación	Buena	El uso concomitante de heparinas de bajo peso molecular y AINE puede dar lugar a un incremento del riesgo de sangrado.
Fluconazol - irbesartan	4	Grave	FCK	Inhibición del metabolismo de ARA-II mediante CYP2C9 causado por fluconazol	Poca	El uso concomitante de fluconazol y ARA-II puede dar lugar a un incremento de la exposición al ARA-II y un incremento del riesgo de toxicidad.
Fluconazol - simvastatina	4	Grave	FCK	Inhibición del metabolismo de simvastatina mediante el CYP3A4 causado por fluconazol	Buena	El uso concomitante de fluconazol y simvastatina puede dar lugar a un incremento del riesgo de miopatía y rabdomiólisis.
Fluconazol - tramadol	4	Grave	FCK	Inhibición del metabolismo de tramadol mediante CYP3A4	Poca	El uso concomitante de tramadol e inhibidores del CYP3A4 puede dar lugar a un incremento exposición a tramadol y un incremento del riesgo de depresión respiratoria.
Haloperidol - metoclopramida	4	Contraindicada	Desconocido	Desconocido	Poca	El uso concomitante de metoclopramida y antipsicóticos puede dar lugar a un incremento del riesgo de reacciones extrapiramidales y síndrome neuroléptico maligno.

Lorazepam - petidina	4	Grave	FCD	Efectos aditivos en la depresión del SNC	Poca	El uso concomitante de petidina y sedantes dar lugar a un incremento del riesgo de depresión respiratoria y del SNC.
Lorazepam - tramadol	4	Grave	FCD	Efectos aditivos en la depresión del SNC	Poca	El uso concomitante de tramadol y depresores del SNC puede dar lugar a un incremento del riesgo de depresión respiratoria y del SNC.
Ondansetron - tramadol	4	Grave	FCD	Efecto serotoninérgico aditivo	Poca	El uso concomitante de tramadol y fármacos serotoninérgicos puede dar lugar a un incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico.
Potasio cloruro - espironolactona	4	Grave	FCK	Disminución del aclaramiento renal	Poca	El uso concomitante de potasio y espironolactona puede dar lugar a hiperpotasemia.
Ketorolaco - tacrólimus	3	Grave	Desconocido	Desconocido	Buena	El uso concomitante de tacrólimus y AINE puede dar lugar a fallo renal.
Sertralina - tacrólimus	3	Grave	FCD	Efecto aditivo en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de sertralina y fármacos que prolongan el intervalo QT puede dar lugar a un incremento de la prolongación del intervalo QT.
Ácido acetilsalicílico - furosemida	3	Grave	FCD	Disminución de la síntesis renal de prostaglandinas	Buena	El uso concomitante de diuréticos del asa y AINE puede dar lugar a una reducción de la eficacia del ácido acetilsalicílico y posible nefrotoxicidad.
Amitriptilina - clorpromazina	3	Grave	FCD	Efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de amitriptilina y clorpromazina puede dar lugar a un aumento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Amitriptilina - metamizol	3	Grave	Desconocido	Desconocido	Excelente	El uso concomitante de AINE y antidepresivos tricíclicos puede dar lugar a un aumento del riesgo de sangrado.
Bromazepam - morfina	3	Grave	FCD	Efecto farmacológico aditivo	Poca	El uso concomitante de morfina y depresores del SNC puede dar lugar a un incremento de depresión respiratoria y del SNC.
Clonazepam - morfina	3	Grave	FCD	Efectos aditivos en la depresión del SNC	Poca	El uso concomitante de morfina y depresores del SNC puede dar lugar a un aumento del riesgo de depresión respiratoria y del SNC.
Clorpromazina - petidina	3	Grave	FCD	Efectos aditivos en la depresión del SNC	Poca	El uso concomitante de petidina y fenotiazidas puede dar lugar a un incremento de depresión respiratoria y del SNC.

Clorpromazina - sertralina	3	Grave	FCD	Efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de sertralina y fármacos que prolongan el intervalo QT puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Codeína - petidina	3	Grave	FCD	Efecto aditivo en la depresión del SNC y efecto aditivo serotoninérgico	Poca	El uso concomitante de codeína y depresores del SNC serotoninérgicos puede dar lugar a un incremento del riesgo de depresión respiratoria y del SNC y de síndrome serotoninérgico.
Codeína - posaconazol	3	Grave	FCK	Inhibición del metabolismo de codeína mediante el CYP3A4	Poca	El uso concomitante de codeína e inhibidores del CYP3A4 puede dar lugar a un incremento de las concentraciones de codeína y morfina.
Furosemida - ibuprofeno	3	Grave	FCD	Disminución de la síntesis renal de prostaglandinas	Buena	El uso concomitante de diuréticos del asa y AINE puede dar lugar a una disminución de la efectividad del diurético y a posible nefrotoxicidad.
Haloperidol - morfina	3	Grave	FCD	Efectos aditivos en la depresión del SNC	Poca	El uso concomitante de morfina y depresores del SNC puede dar lugar a un incremento del riesgo de depresión respiratoria y del SNC.
Metamizol - ketorolaco	3	Contraindicada	FCD	Efectos aditivos de irritación gastrointestinal	Poca	El uso concomitante de ketorolaco y AINE puede dar lugar a un aumento de los efectos adversos gastrointestinales (úlceras pépticas, sangrado gastrointestinal y/o perforación).
Morfina - venlafaxina	3	Grave	FCD	Efecto serotoninérgico aditivo	Poca	El uso concomitante de morfina y agentes serotoninérgicos puede dar lugar a un incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico.
Oxibutinina - escopolamina butilbromuro	3	Grave	FCD	Efecto anticolinérgico aditivo	Poca	El uso concomitante de escopolamina y anticolinérgicos puede dar lugar a un incremento del riesgo de reacciones adversas en el SNC, obstrucción intestinal y retención urinaria.
Bromazepam - metoclopramida	3	Grave	FCD	Efecto farmacológico aditivo	Poca	El uso concomitante de metoclopramida y depresores del SNC puede dar lugar a un incremento del riesgo de depresión del SNC.
Clopidogrel - fluconazol	3	Grave	FCK	Inhibición del metabolismo de clopidogrel a su metabolito	Poca	El uso concomitante de clopidogrel y fluconazol puede dar lugar a una disminución de la eficacia clínica del

				active mediante CYP2C19 a causa de fluconazol		metabolito activo de clopidogrel y a una disminución de la inhibición plaquetaria.
Clopidogrel - omeprazol	3	Grave	FCK	Inhibición del metabolismo de clopidogrel a su metabolito activo mediante CYP2C19 a causa de omeprazol	Excelente	El uso concomitante de clopidogrel y omeprazol puede dar lugar a una disminución de la eficacia clínica del metabolito activo de clopidogrel y a una disminución de la inhibición plaquetaria.
Dexametasona - ibuprofeno	3	Grave	FCD	Efecto aditivo	Poca	El uso concomitante de corticoides y AINE puede dar lugar a un incremento del riesgo de úlcera gastrointestinal y sangrado.
Dexametasona - petidina	3	Grave	FCK	Inducción del metabolismo de petidina mediante el CYP3A4	Poca	El uso concomitante de petidina e inductores del CYP3A4 puede dar lugar a una disminución de la exposición a petidina.
Enoxaparina - venlafaxina	3	Grave	FCD	Efectos adversos aditivos	Buena	El uso concomitante de venlafaxina y anticoagulantes puede dar lugar a un incremento del riesgo de sangrado.
Fluconazol - haloperidol	3	Contraindicada	Mixto	Inhibición del metabolismo de haloperidol mediante el CYP3A4 y efecto aditivo en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de fluconazol y haloperidol puede dar lugar a un incremento de la exposición a haloperidol y riesgo de prolongación del intervalo QT.
Fluconazol - metronidazol	3	Grave	FCD	Efecto aditivo en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de metronidazol y fármacos que prolongan el intervalo QT puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT y arritmias.
Metoclopramida - zolpidem	3	Grave	FCD	Efecto farmacológico aditivo	Poca	El uso concomitante de metoclopramida y depresores del SNC puede dar lugar a un incremento del riesgo de depresión del SNC.
Metronidazol - ondansetron	3	Grave	FCD	Efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de metronidazol y fármacos que prolongan el intervalo QT puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT y arritmias.
Ondansetron - posaconazol	3	Contraindicada	Mixto	Efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT e inhibición del metabolismo de ondansetron mediante	Poca	El uso concomitante de ondansetron y posaconazol puede dar lugar a un incremento de las concentraciones de ondansetron y a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.

				CYP3A4 causado por posaconazol		
Ondansetron - sulpirida	3	Grave	FCD	Efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de sulpirida y fármacos que prolongan el intervalo QT puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT y torsades de pointes.
Ondansetron - venlafaxina	3	Grave	FCD	Efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de ondansetron y fármacos que prolongan el intervalo QT puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Ciclosporina - metoclopramida	3	Grave	FCK	Incremento de la absorción de ciclosporina	Buena	El uso concomitante de metoclopramida y ciclosporina puede dar lugar a un incremento del riesgo de toxicidad por ciclosporina (disfunción renal, colestasis y parestias).
Amitriptilina - tacrolimus	2	Grave	FCD	Efectos aditivos en el intervalo QT	Poca	El uso concomitante de tacrolimus y fármacos que prolongan el intervalo QT (como amitriptilina) pueden dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Amlodipino - tacrolimus	2	Grave	Desconocido	Desconocido	Poca	El uso concomitante de amlodipino y tacrolimus puede dar lugar a una exposición aumentada a tacrolimus.
Clotrimazol - tacrolimus	2	Grave	FCK	Inhibición del metabolismo de tacrolimus mediante CYP3A4 causado por clotrimazol	Excelente	El uso concomitante de clotrimazol y tacrolimus puede dar lugar a concentraciones de tacrolimus aumentadas.
Levofloxacino - tacrolimus	2	Grave	FCD	Efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de levofloxacino y fármacos que prolongan el intervalo QT puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Posaconazol - tacrolimus	2	Grave	FCK	Inhibición del metabolismo de tacrolimus por el CYP3A4	Buena	El uso concomitante de posaconazol y tacrolimus puede dar lugar a unos niveles séricos de tacrolimus aumentados.
tacrolimus - ranitidina	2	Grave	FCK	Inhibición del metabolismo de tacrolimus mediado por CYP3A4	Poca	El uso concomitante de tacrolimus e inhibidores suaves/moderados del CYP3A4 pueden dar lugar a un aumento de las concentraciones séricas de tacrolimus y a un aumento del riesgo de toxicidad.

Amitriptilina - ácido acetilsalicílico	2	Grave	Desconocido	Desconocido	Excelente	El uso concomitante de AINE y antidepresivos tricíclicos pueden dar lugar a un aumento del riesgo de sangrado.
Amitriptilina - fosfato sódico	2	Grave	FCD	Efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de amitriptilina y fosfato sódico puede dar lugar a un aumento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Amitriptilina - petidina	2	Grave	FCD	Efectos aditivos en la motilidad gástrica, efectos serotoninérgicos aditivos	Poca	El uso concomitante de petidina y agentes serotoninérgicos con propiedades anticolinérgicas puede dar lugar a un aumento del riesgo de síndrome serotoninérgico y de íleo paralítico.
Amitriptilina - sertralina	2	Grave	Mixto	Inhibición del metabolismo mediada por CYP2D6, efectos serotoninérgicos aditivos y efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de sertralina y sustratos serotoninérgicos del CYP2D6 que prolongan el intervalo QT pueden dar lugar a un incremento en la exposición del sustrato CYP2D6 y el riesgo de síndrome serotoninérgico.
Amitriptilina - tiotropio bromuro	2	Grave	FCD	Efectos aditivos anticolinérgicos	Poca	El uso concomitante de tiotropio y anticolinérgicos puede dar lugar a un incremento del riesgo de efectos adversos anticolinérgicos.
Bemiparina - metamizol	2	Grave	FCD	Función antiplaquetaria disminuida, coagulación disminuida	Buena	El uso concomitante de heparinas de bajo peso molecular y AINE puede dar lugar a un incremento del riesgo de sangrado.
Bemiparina - pentosano polisulfato sódico	2	Grave	FCD	Efectos aditivos	Poca	El uso concomitante de pentosano polisulfato sódico y anticoagulantes puede dar lugar a un incremento del riesgo de sangrado.
Bemiparina - triamcinolona	2	Grave	Desconocido	Desconocido	Poca	El uso concomitante de bemiparina y glucocorticoides puede dar lugar a un incremento del riesgo de sangrado.
Bromazepam - fentanilo	2	Grave	FCD	Efectos aditivos en la depresión del SNC	Poca	El uso concomitante de fentanilo y depresores del SNC puede dar lugar a un aumento del riesgo de depresión del SNC.
Budesonida - metamizol	2	Grave	FCD	Efectos aditivos	Poca	El uso concomitante de corticoides y AINE puede dar lugar a úlcera gástrica o sangrado.

Clonazepam - codeína	2	Grave	FCD	Efectos aditivos en la depresión del SNC	Poca	El uso concomitante de codeína y depresores del SNC puede dar lugar a un incremento del riesgo de depresión respiratoria y del SNC.
Clonazepam - fentanilo	2	Grave	FCD	Efectos aditivos en la depresión del SNC	Poca	El uso concomitante de fentanilo y depresores del SNC puede dar lugar a un aumento del riesgo de depresión del SNC.
Clopidogrel - fentanilo	2	Grave	FCK	Retraso y reducción de la absorción de clopidogrel	Buena	El uso concomitante de clopidogrel y agonistas opioides puede dar lugar a una reducción de la eficacia de clopidogrel.
Clorpromazina - escopolamina butilbromuro	2	Grave	FCD	Efectos anticolinérgicos aditivos y efectos aditivos en la depresión del SNC	Poca	El uso concomitante de escopolamina y anticolinérgicos depresores del SNC puede dar lugar a un incremento del riesgo de efectos adversos en el SNC, obstrucción intestinal y retención urinaria.
Clorpromazina - metronidazol	2	Grave	FCD	Efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de metronidazol y fármacos que prolongan el intervalo QT puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT y arritmias.
Codeína - escitalopram	2	Grave	FCD	Efectos serotoninérgicos aditivos	Poca	El uso concomitante de codeína y agentes serotoninérgicos inhibidores del CYP3A4 puede dar lugar a un incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico.
Codeína - escopolamina butilbromuro	2	Grave	FCD	Efectos aditivos en la depresión del SNC	Poca	El uso concomitante de escopolamina y depresores del SNC puede dar lugar a un incremento del riesgo de somnolencia, mareo y desorientación.
Codeína - fosaprepitant	2	Grave	FCK	Inhibición del metabolismo de codeína mediado por CYP3A4	Poca	El uso concomitante de codeína e inhibidores del CYP3A4 puede dar lugar a un incremento de las concentraciones de codeína y morfina.
Duloxetina - metamizol	2	Grave	Desconocido	Desconocido	Excelente	El uso concomitante de AINE y IRSN puede dar lugar a un incremento del riesgo de sangrado.
Duloxetina - oxicodona	2	Grave	FCD	Efecto aditivo serotoninérgico	Poca	El uso concomitante de oxicodona y agentes serotoninérgicos puede dar lugar a un incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico.
Duloxetina - tramadol	2	Grave	FCK	Inhibición del metabolismo de tramadol mediante el CYP2D6	Poca	El uso concomitante de tramadol e inhibidores serotoninérgicos del CYP2D6 puede dar lugar a un

						incremento de la exposición a tramadol y una reducción de su metabolito activo.
Fenofibrato - pravastatina	2	Grave	FCD	Riesgo aditivo de miopatía	Buena	El uso concomitante de fenofibrato y pravastatina puede dar lugar a un incremento del riesgo de miopatía o rabdomiólisis.
Fentanilo - escopolamina butilbromuro	2	Grave	FCD	Efecto aditivo en la depresión del SNC	Poca	El uso concomitante de escopolamina y depresores del SNC puede dar lugar a un incremento del riesgo de somnolencia, mareo y desorientación.
Fentanilo - haloperidol	2	Grave	FCD	Efecto aditivo en la depresión del SNC	Poca	El uso concomitante de fentanilo y depresores del SNC puede dar lugar a un incremento del riesgo de depresión del SNC.
Fentanilo - mirtazapina	2	Grave	FCD	Efecto aditivo serotoninérgico	Poca	El uso concomitante de fentanilo y agentes serotoninérgicos puede dar lugar a un incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico.
Fentanilo - sertralina	2	Grave	FCD	Efecto aditivo serotoninérgico	Poca	El uso concomitante de fentanilo y agentes serotoninérgicos puede dar lugar a un incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico.
Fentanilo - tramadol	2	Grave	FCD	Efecto aditivo en la depresión del SNC y efectos aditivos serotoninérgicos	Poca	El uso concomitante de fentanilo depresores serotoninérgicos del SNC puede dar lugar a un incremento del riesgo de depresión respiratoria y del SNC, y de síndrome serotoninérgico.
Flurazepam - morfina	2	Grave	FCD	Efecto aditivo en la depresión del SNC	Poca	El uso concomitante de morfina y depresores del SNC puede dar lugar a un incremento del riesgo de depresión respiratoria y del SNC.
Insulina regular - levofloxacino	2	Grave	Desconocido	Desconocido	Poca	El uso concomitante de fluoroquinolonas y agentes antidiabéticos puede dar lugar a cambios en la glucosa en sangre y un incremento del riesgo de hipoglucemia o hiperglucemia.
Ketorolaco - espironolactona	2	Grave	FCD	Disminución de la síntesis renal de prostaglandinas	Buena	El uso concomitante de AINE y diuréticos ahorradores de potasio puede dar lugar a una disminución de la efectividad del diurético, hiperpotasemia o posible nefrotoxicidad.

Ketorolaco - metilprednisolona	2	Grave	FCD	Efectos aditivos	Poca	El uso concomitante de corticoides y AINE puede dar lugar a un incremento del riesgo de úlcera gastrointestinal y de sangrado.
Levomepromazina - metoclopramida	2	Contraindicada	Desconocido	Desconocido	Poca	El uso concomitante de metoclopramida y antipsicóticos puede dar lugar a un incremento del riesgo de reacciones extrapiramidales y de síndrome neuroléptico maligno.
Metamizol - escitalopram	2	Grave	FCD	Efectos aditivos	Excelente	El uso concomitante de AINE y ISRS puede dar lugar a un incremento del riesgo de sangrado.
Metamizol - espironolactona	2	Grave	FCD	Disminución de la síntesis renal de prostaglandinas	Buena	El uso concomitante de AINE y diuréticos ahorradores de potasio puede dar lugar a una disminución de la efectividad del diurético, hiperpotasemia y posible nefrotoxicidad.
Metamizol - metilprednisolona	2	Grave	FCD	Efectos aditivos	Poca	El uso concomitante de corticoides y AINE puede dar lugar a un aumento del riesgo de úlcera gastrointestinal o sangrado.
Metamizol - sertralina	2	Grave	FCD	Efectos aditivos	Excelente	El uso concomitante de AINE y ISRS puede dar lugar a un aumento del riesgo de sangrado.
Morfina - zolpidem	2	Grave	FCD	Efecto farmacológico aditivo	Poca	El uso concomitante de morfina y depresores del SNC puede dar lugar a un incremento del riesgo de depresión respiratoria y del SNC.
Pentosano polisulfato sódico - sertralina	2	Grave	Desconocido	Desconocido	Buena	El uso concomitante de sertralina y anticoagulantes puede dar lugar a un incremento del riesgo de sangrado.
Petidina - mirtazapina	2	Grave	FCD	Efectos aditivos serotoninérgicos	Poca	El uso concomitante de petidina y agentes serotoninérgicos puede dar lugar a un incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico.
Petidina - morfina	2	Grave	FCD	Efecto aditivo en la depresión del SNC, efecto serotoninérgico aditivo	Poca	El uso concomitante de morfina y depresores serotoninérgicos del SNC puede dar lugar a un incremento del riesgo de depresión respiratoria y del SNC, y de síndrome serotoninérgico.
Petidina - sertralina	2	Grave	FCD	Efectos aditivos serotoninérgicos	Poca	El uso concomitante de petidina y agentes serotoninérgicos puede dar lugar a un incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico.

Azitromicina - fluconazol	2	Grave	FCD	Efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de azitromicina y fluconazol puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Azitromicina - ondansetron	2	Grave	FCD	Efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de azitromicina y ondansetron puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Biperideno - metoclopramida	2	Grave	FCD	Antagonismo farmacológico	Poca	El uso concomitante de metoclopramida y agentes dopaminérgicos puede dar lugar a una disminución de la efectividad de metoclopramida y del agente dopaminérgico.
Bromazepam - lorazepam	2	Grave	FCD	Efectos aditivos en la depresión del SNC	Poca	El uso concomitante de bromazepam y depresores del SNC puede dar lugar a un incremento del riesgo de depresión respiratoria y cardiovascular.
Captoprilo - potasio cloruro	2	Grave	FCD	Niveles de aldosterona disminuidos	Buena	El uso concomitante de potasio y captoprilo puede dar lugar a hiperpotasemia.
Clopidogrel - enoxaparina	2	Grave	FCD	Efectos aditivos	Poca	El uso concomitante de antiplaquetarios y heparinas de bajo peso molecular puede dar lugar a un incremento del riesgo de sangrado.
Defibrotide - enoxaparina	2	Contraindicada	FCD	Incremento de la actividad farmacodinámica del agente antitrombótico	Poca	El uso concomitante de defibrotide y antitrombóticos puede dar lugar a un incremento del riesgo de sangrado.
Dexametasona - ketorolaco	2	Grave	FCD	Efecto aditivo	Poca	El uso concomitante de corticoides y AINE puede dar lugar a un incremento del riesgo de úlcera gastrointestinal y sangrado.
Dexametasona - oxicodona	2	Grave	FCK	Inducción del metabolismo de oxicodona mediante el CYP3A4	Poca	El uso concomitante de oxicodona e inductores del CYP3A4 puede dar lugar a una disminución de la exposición a oxicodona.
Dexametasona - tramadol	2	Grave	FCK	Inducción del metabolismo de tramadol mediante el CYP3A4	Poca	El uso concomitante de tramadol e inductores del CYP3A4 puede dar lugar a una disminución de la exposición a tramadol.
Fentanilo - dexametasona	2	Grave	FCK	Inducción del metabolismo de fentanilo mediante CYP3A4	Excelente	El uso concomitante de fentanilo e inductores del CYP3A4 puede dar lugar a una disminución de las concentraciones plasmáticas de fentanilo.

Fluconazol - fosfato disódico	2	Grave	FCD	Efecto aditivo en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de fluconazol y fosfato sódico puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Fluconazol - oxycodona	2	Grave	FCK	Inhibición del metabolismo de oxycodona mediante CYP3A4	Poca	El uso concomitante de oxycodona e inhibidores del CYP3A4 puede dar lugar a un incremento de la exposición a oxycodona.
Fluconazol - salmeterol	2	Contraindicada	Mixto	Efecto aditivo en la prolongación del intervalo QT e inhibición del metabolismo de salmeterol mediante el CYP3A4 causado por fluconazol	Poca	El uso concomitante de fluconazol y salmeterol puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Fluconazol - sulpirida	2	Grave	FCD	Efecto aditivo en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de sulpirida y fármacos que prolongan el intervalo QT puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT y torsades de pointes.
Fluconazol - venlafaxina	2	Grave	FCD	Efecto aditivo en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de fluconazol y fármacos que prolongan el intervalo QT puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Flurazepam - metoclopramida	2	Grave	FCD	Efecto farmacológico aditivo	Poca	El uso concomitante de metoclopramida y depresores del SNC puede dar lugar a un incremento del riesgo de depresión del SNC.
Lorazepam - oxycodona	2	Grave	FCD	Efectos aditivos en la depresión del SNC	Poca	El uso concomitante de oxycodona y depresores del SNC puede dar lugar a un incremento del riesgo de depresión de respiratoria y del SNC.
Metoclopramida - tramadol	2	Grave	FCD	Efecto farmacológico aditivo	Poca	El uso concomitante de metoclopramida y depresores del SNC puede dar lugar a un incremento del riesgo de depresión del SNC.
Metoclopramida - venlafaxina	2	Contraindicada	Desconocido	Desconocido	Poca	El uso concomitante de metoclopramida e IRSN puede dar lugar a un incremento de reacciones extrapiramidales y síndrome neuroléptico maligno.

Ondansetron - clorpromazina	2	Grave	FCD	Efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de clorpromazina y ondansetron puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Ondansetron - fosfato disódico	2	Grave	FCD	Efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de ondansetron y fosfato sódico puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Ondansetron - oxycodona	2	Grave	FCD	Efecto serotoninérgico aditivo	Poca	El uso concomitante de oxycodona y agentes serotoninérgicos puede dar lugar a un incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico.
Ondansetron - salmeterol	2	Grave	FCD	Efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de quetiapina y salmeterol puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Isoniazida - paracetamol	2	Grave	FCK	Inhibición inicial e inducción posterior del metabolismo de paracetamol por CYP2E1 causado por isoniazida	Excelente	El uso concomitante de paracetamol e isoniazida puede dar lugar a un incremento del riesgo de hepatotoxicidad.
Aluminio hidróxido - Micofenolato de mofetilo	1	Grave	FCK	Reducción de la exposición del micofenolato	Buena	El uso concomitante de micofenolato de mofetilo y antiácidos con hidróxido de aluminio pueden dar lugar a una disminución de la eficacia del micofenolato de mofetilo
Ciclosporina - ketorolaco	1	Grave	FCD	Reducción de la síntesis renal de prostaciclina	Excelente	El uso concomitante de ciclosporina y AINE puede dar lugar a un mayor riesgo de nefrotoxicidad por ciclosporina.
Ciclosporina - posaconazol	1	Grave	FCK	Inhibición del metabolismo de ciclosporina mediado por CYP3A4	Buena	El uso concomitante de ciclosporina y posaconazol puede dar lugar a un aumento de las concentraciones de ciclosporina en sangre.
Codeína - ciclosporina	1	Grave	FCK	Inhibición del metabolismo de codeína por CYP3A4	Poca	El uso concomitante de codeína e inhibidores del CYP3A4 puede dar lugar a concentraciones de codeína y morfina aumentadas.
Escitalopram - tacrólimus	1	Grave	FCD	Efectos aditivos en el intervalo QT	Poca	El uso concomitante de escitalopram y fármacos que prolongan el intervalo QT puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.

Esomeprazol - micofenolato mofetilo	1	Grave	FCK	Cuando el pH gástrico está aumentado se produce una disolución incompleta y una disminución de la absorción de micofenolato de mofetilo	Excelente	El uso concomitante de micofenolato de mofetilo e inhibidores de la bomba de protones (como esomeprazol) pueden dar lugar a una exposición reducida al ácido micofenólico, el metabolito activo del micofenolato de mofetilo.
Esomeprazol - tacrólimus	1	Grave	FCK	Inhibición del metabolismo de tacrólimus mediada por el CYP3A4 debido a esomeprazol	Buena	El uso concomitante de esomeprazol y tacrólimus puede dar lugar a una mayor exposición de tacrólimus.
Fentanilo – levomepromazina	1	Grave	FCD	Efecto aditivo en la depresión del SNC	Poca	El uso concomitante de fentanilo y depresores del SNC puede dar lugar a un incremento del riesgo de depresión del SNC.
Fentanilo - tacrólimus	1	Grave	FCK	Inhibición del metabolismo de tacrólimus mediada por el CYP3A4 debido a fentanilo	Buena	El uso concomitante de fentanilo y tacrólimus puede dar lugar a una disminución del aclaramiento de tacrólimus.
Fluoxetina - tacrólimus	1	Grave	FCD	Efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de fluoxetina y fármacos que prolongan el intervalo QT puede dar lugar a un aumento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Foscarnet - tacrólimus	1	Grave	FCD	Efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de tacrólimus y fármacos que prolongan el intervalo QT puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Haloperidol - tacrólimus	1	Grave	FCD	Efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de tacrólimus y fármacos que prolongan el intervalo QT puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Hidroxizina - tacrólimus	1	Grave	FCD	Efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de hidroxizina y fármacos que prolongan el intervalo QT puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Ibuprofeno - tacrólimus	1	Grave	Desconocido	Desconocido	Buena	El uso concomitante de tacrólimus y AINE puede dar lugar a fallo renal.
Ivabradina - tacrólimus	1	Grave	FCD	Efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de tacrólimus y fármacos que prolongan el intervalo QT puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.

Levomepromazina - morfina	1	Grave	FCD	Efecto aditivo en la depresión del SNC	Poca	El uso concomitante de morfina y depresores del SNC puede dar lugar a un incremento del riesgo de depresión respiratoria y del SNC.
Metamizol - ciclosporina	1	Grave	FCD	Disminución de la síntesis renal de prostaciclina	Excelente	El uso concomitante de ciclosporina y AINE puede dar lugar a un incremento del riesgo de la nefrotoxicidad de ciclosporina.
Metamizol - metotrexato	1	Grave	FCK	Reducción del aclaramiento renal	Buena	El uso concomitante de metamizol y metotrexato puede dar lugar a toxicidad por metotrexato (leucopenia, trombocitopenia, anemia, nefrotoxicidad, ulceración de la mucosa).
Metronidazol - micofenolato mofetilo	1	Grave	FCK	Interferencia con la recirculación enterohepática del ácido micofenólico	Excelente	El uso concomitante de metronidazol y micofenolato de mofetilo puede dar lugar a una disminución de la exposición en plasma de micofenolato y a una posible reducción de la eficacia.
Metronidazol - tacrólimus	1	Grave	Mixto	Efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT, inhibición del metabolismo de tacrólimus por CYP3A4 y la excreción de tacrólimus por p-glicoproteína a causa de metronidazol	Buena	El uso concomitante de metronidazol y tacrólimus puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT y arritmia, un incremento del tacrólimus sérico y toxicidad.
Olanzapina - tacrólimus	1	Grave	FCD	Efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de tacrólimus y fármacos que prolongan el intervalo QT pueden dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Prednisona - tacrólimus	1	Grave	FCK	Inducción del metabolismo de tacrólimus por CYP3A4	Poca	El uso concomitante de tacrólimus e inductores suaves/moderados de CYP3A4 pueden dar lugar a una disminución de los niveles séricos de tacrólimus y riesgo aumentado de rechazo de órganos.
Risperidona - tacrólimus	1	Grave	FCD	Efecto aditivo en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de tacrólimus y fármacos que prolongan el intervalo QT pueden dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Solifenacina - tacrólimus	1	Grave	FCD	Efecto aditivo en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de tacrólimus y fármacos que prolongan el intervalo QT pueden dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.

Sulpirida - tacrólimus	1	Grave	FCD	Efecto aditivo en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de sulpirida y fármacos que prolongan el intervalo QT pueden dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT y torsades de pointes.
tacrólimus - diltiazem	1	Grave	FCK	Inhibición del metabolismo de tacrólimus por CYP3A4	Poca	El uso concomitante de tacrólimus e inhibidores suaves/moderados de CYP3A4 puede dar lugar a un aumento de las concentraciones séricas de tacrólimus y a un aumento del riesgo de toxicidad.
tacrólimus - fosfato sódico	1	Grave	FCD	Efecto aditivo en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de tacrólimus y fármacos que prolongan el intervalo QT pueden dar lugar a un aumento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
tacrólimus - voriconazol	1	Grave	Mixto	Inhibición del metabolismo de tacrólimus por el CYP3A4 causada por voriconazol y efecto aditivo en la prolongación del intervalo QT	Excelente	El uso concomitante de tacrólimus y voriconazol puede dar lugar a una exposición a tacrólimus aumentada y a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Ácido acetilsalicílico - metamizol	1	Grave	FCD	Efecto antiplaquetario de ácido acetilsalicílico atenuado	Excelente	El uso concomitante de ácido acetilsalicílico y metamizol puede dar lugar a una reducción de la eficacia del ácido acetilsalicílico.
Alopurinol - enalapril	1	Grave	Desconocido	Desconocido	Poca	El uso concomitante de alopurinol y enalapril puede dar lugar a reacciones de hipersensibilidad (síndrome de Stevens-Johnson, erupciones cutáneas, espasmo coronario anafiláctico).
Alprazolam - fentanilo	1	Grave	FCD	Efecto aditivo en la depresión del SNC	Poca	El uso concomitante de fentanilo y depresores del SNC puede dar lugar a un riesgo aumentado de depresión del SNC.
Alprazolam - posaconazol	1	Grave	FCK	Inhibición del metabolismo de alprazolam por CYP3A4	Poca	El uso concomitante de alprazolam e inhibidores fuertes del CYP3A4 pueden dar lugar a una exposición aumentada a alprazolam.
Alprazolam - tapentadol	1	Grave	FCD	Efecto aditivo en la depresión del SNC	Poca	El uso concomitante de depresores del SNC y tapentadol puede dar lugar a un aumento del riesgo de depresión respiratoria y del SNC.

Amitriptilina - azitromicina	1	Grave	FCD	Efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de amitriptilina y azitromicina pueden dar lugar a un aumento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Amitriptilina - diclofenaco	1	Grave	Desconocido	Desconocido	Excelente	El uso concomitante de AINE y antidepresivos tricíclicos puede dar lugar a un aumento del riesgo de sangrado.
Amitriptilina - lacosamida	1	Grave	FCD	Efecto aditivo en la prolongación del intervalo PR	Poca	El uso concomitante de lacosamida y fármacos que prolongan el intervalo PR puede dar lugar a un aumento del riesgo de prolongación del intervalo PR, bloqueo auriculo-ventricular, bradicardia y taquiarritmia ventricular.
Amitriptilina - levotiroxina	1	Grave	FCD	Sensitividad incrementada del receptor a catecolaminas	Poca	El uso concomitante de levotiroxina y antidepresivos tricíclicos puede dar lugar a un aumento de los efectos tóxicos y terapéuticos de ambos.
Amitriptilina - linezolid	1	Contraindicada	FCD	Actividad serotoninérgica aditiva	Buena	El uso concomitante de amitriptilina y linezolid puede dar lugar a un incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico (hipertermia, hiperreflexia, mioclonus, cambios en el estado mental).
Azitromicina - metronidazol	1	Grave	FCD	Efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de metronidazol y fármacos que prolongan el intervalo QT puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Baclofeno - codeína	1	Grave	FCD	Efectos aditivos en la depresión del SNC	Poca	El uso concomitante de codeína y depresores del SNC puede dar lugar a un incremento del riesgo de depresión respiratoria y del SNC.
Baclofeno - morfina	1	Grave	FCD	Efectos aditivos en la depresión del SNC	Poca	El uso concomitante de morfina y depresores del SNC puede dar lugar a un incremento del riesgo de depresión respiratoria y del SNC.
Bemiparina - budesonida	1	Grave	Desconocido	Desconocido	Poca	El uso concomitante de bemiparina y glucocorticoides puede dar lugar a un incremento del riesgo de sangrado.
Bemiparina - clopidogrel	1	Grave	FCD	Efectos aditivos	Poca	El uso concomitante de antiplaquetarios y heparinas de bajo peso molecular puede dar lugar a un incremento del riesgo de sangrado.

Bemiparina - ketorolaco	1	Grave	FCD	Función antiplaquetaria disminuida, coagulación disminuida	Buena	El uso concomitante de heparinas de bajo peso molecular y AINE puede dar lugar a un incremento del riesgo de sangrado.
Bemiparina - sertralina	1	Grave	Desconocido	Desconocido	Buena	El uso concomitante de sertralina y anticoagulantes puede dar lugar a un incremento del riesgo de sangrado.
Betametasona - metamizol	1	Grave	FCD	Efectos aditivos	Poca	El uso concomitante de corticoides y AINE puede dar lugar a un incremento del riesgo de úlcera gastrointestinal o sangrado.
Bisoprolol - lacosamida	1	Grave	FCD	Efectos aditivos en la prolongación del intervalo PR	Poca	El uso concomitante de lacosamida y fármacos que prolongan el intervalo PR puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo PR, bloqueo auriculo-ventricular, bradicardia y taquiarritmia ventricular.
Bromazepam - ciclobenzaprina	1	Grave	FCD	Efecto aditivo en la depresión del SNC	Poca	El uso concomitante de bromazepam e inhibidores del SNC puede dar lugar a un incremento del riesgo de depresión respiratoria o cardiovascular.
Bromazepam - escopolamina butilbromuro	1	Grave	FCD	Efecto farmacológico aditivo	Poca	El uso concomitante de escopolamina y depresores del SNC puede dar lugar a un incremento de riesgo de somnolencia, mareo y desorientación.
Bromazepam - haloperidol	1	Grave	FCD	Efectos aditivos en la depresión del SNC	Poca	El uso concomitante de bromazepam y depresores del SNC puede dar lugar a un incremento del riesgo de depresión respiratoria o cardiovascular.
Bromazepam - tramadol	1	Grave	FCD	Efecto farmacológico aditivo	Poca	El uso concomitante de tramadol y depresores del SNC puede dar lugar a un incremento de depresión respiratoria y del SNC.
Bromazepam - zolpidem	1	Grave	FCD	Efecto farmacológico aditivo	Poca	El uso concomitante de bromazepam y depresores del SNC puede dar lugar a un incremento de depresión respiratoria o cardiovascular.
Carbamazepina - codeína	1	Grave	Mixto	Incremento del metabolismo de codeína por CYP3A4 y efectos serotoninérgicos aditivos	Poca	El uso concomitante de codeína e inductores serotoninérgicos fuertes del CYP3A4 puede dar lugar a una disminución de la eficacia del opioide, precipitación de síndrome de abstinencia de opioides e incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico.

Carbamazepina - morfina	1	Grave	FCD	Efectos aditivos serotoninérgicos	Poca	El uso concomitante de morfina y agentes serotoninérgicos puede dar lugar a un aumento del riesgo de síndrome serotoninérgico.
Ciclobenzaprina - fentanilo	1	Grave	FCD	Efectos aditivos serotoninérgicos, efectos aditivos en la depresión del SNC	Poca	El uso concomitante de ciclobenzaprina y fentanilo puede dar lugar a un aumento del riesgo de síndrome serotoninérgico y del riesgo de depresión del SNC.
Ciclobenzaprina - morfina	1	Grave	FCD	Efectos aditivos en la depresión del SNC, efecto serotoninérgico aditivo, efectos aditivos en la motilidad gástrica	Buena	El uso concomitante de ciclobenzaprina y morfina puede dar lugar a un incremento del riesgo de depresión respiratoria y del SNC, incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico y aumento del riesgo de íleo paralítico.
Clonazepam - escopolamina	1	Grave	FCD	Efectos aditivos en la depresión del SNC	Poca	El uso concomitante de escopolamina y depresores del SNC puede dar lugar a un aumento del riesgo de somnolencia, mareo y desorientación.
Clonazepam - mirtazapina	1	Grave	FCD	Efectos aditivos en la depresión del SNC	Poca	El uso concomitante de mirtazapina y benzodiazepinas puede dar lugar a un aumento del riesgo de depresión del SNC.
Clonazepam - oxicodona	1	Grave	FCD	Efectos aditivos en la depresión del SNC	Poca	El uso concomitante de oxicodona y depresores del SNC puede dar lugar a un aumento del riesgo de depresión respiratoria y del SNC.
Clonazepam - petidina	1	Grave	FCD	Efectos aditivos en la depresión del SNC	Poca	El uso concomitante de petidina y sedantes puede dar lugar a un aumento del riesgo de depresión respiratoria y del SNC.
Clopidogrel - ácido acetilsalicílico	1	Grave	FCD	Efectos aditivos en la hemostasia	Poca	El uso concomitante de agentes antiplaquetarios y AINE puede dar lugar a un incremento del riesgo de sangrado.
Clopidogrel - duloxetina	1	Grave	Desconocido	Desconocido	Buena	El uso concomitante de duloxetina y agentes antiplaquetarios puede dar lugar a un incremento del riesgo de sangrado.
Clopidogrel - tramadol	1	Grave	FCK	Retraso y reducción de la absorción de clopidogrel	Buena	El uso concomitante de clopidogrel y agonistas opioides puede dar lugar a una reducción de la eficacia de clopidogrel.

Clorpromazina - ácido tranexámico	1	Grave	FCD	Incremento del tiempo de sangrado por clorpromazina	Poca	El uso concomitante de clorpromazina y ácido tranexámico puede dar lugar a un incremento del riesgo de sangrado.
Clorpromazina - escitalopram	1	Grave	FCD	Efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de escitalopram y fármacos que prolongan el intervalo QT puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Clorpromazina - fosfato sódico	1	Grave	FCD	Efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de clorpromazina y fosfato sódico puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Clorpromazina - solifenacina	1	Grave	FCD	Efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de clorpromazina y solifenacina puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Clorpromazina - tranexámico (ácido)	1	Grave	FCD	Incremento del tiempo de sangrado por clorpromazina	Poca	El uso concomitante de clorpromazina y ácido tranexámico puede dar lugar a un incremento del riesgo de sangrado.
Clorpromazina - posaconazol	1	Grave	FCD	Efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de clorpromazina y posaconazol puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Codeína - clorpromazina	1	Grave	FCD	Efectos aditivos en la motilidad gástrica y en la depresión del SNC	Poca	El uso concomitante de codeína y anticolinérgicos depresores del SNC puede dar lugar a un incremento del riesgo de íleo paralítico y de depresión respiratoria y del SNC.
Codeína - diltiazem	1	Grave	FCK	Inhibición del metabolismo de codeína mediante el CYP3A4	Poca	El uso concomitante de codeína e inhibidores del CYP3A4 puede dar lugar a un incremento de las concentraciones de codeína y morfina.
Codeína - fluoxetina	1	Grave	FCK	Inhibición del metabolismo de codeína mediante el CYP2D6	Poca	El uso concomitante de codeína e inhibidores del CYP2D6 puede dar lugar a un incremento de las concentraciones plasmáticas de codeína y a una reducción de su metabolito activo en plasma.
Codeína - hidroxizina	1	Grave	FCD	Efectos aditivos en la motilidad gástrica y en la depresión del SNC	Poca	El uso concomitante de codeína y anticolinérgicos depresores del SNC puede dar lugar a un incremento del riesgo de íleo paralítico y de depresión respiratoria y del SNC.

Codeína - olanzapina	1	Grave	FCD	Efecto aditivo en la depresión del SNC	Poca	El uso concomitante de codeína y depresores del SNC puede dar lugar a un incremento del riesgo de depresión respiratoria y del SNC.
Codeína - paroxetina	1	Grave	Mixto	Efecto aditivo serotoninérgico e inhibición del metabolismo de codeína mediante el CYP2D6	Poca	El uso concomitante de codeína e inhibidores serotoninérgicos del CYP2D6 puede dar lugar a un incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico, un incremento de las concentraciones plasmáticas de codeína y una reducción de las concentraciones plasmáticas de su metabolito activo.
Codeína - prednisona	1	Grave	FCK	Inhibición del metabolismo de codeína mediante el CYP3A4	Poca	El uso concomitante de codeína e inductores del CYP3A4 puede dar lugar a una disminución de la eficacia del opioide y precipitar el síndrome de abstinencia.
Codeína - sulpirida	1	Grave	FCD	Efecto aditivo en la depresión del SNC	Poca	El uso concomitante de codeína y depresores del SNC puede dar lugar a un incremento del riesgo de depresión respiratoria y del SNC.
Codeína - tapentadol	1	Grave	FCD	Efecto aditivo en la depresión del SNC y efecto aditivo serotoninérgico	Poca	El uso concomitante de codeína y depresores serotoninérgicos del SNC puede dar lugar a un incremento del riesgo de depresión respiratoria y del SNC y del síndrome serotoninérgico.
Defibrotide - sertralina	1	Grave	Desconocido	Desconocido	Buena	El uso concomitante de sertralina y anticoagulantes puede dar lugar a un incremento del riesgo de sangrado.
Diazepam - fentanilo	1	Grave	FCD	Efecto aditivo en la depresión del SNC	Poca	El uso concomitante de fentanilo y depresores del SNC puede dar lugar a un incremento del riesgo de depresión del SNC.
Diazepam - mirtazapina	1	Grave	FCD	Efecto aditivo en la depresión del SNC	Poca	El uso concomitante de mirtazapina y benzodiazepinas puede dar lugar a un incremento del riesgo de depresión del SNC.
Diclofenaco - furosemida	1	Grave	FCD	Disminución de la síntesis renal de prostaglandinas	Buena	El uso concomitante de diuréticos del asa y AINE puede dar lugar a una reducción de la efectividad del diurético y posible nefrotoxicidad.
Diclofenaco - metilprednisolona	1	Grave	FCD	Efectos aditivos	Poca	El uso concomitante de corticoides y AINE puede dar lugar a un incremento del riesgo de úlcera gástrica o sangrado.

Dopamina - linezolid	1	Contraindicada	FCK	Reducción del metabolismo simpaticomimético por linezolid	Poca	El uso concomitante de dopamina y linezolid puede dar lugar a efectos hipertensivos aumentados.
Duloxetina - ácido acetilsalicílico	1	Grave	Desconocido	Desconocido	Buena	El uso concomitante de AINE y IRSN puede dar lugar a un incremento del riesgo de sangrado.
Duloxetina - diclofenaco	1	Grave	Desconocido	Desconocido	Excelente	El uso concomitante de AINE y IRSN puede dar lugar a un incremento del riesgo de sangrado.
Duloxetina - fentanilo	1	Grave	FCD	Efecto serotoninérgico aditivo	Poca	El uso concomitante de fentanilo y agentes serotoninérgicos puede dar lugar a un incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico.
Duloxetina - mirtazapina	1	Grave	FCD	Efectos aditivos serotoninérgicos	Poca	El uso concomitante de mirtazapina y agentes serotoninérgicos puede dar lugar a un incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico.
Duloxetina - nebivolol	1	Grave	FCK	Inhibición del metabolismo de nebivolol mediante el CYP2D6	Poca	El uso concomitante de nebivolol e inhibidores del CYP2D6 puede dar lugar a un incremento de la exposición a nebivolol.
Escitalopram - pentosano polisulfato sódico	1	Grave	FCD	Reducción de la agregación plaquetaria mediante el 5-HT causado por escitalopram	Buena	El uso concomitante de escitalopram y anticoagulantes puede dar lugar a un incremento del riesgo de sangrado.
Escopolamina butilbromuro - solifenacina	1	Grave	FCD	Efecto aditivo anticolinérgico	Poca	El uso concomitante de escopolamina y anticolinérgicos puede dar lugar a un incremento del riesgo de reacciones adversas en el SNC, obstrucción intestinal y retención urinaria.
Escopolamina butilbromuro - tiotropio bromuro	1	Grave	FCD	Efecto aditivo anticolinérgico	Poca	El uso concomitante de escopolamina y anticolinérgicos puede dar lugar a un incremento del riesgo de reacciones adversas en el SNC, obstrucción intestinal y retención urinaria.
Escopolamina butilbromuro - tramadol	1	Grave	FCD	Efecto aditivo en la depresión del SNC	Poca	El uso concomitante de escopolamina y depresores del SNC puede dar lugar a un incremento del riesgo de somnolencia, mareo y desorientación.
Fentanilo - linezolid	1	Grave	Desconocido	Desconocido	Poca	El uso concomitante de fentanilo e IMAO puede dar lugar a una potenciación de los efectos opioides y un incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico.

Fentanilo - nifedipino	1	Grave	Desconocido	Desconocido	Buena	El uso concomitante de fentanilo y nifedipino puede dar lugar a hipotensión severa.
Fentanilo - petidina	1	Grave	FCD	Efecto aditivo en la depresión del SNC y efectos aditivos serotoninérgicos	Poca	El uso concomitante de fentanilo y depresores serotoninérgicos del SNC puede dar lugar a un incremento del riesgo de depresión respiratoria, del SNC y del síndrome serotoninérgico.
Fentanilo - quetiapina	1	Grave	FCD	Efectos aditivos en la depresión del SNC	Poca	El uso concomitante de fentanilo y depresores del SNC puede dar lugar a un incremento del riesgo de depresión del SNC.
Fentanilo - ranitidina	1	Grave	FCK	Inhibición del metabolismo de fentanilo mediante el CYP3A4	Excelente	El uso concomitante de fentanilo e inhibidores del CYP3A4 puede dar lugar a un incremento del riesgo de toxicidad por fentanilo.
Fentanilo - trazodona	1	Grave	FCD	Efecto aditivo serotoninérgico	Poca	El uso concomitante de fentanilo y agentes serotoninérgicos puede dar lugar a un incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico.
Fentanilo - voriconazol	1	Grave	FCK	Inhibición del metabolismo de fentanilo mediante el CYP3A4	Excelente	El uso concomitante de fentanilo e inhibidores del CYP3A4 puede dar lugar a un incremento del riesgo de la toxicidad de fentanilo.
Fluoxetina - hidroxizina	1	Grave	FCD	Efecto aditivo en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de hidroxizina y agentes que prolongan el intervalo QT puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Fluoxetina - mirtazapina	1	Grave	FCD	Efecto aditivo serotoninérgico	Poca	El uso concomitante de mirtazapina y agentes serotoninérgicos puede dar lugar a un incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico.
Fluoxetina - morfina	1	Grave	FCD	Efecto aditivo serotoninérgico	Poca	El uso concomitante de morfina y agentes serotoninérgicos puede dar lugar a un incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico.
Fluoxetina - posaconazol	1	Grave	FCD	Efecto aditivo en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de fluoxetina y agentes que prolongan el intervalo QT puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Flurazepam - mirtazapina	1	Grave	FCD	Efecto aditivo en la depresión del SNC	Poca	El uso concomitante de mirtazapina y benzodiazepinas puede dar lugar a un incremento del riesgo de depresión del SNC.

Fosaprepitant - posaconazol	1	Grave	FCK	Inhibición del metabolismo de aprepitant mediante el CYP3A4	Poca	El uso concomitante de aprepitant e inhibidores fuertes del CYP3A4 puede dar lugar a un incremento de las concentraciones plasmáticas de aprepitant.
Foscarnet - furosemida	1	Grave	FCK	Inhibición de la secreción tubular de foscarnet por los diuréticos del asa	Poca	El uso concomitante de foscarnet y diuréticos del asa selectivos puede dar lugar a una eliminación deteriorada de foscarnet con su potencial toxicidad.
Haloperidol - fosfato sódico	1	Grave	FCD	Efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de haloperidol y fosfato sódico puede dar lugar a un incremento de la prolongación del intervalo QT.
Haloperidol - levofloxacino	1	Grave	FCD	Efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de levofloxacino y agentes que prolongan el intervalo QT puede dar lugar a un incremento de la prolongación del intervalo QT.
Haloperidol - sertralina	1	Grave	FCK	Inhibición del metabolismo de haloperidol mediante el CYP2D6 causado por sertralina	Poca	El uso concomitante de haloperidol y sertralina puede dar lugar a un aumento de las concentraciones de haloperidol.
Haloperidol - tramadol	1	Grave	FCD	Efectos aditivos en la depresión del SNC	Poca	El uso concomitante de tramadol y depresores del SNC puede dar lugar a depresión respiratoria y del SNC
Haloperidol - venlafaxina	1	Grave	Mixto	Disminución del metabolismo de haloperidol y efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT	Buena	El uso concomitante de haloperidol y venlafaxina puede dar lugar a un aumento de las concentraciones séricas de haloperidol y a un incremento del riesgo de cardiotoxicidad (prolongación del intervalo QT, torsades de pointes, paro cardíaco).
Hidroxizina - posaconazol	1	Grave	FCD	Efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de hidroxizina y agentes que prolongan el intervalo QT puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Ibuprofeno - espironolactona	1	Grave	FCD	Disminución en la síntesis renal de prostaglandinas	Poca	El uso concomitante de AINE y diuréticos ahorradores de potasio puede dar lugar a una disminución de la efectividad del diurético, hiperpotasemia y posible nefrotoxicidad.
Ibuprofeno - paroxetina	1	Grave	FCD	Efectos aditivos	Excelente	El uso concomitante de AINE y ISRS puede dar lugar a un incremento del riesgo de sangrado.

Insulina glargina - levofloxacino	1	Grave	Desconocido	Desconocido	Poca	El uso concomitante de fluoroquinolonas y agentes antidiabéticos puede dar lugar a cambios en la glucosa en sangre y un incremento del riesgo de hipoglucemia o hiperglucemia.
Irbesartan - lisinopril	1	Grave	FCD	Bloqueo del Sistema renina-angiotensina-aldosterona	Excelente	El uso concomitante de IECA y ARA-II puede dar lugar a un incremento del riesgo de efectos adversos (por ejemplo: hipotensión, síncope, hiperpotasemia, cambios en la función renal y fallo renal agudo).
Ivabradina - sulpirida	1	Grave	FCD	Efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de sulpirida y agentes que prolongan el intervalo QT puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT y torsades de pointes.
Ketorolaco - pentosano polisulfato sódico	1	Grave	FCD	Efectos aditivos	Poca	El uso concomitante de pentosano polisulfato sódico y AINE puede dar lugar a un incremento del riesgo de sangrado.
Ketorolaco - sertralina	1	Grave	FCD	Efectos aditivos	Excelente	El uso concomitante de AINE y ISRS puede dar lugar a un incremento del riesgo de sangrado.
Levofloxacino - fosfato disódico	1	Grave	FCD	Efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de levofloxacino y agentes que prolongan el intervalo QT puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Levofloxacino - metilprednisolona	1	Grave	FCD	Efectos aditivos en el riesgo de rotura de tendón	Excelente	El uso concomitante de algunos corticoides y algunas fluoroquinolonas puede dar lugar a un incremento del riesgo de rotura del tendón.
Levofloxacino - prednisona	1	Grave	FCD	Efectos aditivos en el riesgo de rotura de tendón	Excelente	El uso concomitante de algunos corticoides y algunas fluoroquinolonas puede dar lugar a un incremento del riesgo de rotura del tendón.
Levofloxacino - sertralina	1	Grave	FCD	Efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de sertralina y agentes que prolongan el intervalo QT puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Levotiroxina - mirtazapina	1	Grave	FCD	Incremento de la sensibilidad del receptor a las catecolaminas	Poca	El uso concomitante de levotiroxina y antidepresivos tetracíclicos puede dar lugar a un incremento de los efectos terapéuticos y tóxicos de ambos.

Magnesio hidróxido - raltegravir	1	Grave	FCK	Quelación de raltegravir por cationes metálicos divalentes en el antiácido	Excelente	El uso concomitante de raltegravir y antiácidos de magnesio puede dar lugar a una disminución de la absorción de raltegravir y su exposición.
Metronidazol - sertralina	1	Grave	FCD	Efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de sertralina y fármacos que prolongan el intervalo QT puede dar lugar a un aumento del riesgo de prolongación del intervalo QT. .
Midazolam - mirtazapina	1	Grave	FCD	Efecto aditivo en la depresión del SNC	Poca	El uso concomitante de mirtazapina y benzodiazepinas puede dar lugar a un aumento del riesgo de depresión del SNC.
Midazolam - morfina	1	Grave	FCD	Efecto aditivo serotoninérgico	Poca	El uso concomitante de morfina y agentes serotoninérgicos puede dar lugar a un aumento del riesgo de síndrome serotoninérgico.
Mirtazapina - venlafaxina	1	Grave	FCD	Efecto aditivo serotoninérgico	Poca	El uso concomitante de morfina y agentes serotoninérgicos puede dar lugar a un aumento del riesgo de síndrome serotoninérgico.
Morfina - clorpromazina	1	Grave	FCD	Efecto aditivo en la motilidad gástrica y efectos aditivos en la depresión del SNC	Poca	El uso concomitante de morfina y anticolinérgicos depresores del SNC puede dar lugar a un aumento del riesgo de íleo paralítico, de depresión respiratoria y del SNC.
Morfina - diltiazem	1	Grave	Desconocido	Desconocido	Poca	El uso concomitante de morfina e inhibidores de la p-glicoproteína puede dar lugar a un aumento de la exposición a morfina.
Morfina - olanzapina	1	Grave	Mixto	Efectos aditivos en la motilidad gástrica y efectos aditivos en la depresión del SNC	Poca	El uso concomitante de morfina y depresores anticolinérgicos del SNC puede dar lugar a un incremento del riesgo de íleo paralítico, depresión respiratoria y del SNC.
Morfina - sulpirida	1	Grave	FCD	Efectos aditivos en la depresión del SNC	Poca	El uso concomitante de morfina y depresores del SNC puede dar lugar a un incremento del riesgo de depresión respiratoria y del SNC.
Morfina - tramadol	1	Grave	FCD	Efecto aditivo en la depresión del SNC y efecto serotoninérgico aditivo	Poca	El uso concomitante de morfina y depresores serotoninérgicos del SNC puede dar lugar a un incremento del riesgo de depresión respiratoria y del SNC, y de síndrome serotoninérgico.

Naloxona - oxycodona	1	Grave	FCK	Unión competitiva a receptores opioides	Excelente	El uso concomitante de oxycodona y antagonistas selectivos opioides puede dar lugar a una disminución de la eficacia opioide y desencadenar síndrome de abstinencia.
Nifedipino - prednisona	1	Grave	FCK	Inducción del metabolismo de nifedipino mediante CYP3A4	Buena	El uso concomitante de nifedipino e inductores del CYP3A4 puede dar lugar a una disminución de la exposición de nifedipino.
Nifedipino - voriconazol	1	Grave	FCK	Inhibición del metabolismo de nifedipino mediante CYP3A4	Excelente	El uso concomitante de nifedipino e inhibidores fuertes del CYP3A4 puede dar lugar a un incremento del riesgo de hipotensión, bradicardia y fallo renal agudo.
Olanzapina - sertralina	1	Grave	FCD	Efecto aditivo en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de sertralina y fármacos que prolongan el intervalo QT puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Oxycodona - tramadol	1	Grave	FCD	Efecto aditivo en la depresión del SNC y efecto serotoninérgico aditivo	Poca	El uso concomitante de oxycodona y depresores serotoninérgicos del SNC puede dar lugar a un incremento del riesgo de depresión respiratoria y del SNC, y de síndrome serotoninérgico.
Petidina - olanzapina	1	Grave	Mixto	Efecto aditivo en la depresión del SNC, efecto aditivo en la motilidad gástrica	Poca	El uso concomitante de depresores anticolinérgicos del SNC y petidina puede dar lugar a un incremento del riesgo de depresión respiratoria y del SNC, y de íleo paralítico.
Potasio bicarbonato - espironolactona	1	Grave	FCK	Disminución del aclaramiento renal	Poca	El uso concomitante de potasio y espironolactona puede dar lugar a hiperpotasemia.
Quetiapina - trazodona	1	Grave	FCD	Efecto aditivo en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de quetiapina y agentes prolongadores del intervalo QT puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Ramiprilo - espironolactona	1	Grave	FCD	Aumento de la retención de potasio secundaria a niveles disminuidos de aldosterona	Buena	El uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio e IECA puede dar lugar a hiperpotasemia.
Risperidona - sulpirida	1	Grave	FCD	Efecto aditivo en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de sulpirida y agentes prolongadores del intervalo QT puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT y torsades de pointes.

Salmeterol - trazodona	1	Grave	FCD	Efecto aditivo en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de salmeterol y trazodona puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Sertralina - fosfato sódico	1	Grave	FCD	Efecto aditivo en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de sertralina y agentes prolongadores del intervalo QT puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Sertralina - tapentadol	1	Grave	FCD	Efectos aditivos serotoninérgicos	Poca	El uso concomitante de tapentadol y agentes serotoninérgicos puede dar lugar a un incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico.
Sertralina - tramadol	1	Grave	FCK	Inhibición del metabolismo de tramadol mediante el CYP2D6	Poca	El uso concomitante de tramadol e inhibidores serotoninérgicos del CYP2D6 puede dar lugar a un incremento de la exposición al tramadol y una reducción de las concentraciones de su metabolito activo.
Sertralina - voriconazol	1	Grave	FCD	Efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de sertralina y fármacos que prolongan el intervalo QT puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Solifenacina - fosfato sódico	1	Grave	FCD	Efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de fosfatos sódico y solifenacina puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Sulpirida - tramadol	1	Grave	FCD	Efecto aditivo en la depresión del SNC	Poca	El uso concomitante de tramadol y depresores del SNC puede dar lugar a un incremento del riesgo de depresión respiratoria y del SNC.
Aciclovir - foscarnet	1	Grave	FCD	Adición de nefrotoxicidad	Poca	El uso concomitante de foscarnet y agentes nefrotóxicos puede dar lugar a nefrotoxicidad.
Baclofeno - metoclopramida	1	Grave	FCD	Efecto farmacológico aditivo	Poca	El uso concomitante de metoclopramida y depresores del SNC puede dar lugar a un incremento del riesgo de depresión del SNC.
Carbamazepina - fluconazol	1	Grave	FCK	Inhibición del metabolismo de carbamazepina mediante el CYP3A4 a causa de fluconazol	Buena	El uso concomitante de carbamazepina y fluconazol puede dar lugar a un incremento de la exposición a carbamazepina y a su toxicidad.
Ciclobenzaprina - fluconazol	1	Grave	FCD	Efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de ciclobenzaprina y fármacos que prolongan el intervalo QT puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.

Ciclobenzaprina - metoclopramida	1	Grave	FCD	Efecto farmacológico aditivo	Poca	El uso concomitante de metoclopramida y depresores del SNC puede dar lugar a un incremento del riesgo de depresión del SNC.
Ciclobenzaprina - ondansetron	1	Grave	FCD	Efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de ciclobenzaprina y fármacos que prolongan el intervalo QT puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Ciprofloxacino - dexametasona	1	Grave	FCD	Efecto aditivo en el riesgo de rotura de tendón	Excelente	El uso concomitante de algunos corticosteroides y algunas fluoroquinolonas puede dar lugar a un incremento del riesgo de rotura de tendón.
Ciprofloxacino - fluconazol	1	Grave	FCD	Efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de ciprofloxacino y fluconazol puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Ciprofloxacino - ondansetron	1	Grave	FCD	Efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de ciprofloxacino y ondansetron puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Dexametasona - levofloxacino	1	Grave	FCD	Efecto aditivo en el riesgo de rotura del tendón	Excelente	El uso concomitante de algunos corticoides y algunas fluoroquinolonas puede dar lugar a un incremento del riesgo de rotura del tendón.
Diclofenaco - tacrólimus	1	Grave	Desconocido	Desconocido	Buena	El uso concomitante de tacrólimus y AINE puede dar lugar a fallo renal agudo.
Enalapril - potasio cloruro	1	Grave	FCD	Disminución de niveles de aldosterona	Buena	El uso concomitante de enalapril y potasio puede dar lugar a hiperpotasemia.
Enoxaparina - fluoxetina	1	Grave	Desconocido	Desconocido	Buena	El uso concomitante de fluoxetina y anticoagulantes puede dar lugar a un incremento del riesgo de sangrado.
Enoxaparina - paroxetina	1	Grave	Desconocido	Desconocido	Buena	El uso concomitante de paroxetina y anticoagulantes puede dar lugar a un incremento del riesgo de sangrado.
Fluconazol - clorpromazina	1	Grave	FCD	Efecto aditivo en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de fluconazol y fenotiazinas puede dar lugar a un incremento del riesgo de cardiotoxicidad (prolongación del intervalo QT, torsades de pointes y fallo cardíaco).
Fluconazol - cotrimoxazol	1	Grave	FCD	Efecto aditivo en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de cotrimoxazol y fluconazol puede dar lugar a un incremento del riesgo de cardiotoxicidad

						(prolongación del intervalo QT, torsades de pointes y fallo cardíaco).
Fluconazol - formoterol	1	Grave	FCD	Efecto aditivo en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de fluconazol y fármacos que prolongan el intervalo QT puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Fluconazol - olanzapina	1	Grave	FCD	Efecto aditivo en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de fluconazol y fármacos que prolongan el intervalo QT puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Fluconazol - paroxetina	1	Grave	FCD	Efecto aditivo en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de fluconazol y fármacos que prolongan el intervalo QT puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Fluconazol - quetiapina	1	Contraindicada	FCK	Inhibición del metabolismo de quetiapina mediante CYP3A4 y efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de fluconazol y quetiapina puede dar lugar a un incremento de las concentraciones séricas de quetiapina y del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Fluconazol - risperidona	1	Grave	FCD	Efecto aditivo en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de fluconazol y antipsicóticos puede dar lugar a un incremento del riesgo de cardiotoxicidad (prolongación del intervalo QT, torsades de pointes y fallo cardíaco).
Fluconazol - solifenacina	1	Contraindicada	Mixto	Efecto aditivo en la prolongación del intervalo QT e inhibición del metabolismo de solifenacina mediante el CYP3A4 causado por fluconazol	Poca	El uso concomitante de fluconazol y solifenacina puede dar lugar a un incremento de las concentraciones plasmáticas y a riesgo de efecto aditivo en la prolongación del intervalo QT.
Fluconazol - trazodona	1	Contraindicada	Mixto	Efecto aditivo en la prolongación del intervalo QT e inhibición del metabolismo de trazodona mediante CYP3A4 a causa de fluconazol	Poca	El uso concomitante de fluconazol y trazodona puede dar lugar a un incremento de la exposición a trazodona y un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Fluoxetina - metoclopramida	1	Grave	FCK	Inhibición del metabolismo de metoclopramida mediante CYP2D6	Poca	El uso concomitante de metoclopramida e inhibidores fuertes del CYP2D6 puede dar lugar a un incremento de la exposición a metoclopramida y a un incremento del riesgo de efectos adversos.

Fluoxetina - ondansetron	1	Grave	Mixto	Efecto aditivo en la prolongación del intervalo QT e inhibición del metabolismo de ondansetrón mediante CYP2D6 a causa de fluoxetina	Poca	El uso concomitante de fluoxetina y ondansetron puede dar lugar a un incremento de las concentraciones plasmáticas de ondansetron y un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Foscarnet - ondansetron	1	Grave	FCD	Efecto aditivo en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de ondansetron y fármacos que prolongan el intervalo QT puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Fosfato sódico - fluconazol	1	Grave	FCD	Efecto aditivo en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de fluconazol y fosfato sódico puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Hidroxizina - ondansetron	1	Grave	FCD	Efecto aditivo en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de hidroxizina y fármacos que prolongan el intervalo QT puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Ivabradina - ondansetron	1	Grave	FCD	Efecto aditivo en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de ivabradina y fármacos que prolongan el intervalo QT puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Ketorolaco - dexametasona	1	Grave	FCD	Efectos aditivos	Poca	El uso concomitante de corticoides y AINE puede dar lugar a un incremento del riesgo de úlcera gastrointestinal y sangrado.
Linezolid - metoclopramida	1	Grave	FCD	Liberación de catecolaminas por metoclopramida	Poca	El uso concomitante de metoclopramida e IMAO puede dar lugar a un incremento del riesgo de crisis hipertensivas.
Lisinopril - potasio cloruro	1	Grave	FCD	Disminución de los niveles de aldosterona	Excelente	El uso concomitante de lisinopril y potasio puede dar lugar a hiperpotasemia.
Lorazepam - midazolam	1	Grave	FCD	Efectos aditivos en la depresión del SNC	Poca	El uso concomitante de midazolam y depresores del SNC puede dar lugar a un incremento de hipoventilación, obstrucción aérea, desaturación o apnea.
Lorazepam - olanzapina	1	Grave	FCD	Efectos aditivos en la depresión del SNC	Poca	El uso concomitante de olanzapina y otras benzodiazepinas puede dar a una potenciación excesiva de la sedación y depresión cardiorespiratoria.

Lorazepam - zolpidem	1	Grave	FCD	Efectos aditivos	Poca	El uso concomitante de zolpidem e hipnóticos sedantes puede dar lugar a un incremento de los efectos depresores del SNC.
Metoclopramida - olanzapina	1	Contraindicada	Desconocido	Desconocido	Poca	El uso concomitante de metoclopramida y antipsicóticos puede dar lugar a un incremento del riesgo de reacciones extrapiramidales y síndrome neuroléptico maligno.
Metoclopramida - paroxetina	1	Grave	FCK	Inhibición del metabolismo de metoclopramida mediante CYP2D6	Poca	El uso concomitante de metoclopramida e inhibidores fuertes del CYP2D6 puede dar lugar a un incremento de la exposición a metoclopramida y riesgo de efectos adversos aumentados.
Metoclopramida - risperidona	1	Contraindicada	Desconocido	Desconocido	Poca	El uso concomitante de metoclopramida y antipsicóticos puede dar lugar a un incremento del riesgo de reacciones extrapiramidales y síndrome neuroléptico maligno.
Metoclopramida - sulpirida	1	Contraindicada	Desconocido	Desconocido	Poca	El uso concomitante de metoclopramida y antipsicóticos puede dar lugar a un incremento de reacciones extrapiramidales y síndrome neuroléptico maligno.
Metoclopramida - tapentadol	1	Grave	FCD	Efecto farmacológico aditivo	Poca	El uso concomitante de metoclopramida y depresores del SNC puede dar lugar a un incremento del riesgo de depresión del SNC.
Morfina - metoclopramida	1	Grave	FCD	Efecto farmacológico aditivo	Poca	El uso de metoclopramida y depresores del SNC puede dar lugar a un incremento del riesgo de depresión del SNC.
Olanzapina - ondansetron	1	Grave	FCD	Efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de ondansetron y fármacos que prolongan el intervalo QT puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Omeprazol - voriconazol	1	Grave	FCK	Inhibición del metabolismo de omeprazol mediante CYP2C19 y CYP3A4 causado por voriconazol	Excelente	El uso concomitante de omeprazol y voriconazol puede dar lugar a un incremento de las concentraciones plasmáticas de omeprazol.
Ondansetron - paroxetina	1	Grave	Mixto	Efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT e inhibición del metabolismo	Poca	El uso concomitante de paroxetina y sustratos del CYP2D6 que prolongan el intervalo QT puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT y de la exposición al sustrato del CYP2D6.

				mediante CYP2D6 causado por paroxetina		
Ondansetron - quetiapina	1	Grave	FCD	Efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de quetiapina y fármacos que prolongan el intervalo QT puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Ondansetron - risperidona	1	Grave	FCD	Efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de ondansetron y fármacos que prolongan el intervalo QT puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Ondansetron - solifenacina	1	Grave	FCD	Efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de ondansetron y solifenacina puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Ondansetron - tapentadol	1	Grave	FCD	Efecto serotoninérgico aditivo	Poca	El uso concomitante de tapentadol y fármacos serotoninérgicos puede dar lugar a un incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico.
Ondansetron - trazodona	1	Grave	FCD	Efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT	Poca	El uso concomitante de ondansetron y trazodona puede dar lugar a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT.
Petidina - lorazepam	1	Grave	FCD	Efectos aditivos en la depresión del SNC	Poca	El uso concomitante de petidina y sedantes puede dar lugar a un incremento de depresión respiratoria y del SNC.
Potasio cloruro - amilorida	1	Grave	FCK	Disminución del aclaramiento de potasio	Buena	El uso concomitante de potasio y amilorida puede dar lugar a hiperpotasemia.
Potasio cloruro oral - solifenacina	1	Contraindicada	FCK	Detención o retraso del paso del cloruro potásico oral a través del tracto gastrointestinal	Poca	El uso concomitante de potasio y solifenacina puede dar lugar a un incremento del riesgo de lesiones gastrointestinales.
Dexametasona - tacrólimus	1	Grave	FCK	Inducción del metabolismo de tacrólimus mediante CYP3A4	Poca	El uso concomitante de tacrólimus e inductores suaves/moderados del CYP3A puede dar lugar a una disminución de las concentraciones de tacrólimus y un incremento del riesgo de rechazo de órgano.
Tacrólimus - omeprazol	1	Grave	FCK	Inhibición del metabolismo de tacrólimus mediante el CYP3A4 por omeprazol	Buena	El uso concomitante de omeprazol y tacrólimus puede dar lugar a un incremento de la exposición a tacrólimus.

ANEXO IX. Interacciones farmacológicas entre fármacos para la profilaxis de la EICR, según la base de datos Lexicomp®

Interacciones entre fármacos	n	Nivel de riesgo	Severidad	Mecanismo	Documentación	Descripción de la interacción
Ciclosporina - metotrexato	4	D	Moderada	FCK	Buena	Ciclosporina puede aumentar las concentraciones séricas de metotrexato. Esto puede dar lugar a náuseas, vómitos, úlceras orales, hepatotoxicidad y/o nefrotoxicidad. Metotrexato puede incrementar las concentraciones séricas de ciclosporina y esto puede dar lugar a nefrotoxicidad.
Ciclosporina - micofenolato mofetilo	1	D	Moderada	FCK	Buena	Ciclosporina puede disminuir la concentración sérica de micofenolato de mofetilo. Específicamente, ciclosporina puede disminuir las concentraciones de su metabolito: el ácido micofenólico.

ANEXO X. Interacciones farmacológicas entre fármacos para la profilaxis de la EICR y fármacos de soporte, según la base de datos Lexicomp®

Interacciones entre fármacos	n	Nivel de riesgo	Severidad	Mecanismo	Documentación	Descripción de la interacción
Omeprazol - tacrólimus	32	D	Grave	FCK	Buena	Los inhibidores de la bomba de protones pueden incrementar las concentraciones séricas de tacrólimus.
Fluconazol - tacrólimus	29	D	Moderada	FCK	Excelente	Fluconazol puede incrementar las concentraciones séricas de tacrólimus.

ANEXO XI. Interacciones farmacológicas entre fármacos para la profilaxis de la EICR y el resto de fármacos, según la base de datos Lexicomp®

Interacciones entre fármacos	n	Nivel de riesgo	Severidad	Mecanismo	Documentación	Descripción de la interacción
Metamizol - tacrólimus	13	X	Grave	FCD	Poca	Metamizol puede incrementar el efecto adverso/tóxico de agentes mielosupresores. Específicamente, el riesgo de agranulocitosis y pancitopenia puede estar aumentado.
Ciclofosfamida - metamizol	9	X	Grave	FCD	Poca	Metamizol puede incrementar los efectos adversos/tóxicos de los agentes mielosupresores. Específicamente, el riesgo de agranulocitosis y pancitopenia pueden estar aumentados.
Furosemida - metotrexato	9	D	Grave	FCK	Poca	Metotrexato puede disminuir el efecto terapéutico de los diuréticos del asa. Metotrexato puede aumentar las concentraciones séricas de los diuréticos del asa y viceversa.
Magnesio hidróxido - micofenolato mofetilo	4	D	Moderada	FCK	Buena	Los antiácidos, como las sales de magnesio, pueden disminuir la absorción de micofenolato, así como disminuir su concentración sérica.
Calcio carbonato - micofenolato mofetilo	3	D	Moderada	FCK	Buena	Los antiácidos pueden disminuir la absorción de micofenolato.
Posaconazol - tacrólimus	2	D	Grave	FCK	Buena	Posaconazol puede incrementar las concentraciones séricas de tacrólimus.
Esomeprazol - tacrólimus	1	D	Grave	FCK	Buena	Los inhibidores de la bomba de protones pueden incrementar la concentración sérica de tacrólimus.
Almagato - micofenolato mofetilo	1	D	Moderada	FCK	Buena	Los antiácidos como las sales de magnesio pueden disminuir la absorción de micofenolato y su concentración.
Aluminio hidróxido - micofenolato mofetilo	1	D	Moderada	FCK	Buena	Los antiácidos pueden disminuir la absorción de micofenolato.
Micofenolato mofetilo -	1	D	Moderada	FCK	Buena	Los antiácidos pueden disminuir la absorción de micofenolato.

potasio bicarbonato						
Tacrólimus - voriconazol	1	D	Moderada	FCK	Buena	Voriconazol puede incrementar las concentraciones séricas de tacrólimus.
Ciclosporina - ketorolaco	1	D	Grave	FCK	Excelente	Los AINE pueden aumentar el efecto nefrotóxico de ciclosporina al aumentar su concentración sérica.
ciclosporina - metamizol	1	D	Grave	FCK	Excelente	Los AINE pueden aumentar el efecto nefrotóxico de ciclosporina al aumentar su concentración sérica.
ciclosporina - posaconazol	1	D	Grave	FCK	Excelente	Los agentes antifúngicos, al ser inhibidores fuertes del CYP3A4, pueden disminuir el metabolismo de ciclosporina y aumentar su concentración.
Foscarnet - tacrólimus	1	X	Grave	FCD	Poca	Foscarnet puede aumentar los efectos nefrotóxicos de tacrólimus.
Metamizol - metotrexato	1	X	Grave	FCD	Poca	Metotrexato puede incrementar los efectos adversos/tóxicos de metamizol. Específicamente, el riesgo de agranulocitosis y pancitopenia puede estar aumentado. Metamizol puede incrementar los efectos adversos/tóxicos de metotrexato.

ANEXO XII. Interacciones farmacológicas entre fármacos de soporte y el resto de fármacos, según la base de datos**Lexicomp®**

Interacciones entre fármacos	n	Nivel de riesgo	Severidad	Mecanismo	Documentación	Descripción de la interacción
Dexclorfeniramina - morfina	63	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los analgésicos opioides.
Lorazepam - morfina	52	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los analgésicos opioides.
Codeína - lorazepam	37	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los analgésicos opioides.
Codeína - dexclorfeniramina	35	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los analgésicos opioides.
Clorpromazina - ondansetrón	34	D	Grave	FCD	Poca	Los agentes que prolongan el intervalo QT pueden aumentar el efecto de prolongación del intervalo QT causado por ondansetrón.
Clorpromazina - fluconazol	33	D	Grave	FCD	Poca	Fluconazol puede aumentar el efecto prolongador del intervalo QT de los agentes que prolongan el intervalo QT y viceversa.
Clorpromazina - metoclopramida	31	X	Grave	FCD	Poca	Metoclopramida puede aumentar los efectos adversos/tóxicos de los antipsicóticos.
Enoxaparina - metamizol	26	D	Moderada	FCD	Poca	Los agentes con propiedades antiplaquetarias pueden aumentar el efecto anticoagulante de enoxaparina.
Dexclorfeniramina - fentanilo	20	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Fentanilo - fluconazol	20	D	Grave	FCK	Poca	Los inhibidores del CYP3A4 pueden aumentar la concentración sérica de fentanilo.
Fentanilo - lorazepam	19	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Diazepam - fluconazol	11	D	Moderada	FCK	Poca	Los inhibidores del CYP2C19 pueden disminuir el metabolismo de los sustratos del CYP2C19.
Amitriptilina - metoclopramida	10	D	Moderada	FCD	Poca	Metoclopramida puede aumentar los efectos adversos/tóxicos de los antidepresivos tricíclicos.
Enoxaparina - sertralina	8	D	Moderada	FCD	Poca	Los agentes con propiedades antiplaquetarias pueden aumentar el efecto anticoagulante de enoxaparina.

Metoclopramida - sertralina	8	D	Moderada	FCD	Poca	Metoclopramida puede aumentar los efectos adversos/tóxicos de los ISRS.
Enoxaparina - ketorolaco	7	D	Moderada	FCD	Poca	Los agentes con propiedades antiplaquetarias pueden aumentar el efecto anticoagulante de enoxaparina.
Fluconazol - fosaprepitant	5	X	Moderada	FCK	Buena	Los inhibidores del CYP3A4 pueden disminuir el metabolismo de los sustratos del CYP3A4.
Escitalopram - omeprazol	5	D	Grave	FCK	Excelente	Omeprazol puede aumentar la concentración sérica de escitalopram.
Dexclorfeniramina - petidina	5	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los analgésicos opioides.
Dexclorfeniramina - tiotropio	5	X	Grave	FCD	Poca	Los agentes anticolinérgicos pueden aumentar el efecto anticolinérgico de tiotropio.
Lorazepam - petidina	5	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Calcio carbonato - dexametasona	5	D	Moderada	FCK	Poca	Los antiácidos pueden disminuir la biodisponibilidad de los corticoides orales.
Enoxaparina - escitalopram	5	D	Moderada	FCD	Poca	Los agentes con propiedades antiplaquetarias pueden aumentar el efecto anticoagulante de enoxaparina.
Escitalopram - metoclopramida	5	D	Moderada	FCD	Poca	Metoclopramida puede aumentar los efectos adversos/tóxicos de los ISRS.
Espironolactona - potasio cloruro iv	4	D	Grave	FCD	Poca	Las sales de potasio pueden aumentar el efecto hiperpotasémico de los diuréticos ahorradores de potasio.
Haloperidol - metoclopramida	4	X	Grave	FCD	Poca	Metoclopramida puede aumentar los efectos adversos/tóxicos de los agentes antipsicóticos.
Lorazepam - tramadol	4	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los analgésicos opioides.
Almagato - dexametasona	4	D	Moderada	FCK	Poca	Los antiácidos pueden disminuir la biodisponibilidad de los corticoides orales.
Duloxetina - metoclopramida	4	D	Moderada	FCD	Poca	Metoclopramida puede aumentar los efectos adversos/tóxicos de los IRSN.
Enoxaparina - ibuprofeno	4	D	Moderada	FCD	Poca	Los agentes con propiedades antiplaquetarias pueden aumentar el efecto anticoagulante de enoxaparina.

Clopidogrel - fluconazol	3	D	Grave	FCK	Poca	Los inhibidores del CYP2C19 pueden disminuir las concentraciones séricas del metabolito activo de clopidogrel.
Clopidogrel - omeprazol	3	D	Grave	FCK	Poca	Omeprazol puede disminuir el efecto antiplaquetario de clopidogrel al disminuir las concentraciones séricas de su metabolito activo.
Dexclorfeniramina - zolpidem	3	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de zolpidem.
Omeprazol - posaconazol	3	D	Grave	FCK	Poca	Los inhibidores de la bomba de protones pueden disminuir la concentración sérica de posaconazol.
Duloxetina - enoxaparina	3	D	Moderada	FCD	Poca	Los agentes con propiedades antiplaquetarias pueden aumentar el efecto anticoagulante de enoxaparina.
Enoxaparina - venlafaxina	3	D	Moderada	FCD	Poca	Los agentes con propiedades antiplaquetarias pueden aumentar el efecto anticoagulante de enoxaparina.
Metoclopramida - paroxetina	2	D	Moderada	FCK	Buena	Los inhibidores del CYP2D6 pueden incrementar la concentración sérica de metoclopramida.
Amitriptilina - dexclorfeniramina	2	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los analgésicos opioides.
Dexclorfeniramina - ipratropio	2	X	Grave	FCD	Poca	Ipratropio puede aumentar el efecto anticolinérgico de los agentes anticolinérgicos.
Dexclorfeniramina - levomepromazina	2	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de levomepromazina y viceversa.
Dexclorfeniramina - tramadol	2	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los analgésicos opioides.
Levomepromazina - metoclopramida	2	X	Grave	FCD	Poca	Metoclopramida puede aumentar los efectos adversos/tóxicos de los agentes antipsicóticos.
Lorazepam - oxicodona	2	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de oxicodona.
Aluminio hidróxido - ácido ursodesoxicólico	2	D	Moderada	FCK	Poca	El hidróxido de aluminio puede disminuir la concentración sérica del ácido ursodesoxicólico.
Clopidogrel - enoxaparina	2	D	Moderada	FCD	Poca	Los agentes con propiedades antiplaquetarias pueden aumentar el efecto anticoagulante de enoxaparina.
Defibrotide - enoxaparina	2	D	Moderada	FCD	Poca	Los agentes con propiedades antiplaquetarias pueden aumentar el efecto anticoagulante de enoxaparina.

Metoclopramida - venlafaxina	2	D	Moderada	FCD	Poca	Metoclopramida puede aumentar los efectos adversos/tóxicos de los ISRN.
Lorazepam - olanzapina	1	X	Grave	FCD	Buena	Olanzapina puede aumentar los efectos adversos/tóxicos de las benzodiazepinas.
Aciclovir - foscarnet	1	X	Grave	FCD	Poca	Foscarnet puede aumentar el efecto nefrotóxico de aciclovir.
Amilorida - potasio cloruro iv	1	D	Grave	FCD	Poca	Las sales de potasio pueden aumentar el efecto hiperpotasémico de los diuréticos ahorradores de potasio.
Carbamazepina - ondansetron	1	D	Grave	FCK	Poca	Los inductores del CYP3A4 pueden aumentar el metabolismo de los sustratos del CYP3A4.
Carbamazepina - dexametasona	1	D	Grave	FCK	Poca	Los inductores del CYP3A4 pueden disminuir la concentración sérica de dexametasona.
Caspofungina - dexametasona	1	D	Grave	FCK	Poca	Los inductores del aclaramiento pueden disminuir la concentración sérica de caspofungina.
Dexclorfeniramina - oxicodona	1	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de oxicodona.
Dexclorfeniramina - tapentadol	1	D	Grave	FCD	Poca	Tapentadol puede aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los depresores del SNC.
Levomepromazina - lorazepam	1	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de levomepromazina, y viceversa.
Lorazepam - zolpidem	1	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de zolpidem.
Metoclopramida - olanzapina	1	X	Grave	FCD	Poca	Metoclopramida puede aumentar los efectos adversos/tóxicos de los agentes antipsicóticos.
Metoclopramida - risperidona	1	X	Grave	FCD	Poca	Metoclopramida puede aumentar los efectos adversos/tóxicos de los agentes antipsicóticos.
Metoclopramida - sulpirida	1	X	Grave	FCD	Poca	Metoclopramida puede aumentar los efectos adversos/tóxicos de los agentes antipsicóticos.
Dexametasona - fosaprepitant	1	D	Moderada	FCK	Poca	Fosaprepitant puede incrementar la concentración sérica de corticoides sistémicos. El metabolito activo (aprepitant) es el responsable del efecto.
Dexametasona - magnesio hidróxido	1	D	Moderada	FCD	Poca	Los antiácidos pueden disminuir la biodisponibilidad de los corticoides orales.
Dexclorfeniramina - potasio cloruro oral	1	X	Moderada	FCD	Poca	Los agentes anticolinérgicos pueden aumentar el efecto ulcerogénico del cloruro potásico oral.

Enoxaparina - fluoxetina	1	D	Moderada	FCD	Poca	Los agentes con propiedades antiplaquetarias pueden aumentar el efecto anticoagulante de enoxaparina.
Enoxaparina - paroxetina	1	D	Moderada	FCD	Poca	Los agentes con propiedades antiplaquetarias pueden aumentar el efecto anticoagulante de enoxaparina.
Fluoxetina - metoclopramida	1	D	Moderada	FCD	Poca	Metoclopramida puede aumentar los efectos adversos/tóxicos de los ISRS.
Linezolid - metoclopramida	1	X	Moderada	FCD	Poca	Metoclopramida puede aumentar el efecto hipertensivo de linezolid.
Omeprazol - mesalazina	1	D	Moderada	FCK	Poca	Los inhibidores de la bomba de protones pueden disminuir el efecto terapéutico de mesalazina al incrementar el pH gastrointestinal, que puede causar la liberación prematura de mesalazina.

ANEXO XIII. Interacciones farmacológicas entre el resto de fármacos, según la base de datos Lexicomp®.

Interacciones entre fármacos	n	Nivel de riesgo	Severidad	Mecanismo	Documentación	Descripción de la interacción
Furosemida - metamizol	26	D	Moderada	FCD	Excelente	Los AINE pueden disminuir el efecto diurético de los diuréticos del asa y éstos pueden aumentar el efecto nefrotóxico de los AINE.
Clorpromazina - morfina	19	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Codeína - morfina	17	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Diazepam - morfina	10	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los analgésicos opioides.
Clorpromazina - codeína	9	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Mirtazapina - morfina	9	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los analgésicos opioides.
Furosemida - ketorolaco	7	D	Moderada	FCD	Excelente	Los AINE pueden disminuir el efecto diurético de los diuréticos del asa y éstos pueden aumentar el efecto nefrotóxico de los AINE.

Codeína - fentanilo	6	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Codeína - mirtazapina	6	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Escopolamina butilbromuro - morfina	6	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los analgésicos opioides.
Fentanilo - gabapentina	6	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Fentanilo - morfina	6	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Alprazolam - codeína	5	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Alprazolam - morfina	5	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Amitriptilina - fentanilo	5	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Clorpromazina - fentanilo	5	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Clorpromazina - dopamina	4	D	Grave	FCD	Pobre	Los agonistas alfa-beta pueden aumentar el efecto arritmogénico de los antipsicóticos como las fenotiazinas.
Amitriptilina - codeína	4	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Amitriptilina - morfina	4	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Codeína - diazepam	4	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Fentanilo - pregabalina	4	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Morfina - pregabalina	4	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Metilprednisolona - posaconazol	3	D	Grave	FCK	Buena	Los inhibidores del CYP3A4 pueden incrementar la concentración sérica de metilprednisolona.

Furosemda - ibuprofeno	3	D	Moderada	FCD	Excelente	Los AINE pueden disminuir el efecto diurético de los diuréticos del asa y éstos pueden aumentar el efecto nefrotóxico de los AINE.
Amitriptilina - dopamina	3	D	Grave	FCD	Poca	Los antidepresivos tricíclicos pueden incrementar el efecto vasopresor de los agonistas alfa-beta.
Bromazepam - morfina	3	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Cetirizina - morfina	3	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Clonazepam - morfina	3	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Clorpromazina - petidina	3	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Codeína - gabapentina	3	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Codeína - petidina	3	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Codeína - pregabalina	3	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Haloperidol - morfina	3	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Ketorolaco - metamizol	3	X	Grave	FCD	Poca	Ketorolaco puede aumentar los efectos adversos/tóxicos de los AINE.
Almagato - levotiroxina	3	D	Moderada	FCK	Poca	Las sales de magnesio pueden disminuir la concentración sérica de levotiroxina.
Calcio carbonato - levotiroxina	3	D	Moderada	FCK	Poca	Las sales de calcio pueden disminuir el efecto terapéutico de levotiroxina.
Amitriptilina - sertralina	2	D	Grave	FCK	Buena	Sertralina puede aumentar los efectos adversos/tóxicos de los antidepresivos tricíclicos al aumentar su concentración sérica.
Amitriptilina - petidina	2	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Amitriptilina - tiotropio	2	X	Grave	FCD	Poca	Los agentes anticolinérgicos pueden aumentar el efecto anticolinérgico de tiotropio.

Bromazepam - fentanilo	2	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Cetirizina - codeína	2	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Clonazepam - codeína	2	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Clonazepam - fentanilo	2	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Codeína - escopolamina butilbromuro	2	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Escitalopram - metamizol	2	D	Grave	FCD	Poca	Los ISRS pueden aumentar el efecto antiplaquetario de los AINE y éstos pueden disminuir el efecto terapéutico de los ISRS.
Escopolamina butilbromuro - fentanilo	2	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Fentanilo - haloperidol	2	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Fentanilo - lormetazepam	2	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Fentanilo - mirtazapina	2	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Fentanilo - tramadol	2	D	Grave	FCD	Poca	Los opioides serotoninérgicos pueden aumentar el efecto depresor y serotoninérgico sobre el SNC de tramadol, pudiendo desencadenar síndrome serotoninérgico.
Flurazepam - morfina	2	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Insulina glargina - vildagliptina	2	D	Grave	FCD	Poca	Los inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV pueden aumentar el efecto hipoglucémico de las insulinas.
Insulina glulisina - vildagliptina	2	D	Grave	FCD	Poca	Los inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV pueden aumentar el efecto hipoglucémico de las insulinas.
Levetiracetam - morfina	2	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.

Metamizol - sertralina	2	D	Grave	FCD	Poca	Los ISRS pueden aumentar el efecto antiplaquetario de los AINE y éstos pueden disminuir el efecto terapéutico de los ISRS.
Mirtazapina - petidina	2	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores serotoninérgicos no opioides del SNC pueden aumentar el efecto depresor y serotoninérgico sobre el SNC de los opioides serotoninérgicos, pudiendo desencadenar síndrome serotoninérgico.
Morfina - petidina	2	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Morfina - zolpidem	2	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de zolpidem.
Bemiparina - metamizol	2	D	Moderada	FCD	Poca	Los agentes con propiedades antiplaquetarias (como los AINE) pueden aumentar el efecto anticoagulante de los anticoagulantes (como bemiparina).
Lidocaina - posaconazol	2	D	Moderada	FCK	Poca	Los inhibidores del CYP3A4 pueden disminuir el metabolismo de los sustratos del CYP3A4.
Ácido acetilsalicílico - metamizol	1	D	Grave	FCD	Buena	Los AINE pueden aumentar los efectos adversos/tóxicos de los salicilatos, incrementando el riesgo de sangrado, así como disminuir el efecto cardioprotector de los salicilatos. Los salicilatos pueden disminuir la concentración sérica de los AINE.
Alprazolam - posaconazol	1	D	Grave	FCK	Buena	Los inhibidores fuertes del CYP3A4 pueden incrementar las concentraciones séricas de alprazolam.
Ibuprofeno - paroxetina	1	D	Grave	FCD	Buena	Los ISRS pueden aumentar el efecto antiplaquetario de los AINE y éstos pueden disminuir el efecto terapéutico de los ISRS.
Nifedipino - voriconazol	1	D	Grave	mixta	Buena	Los antifúngicos derivados del azol pueden aumentar los efectos adversos/tóxicos de los bloqueadores de canales de calcio, disminuyendo su metabolismo.
Aluminio hidróxido - ácido ascórbico	1	D	Moderada	FCK	Buena	El ácido ascórbico puede incrementar la absorción de hidróxido de aluminio.
Aluminio hidróxido - levofloxacino	1	D	Moderada	FCK	Excelente	Los antiácidos pueden disminuir la absorción de quinolonas (vía oral).
Calcio carbonato - levofloxacino	1	D	Moderada	FCK	Excelente	Los antiácidos pueden disminuir la absorción de quinolonas (vía oral).
Codeína - fluoxetina	1	D	Moderada	FCK	Excelente	Los inhibidores del CYP2D6 pueden disminuir el efecto terapéutico de codeína al impedir su conversión a su metabolito activo (morfina).
Codeína - paroxetina	1	D	Moderada	FCK	Excelente	Los inhibidores del CYP2D6 pueden disminuir el efecto terapéutico de codeína al impedir la conversión de codeína a su metabolito activo (morfina).
Diclofenaco - furosemida	1	D	Moderada	FCD	Excelente	Los AINE pueden disminuir el efecto diurético de los diuréticos del asa y éstos pueden aumentar el efecto nefrotóxico de los AINE.

Alopurinol - enalapril	1	D	Grave	FCD	Poca	Los IECA pueden aumentar el potencial de reacciones alérgicas o de hipersensibilidad a alopurinol.
Alopurinol - lisinopril	1	D	Grave	FCD	Poca	Los IECA pueden aumentar el potencial de reacciones alérgicas o de hipersensibilidad a alopurinol.
Alprazolam - fentanilo	1	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Alprazolam - levomepromazina	1	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de levomepromazina y viceversa.
Alprazolam - tapentadol	1	D	Grave	FCD	Poca	Tapentadol puede aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los depresores del SNC.
Amitriptilina - linezolid	1	D	Grave	FCD	Poca	Linezolid puede aumentar el efecto serotoninérgico de los moduladores de serotonina y antidepresivos tricíclicos, pudiendo desencadenar síndrome serotoninérgico.
Atorvastatina - voriconazol	1	D	Grave	FCK	Poca	Voriconazol puede incrementar las concentraciones séricas de atorvastatina.
Baclofeno - codeína	1	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Baclofeno - morfina	1	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Bromazepam - tramadol	1	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Bromazepam - zolpidem	1	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de zolpidem.
Canagliflozina - furosemida	1	D	Grave	FCD	Poca	Canagliflozina puede aumentar el efecto hipotensivo de los diuréticos del asa.
Canagliflozina - insulina glargina	1	D	Grave	FCD	Poca	Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa 2 pueden aumentar el efecto hipoglucémico de las insulinas.
Canagliflozina - insulina glulisina	1	D	Grave	FCD	Poca	Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa 2 pueden aumentar el efecto hipoglucémico de las insulinas.
Ciclobenzaprina - fentanilo	1	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Ciclobenzaprina - morfina	1	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.

Clonazepam - oxicodona	1	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de oxicodona.
Clonazepam - petidina	1	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Clorpromazina - escitalopram	1	D	Grave	FCD	Poca	Los agentes que prolongan el intervalo QT pueden incrementar el efecto de prolongación del intervalo QT del escitalopram.
Clorpromazina - levomepromazina	1	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de levomepromazina y viceversa.
Clorpromazina - olanzapina	1	D	Grave	FCD	Poca	Los agentes que prolongan el intervalo QT pueden aumentar el efecto de prolongación del intervalo QT de olanzapina.
Codeína - hidroxizina	1	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los analgésicos opioides.
Codeína - lormetazepam	1	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Codeína - olanzapina	1	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Codeína - sulpirida	1	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los analgésicos opioides.
Codeína - tapentadol	1	D	Grave	FCD	Poca	Tapentadol puede aumentar el efecto depresor del SNC de los depresores del SNC.
Diazepam - fentanilo	1	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Dopamina - duloxetina	1	D	Grave	FCD	Poca	Los IRSN pueden aumentar el efecto taquicárdico de los agonistas alfa-beta y aumentar su efecto vasopresor.
Dopamina - linezolid	1	D	Grave	FCD	Poca	Linezolid pueden aumentar el efecto hipertensivo de dopamina.
Doxazosina - silodosina	1	X	Grave	FCD	Poca	Los bloqueantes alfa1 pueden aumentar el efecto antihipertensivo de otros bloqueantes alfa1.
Doxazosina - tamsulosina	1	X	Grave	FCD	Poca	Los bloqueantes alfa1 pueden aumentar el efecto antihipertensivo de otros bloqueantes alfa1.
Ebastina - morfina	1	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.

Escopolamina butilbromuro - tiotropio	1	X	Grave	FCD	Poca	Los agentes anticolinérgicos pueden aumentar el efecto anticolinérgico de tiotropio.
Escopolamina butilbromuro - tramadol	1	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Fentanilo - levomepromazina	1	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de levomepromazina y viceversa.
Fentanilo - linezolid	1	X	Grave	FCD	Poca	Fentanilo puede aumentar el efecto serotoninérgico de los IMAO y desencadenar síndrome serotoninérgico.
Fentanilo - petidina	1	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Fentanilo - quetiapina	1	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Fentanilo - trazodona	1	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Fentanilo - voriconazol	1	D	Grave	FCK	Poca	Los inhibidores del CYP3A4 pueden incrementar las concentraciones séricas de fentanilo.
Flurazepam - levomepromazina	1	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de levomepromazina y viceversa.
Foscarnet - furosemida	1	D	Grave	FCK	Poca	Los diuréticos del asa pueden incrementar las concentraciones séricas de foscarnet.
Gabapentina - petidina	1	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Gabapentina - tramadol	1	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Haloperidol - tramadol	1	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Haloperidol - zolpidem	1	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de zolpidem.
Insulina regular - vildagliptina	1	D	Grave	FCD	Poca	Los inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV pueden aumentar el efecto hipoglucémico de las insulinas.

Ketorolaco - sertralina	1	D	Grave	FCD	Poca	Los ISRS pueden aumentar el efecto antiplaquetario de los AINE y éstos pueden disminuir el efecto terapéutico de los ISRS.
Levomepromazina - haloperidol	1	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de levomepromazina y viceversa.
Levomepromazina - morfina	1	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de levomepromazina y viceversa.
Lormetazepam - morfina	1	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Magnesio hidróxido - raltegravir	1	X	Grave	FCK	Poca	Las sales de magnesio pueden disminuir la concentración sérica de raltegravir.
Magnesio hidróxido - sulpirida	1	D	Grave	FCK	Poca	Los antiácidos pueden disminuir la concentración sérica de sulpirida.
Midazolam - morfina	1	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Morfina - olanzapina	1	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los analgésicos opioides.
Morfina - risperidona	1	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Morfina - sulpirida	1	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Morfina - tramadol	1	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Olanzapina - petidina	1	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los analgésicos opioides.
Oxicodona - pregabalina	1	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de oxicodona.
Oxicodona - tramadol	1	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de oxicodona.
Pregabalina - tramadol	1	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Risperidona - sulpirida	1	X	Grave	FCD	Poca	Los agentes antipsicóticos pueden aumentar los efectos adversos/tóxicos de sulpirida.

Sulpirida - tramadol	1	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los analgésicos opioides.
Aluminio hidróxido - prednisona	1	D	Moderada	FCK	Poca	Los antiácidos pueden disminuir la biodisponibilidad de corticoides (vía oral).
Bemiparina - clopidogrel	1	D	Moderada	FCD	Poca	Los agentes con propiedades antiplaquetarias pueden aumentar el efecto anticoagulante de bemiparina.
Bemiparina - ketorolaco	1	D	Moderada	FCD	Poca	Los agentes con propiedades antiplaquetarias pueden aumentar el efecto anticoagulante de bemiparina.
Bemiparina - sertralina	1	D	Moderada	FCD	Poca	Los agentes con propiedades antiplaquetarias pueden aumentar el efecto anticoagulante de bemiparina.
Calcio carbonato - prednisona	1	D	Moderada	FCK	Poca	Los antiácidos pueden disminuir la biodisponibilidad de los corticoides orales.
Clonazepam - posaconazol	1	D	Moderada	FCK	Poca	Los inhibidores Fuertes del CYP3A4 pueden disminuir el metabolismo de sustratos del CYP3A4.
Diazepam - posaconazol	1	D	Moderada	FCK	Poca	Los inhibidores del CYP3A4, como posaconazol, pueden disminuir el metabolismo de los sustratos del CYP3A4, como diazepam.
Diazepam - voriconazol	1	D	Moderada	FCK	Poca	Los inhibidores del CYP3A4 pueden disminuir el metabolismo de los sustratos del CYP3A4.
Fluoxetina - mirtazapina	1	D	Moderada	FCK	Poca	Los inhibidores del CYP2D6 pueden disminuir el metabolismo de los sustratos del CYP2D6.
Fosaprepitant - metilprednisolona	1	D	Moderada	FCK	Poca	Fosaprepitant puede incrementar la concentración sérica de corticoides. Su metabolito active (aprepitant) es el responsable de este efecto.
Fosaprepitant - posaconazol	1	D	Moderada	FCK	Poca	Los inhibidores del CYP3A4 pueden disminuir el metabolismo de los sustratos del CYP3A4.
Irbesartan - lisinopril	1	D	Moderada	FCK	Poca	Los ARA-II pueden aumentar los efectos adversos/tóxicos de los IECA, aumentando la concentración sérica de éstos.
Levotiroxina - magnesio hidróxido	1	D	Moderada	FCK	Poca	Las sales de magnesio pueden disminuir la concentración sérica de levotiroxina.
Levotiroxina - poliestirensulfonato calcico	1	D	Moderada	FCK	Poca	Poliestirensulfonato cálcico puede disminuir la concentración plasmática de levotiroxina.

Mesalazina - ranitidina	1	D	Moderada	FCK	Poca	Los antagonistas del receptor de histamina H2 pueden disminuir el efecto de mesalazina. Incrementan el pH gastrointestinal pudiendo causar la liberación prematura de mesalazina.
Mirtazapina - posaconazol	1	D	Moderada	FCK	Poca	Los inhibidores del CYP3A4 pueden disminuir el metabolismo de los sustratos del CYP3A4.
Potasio bicarbonato oral - prednisona	1	D	Moderada	FCK	Poca	Los antiácidos pueden disminuir la biodisponibilidad de los corticoides orales.
Potasio cloruro oral - solifenacina	1	X	Moderada	FCD	Poca	Los agentes anticolinérgicos pueden aumentar el efecto ulcerogénico del cloruro potásico oral.

ANEXO XIV. Interacciones farmacológicas totales según la base de datos Lexicomp®.

Interacciones farmacológicas totales Lexicomp®	n	Nivel de riesgo	Severidad	Mecanismo	Documentación	Descripción de la interacción
Dexclorfeniramina - morfina	63	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los analgésicos opioides.
Lorazepam - morfina	52	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los analgésicos opioides.
Codeína - lorazepam	37	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los analgésicos opioides.
Codeína - dexclorfeniramina	35	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los analgésicos opioides.
Clorpromazina - ondansetrón	34	D	Grave	FCD	Poca	Los agentes que prolongan el intervalo QT pueden aumentar el efecto de prolongación del intervalo QT causado por ondansetrón.
Clorpromazina - fluconazol	33	D	Grave	FCD	Poca	Fluconazol puede aumentar el efecto prolongador del intervalo QT de los agentes que prolongan el intervalo QT y viceversa.
Omeprazol - tacrólimus	32	D	Grave	FCK	Buena	Los inhibidores de la bomba de protones pueden incrementar las concentraciones séricas de tacrólimus.
Clorpromazina - metoclopramida	31	X	Grave	FCD	Poca	Metoclopramida puede aumentar los efectos adversos/tóxicos de los antipsicóticos.

Fluconazol - tacrólimus	29	D	Moderada	FCK	Excelente	Fluconazol puede incrementar las concentraciones séricas de tacrólimus.
Enoxaparina - metamizol	26	D	Moderada	FCD	Poca	Los agentes con propiedades antiplaquetarias pueden aumentar el efecto anticoagulante de enoxaparina.
Furosemida - metamizol	26	D	Moderada	FCD	Excelente	Los AINE pueden disminuir el efecto diurético de los diuréticos del asa y éstos pueden aumentar el efecto nefrotóxico de los AINE.
Dexclorfeniramina - fentanilo	20	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Fentanilo - fluconazol	20	D	Grave	FCK	Poca	Los inhibidores del CYP3A4 pueden aumentar la concentración sérica de fentanilo.
Fentanilo - lorazepam	19	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Clorpromazina - morfina	19	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Codeína - morfina	17	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Metamizol - tacrólimus	13	X	Grave	FCD	Poca	Metamizol puede incrementar el efecto adverso/tóxico de agentes mielosupresores. Específicamente, el riesgo de agranulocitosis y pancitopenia puede estar aumentado.
Diazepam - fluconazol	11	D	Moderada	FCK	Poca	Los inhibidores del CYP2C19 pueden disminuir el metabolismo de los sustratos del CYP2C19.
Amitriptilina - metoclopramida	10	D	Moderada	FCD	Poca	Metoclopramida puede aumentar los efectos adversos/tóxicos de los antidepresivos tricíclicos.
Diazepam - morfina	10	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los analgésicos opioides.
Ciclofosfamida - metamizol	9	X	Grave	FCD	Poca	Metamizol puede incrementar los efectos adversos/tóxicos de los agentes mielosupresores. Específicamente, el riesgo de agranulocitosis y pancitopenia pueden estar aumentados.
Furosemida - metotrexato	9	D	Grave	FCK	Poca	Metotrexato puede disminuir el efecto terapéutico de los diuréticos del asa. Metotrexato puede aumentar las concentraciones séricas de los diuréticos del asa y viceversa.
Clorpromazina - codeína	9	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Mirtazapina - morfina	9	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los analgésicos opioides.

Enoxaparina - sertralina	8	D	Moderada	FCD	Poca	Los agentes con propiedades antiplaquetarias pueden aumentar el efecto anticoagulante de enoxaparina.
Metoclopramida - sertralina	8	D	Moderada	FCD	Poca	Metoclopramida puede aumentar los efectos adversos/tóxicos de los ISRS.
Enoxaparina - ketorolaco	7	D	Moderada	FCD	Poca	Los agentes con propiedades antiplaquetarias pueden aumentar el efecto anticoagulante de enoxaparina.
Furosemida - ketorolaco	7	D	Moderada	FCD	Excelente	Los AINE pueden disminuir el efecto diurético de los diuréticos del asa y éstos pueden aumentar el efecto nefrotóxico de los AINE.
Codeína - fentanilo	6	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Codeína - mirtazapina	6	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Escopolamina butilbromuro - morfina	6	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los analgésicos opioides.
Fentanilo - gabapentina	6	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Fentanilo - morfina	6	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Fluconazol - fosaprepitant	5	X	Moderada	FCK	Buena	Los inhibidores del CYP3A4 pueden disminuir el metabolismo de los sustratos del CYP3A4.
Escitalopram - omeprazol	5	D	Grave	FCK	Excelente	Omeprazol puede aumentar la concentración sérica de escitalopram.
Dexclorfeniramina - petidina	5	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los analgésicos opioides.
Dexclorfeniramina - tiotropio	5	X	Grave	FCD	Poca	Los agentes anticolinérgicos pueden aumentar el efecto anticolinérgico de tiotropio.
Lorazepam - petidina	5	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Calcio carbonato - dexametasona	5	D	Moderada	FCK	Poca	Los antiácidos pueden disminuir la biodisponibilidad de los corticoides orales.
Enoxaparina - escitalopram	5	D	Moderada	FCD	Poca	Los agentes con propiedades antiplaquetarias pueden aumentar el efecto anticoagulante de enoxaparina.

Escitalopram - metoclopramida	5	D	Moderada	FCD	Poca	Metoclopramida puede aumentar los efectos adversos/tóxicos de los ISRS.
Alprazolam - codeína	5	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Alprazolam - morfina	5	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Amitriptilina - fentanilo	5	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Clorpromazina - fentanilo	5	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Ciclosporina - metotrexato	4	D	Moderada	FCK	Buena	Ciclosporina puede aumentar las concentraciones séricas de metotrexato. Esto puede dar lugar a náuseas, vómitos, úlceras orales, hepatotoxicidad y/o nefrotoxicidad. Metotrexato puede incrementar las concentraciones séricas de ciclosporina y esto puede dar lugar a nefrotoxicidad.
Magnesio hidróxido - micofenolato mofetilo	4	D	Moderada	FCK	Buena	Los antiácidos, como las sales de magnesio, pueden disminuir la absorción de micofenolato, así como disminuir su concentración sérica.
Espironolactona - potasio cloruro iv	4	D	Grave	FCD	Poca	Las sales de potasio pueden aumentar el efecto hiperpotasémico de los diuréticos ahorradores de potasio.
Haloperidol - metoclopramida	4	X	Grave	FCD	Poca	Metoclopramida puede aumentar los efectos adversos/tóxicos de los agentes antipsicóticos.
Lorazepam - tramadol	4	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los analgésicos opioides.
Almagato - dexametasona	4	D	Moderada	FCK	Poca	Los antiácidos pueden disminuir la biodisponibilidad de los corticoides orales.
Duloxetina - metoclopramida	4	D	Moderada	FCD	Poca	Metoclopramida puede aumentar los efectos adversos/tóxicos de los IRSN.
Enoxaparina - ibuprofeno	4	D	Moderada	FCD	Poca	Los agentes con propiedades antiplaquetarias pueden aumentar el efecto anticoagulante de enoxaparina.
Clorpromazina - dopamina	4	D	Grave	FCD	Pobre	Los agonistas alfa-beta pueden aumentar el efecto arritmogénico de los antipsicóticos como las fenotiazinas.
Amitriptilina - codeína	4	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.

Amitriptilina - morfina	4	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Codeína - diazepam	4	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Fentanilo - pregabalina	4	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Morfina - pregabalina	4	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Calcio carbonato - micofenolato mofetilo	3	D	Moderada	FCK	Buena	Los antiácidos pueden disminuir la absorción de micofenolato.
Clopidogrel - fluconazol	3	D	Grave	FCK	Poca	Los inhibidores del CYP2C19 pueden disminuir las concentraciones séricas del metabolito activo de clopidogrel.
Clopidogrel - omeprazol	3	D	Grave	FCK	Poca	Omeprazol puede disminuir el efecto antiplaquetario de clopidogrel al disminuir las concentraciones séricas de su metabolito activo.
Dexclorfeniramina - zolpidem	3	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de zolpidem.
Omeprazol - posaconazol	3	D	Grave	FCK	Poca	Los inhibidores de la bomba de protones pueden disminuir la concentración sérica de posaconazol.
Duloxetina - enoxaparina	3	D	Moderada	FCD	Poca	Los agentes con propiedades antiplaquetarias pueden aumentar el efecto anticoagulante de enoxaparina.
Enoxaparina - venlafaxina	3	D	Moderada	FCD	Poca	Los agentes con propiedades antiplaquetarias pueden aumentar el efecto anticoagulante de enoxaparina.
Metilprednisolona - posaconazol	3	D	Grave	FCK	Buena	Los inhibidores del CYP3A4 pueden incrementar la concentración sérica de metilprednisolona.
Furosemida - ibuprofeno	3	D	Moderada	FCD	Excelente	Los AINE pueden disminuir el efecto diurético de los diuréticos del asa y éstos pueden aumentar el efecto nefrotóxico de los AINE.
Amitriptilina - dopamina	3	D	Grave	FCD	Poca	Los antidepresivos tricíclicos pueden incrementar el efecto vasopresor de los agonistas alfa-beta.
Bromazepam - morfina	3	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Cetirizina - morfina	3	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.

Clonazepam - morfina	3	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Clorpromazina - petidina	3	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Codeína - gabapentina	3	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Codeína - petidina	3	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Codeína - pregabalina	3	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Haloperidol - morfina	3	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Ketorolaco - metamizol	3	X	Grave	FCD	Poca	Ketorolaco puede aumentar los efectos adversos/tóxicos de los AINE.
Almagato - levotiroxina	3	D	Moderada	FCK	Poca	Las sales de magnesio pueden disminuir la concentración sérica de levotiroxina.
Calcio carbonato - levotiroxina	3	D	Moderada	FCK	Poca	Las sales de calcio pueden disminuir el efecto terapéutico de levotiroxina.
Posaconazol - tacrólimus	2	D	Grave	FCK	Buena	Posaconazol puede incrementar las concentraciones séricas de tacrólimus.
Metoclopramida - paroxetina	2	D	Moderada	FCK	Buena	Los inhibidores del CYP2D6 pueden incrementar la concentración sérica de metoclopramida.
Amitriptilina - dexclorfeniramina	2	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los analgésicos opioides.
Dexclorfeniramina - ipratropio	2	X	Grave	FCD	Poca	Ipratropio puede aumentar el efecto anticolinérgico de los agentes anticolinérgicos.
Dexclorfeniramina - levomepromazina	2	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de levomepromazina y viceversa.
Dexclorfeniramina - tramadol	2	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los analgésicos opioides.
Levomepromazina - metoclopramida	2	X	Grave	FCD	Poca	Metoclopramida puede aumentar los efectos adversos/tóxicos de los agentes antipsicóticos.

Lorazepam - oxicodona	2	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de oxicodona.
Aluminio hidróxido – ácido ursodesoxicólico	2	D	Moderada	FCK	Poca	El hidróxido de aluminio puede disminuir la concentración sérica de ácido ursodesoxicólico.
Clopidogrel - enoxaparina	2	D	Moderada	FCD	Poca	Los agentes con propiedades antiplaquetarias pueden aumentar el efecto anticoagulante de enoxaparina.
Defibrotide - enoxaparina	2	D	Moderada	FCD	Poca	Los agentes con propiedades antiplaquetarias pueden aumentar el efecto anticoagulante de enoxaparina.
Metoclopramida - venlafaxina	2	D	Moderada	FCD	Poca	Metoclopramida puede aumentar los efectos adversos/tóxicos de los ISRN.
Amitriptilina - sertralina	2	D	Grave	FCK	Buena	Sertralina puede aumentar los efectos adversos/tóxicos de los antidepresivos tricíclicos al aumentar su concentración sérica.
Amitriptilina - petidina	2	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Amitriptilina - tiotropio	2	X	Grave	FCD	Poca	Los agentes anticolinérgicos pueden aumentar el efecto anticolinérgico de tiotropio.
Bromazepam - fentanilo	2	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Cetirizina - codeína	2	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Clonazepam - codeína	2	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Clonazepam - fentanilo	2	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Codeína - escopolamina butilbromuro	2	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Escitalopram - metamizol	2	D	Grave	FCD	Poca	Los ISRS pueden aumentar el efecto antiplaquetario de los AINE y éstos pueden disminuir el efecto terapéutico de los ISRS.
Escopolamina butilbromuro - fentanilo	2	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.

Fentanilo - haloperidol	2	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Fentanilo - lormetazepam	2	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Fentanilo - mirtazapina	2	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Fentanilo - tramadol	2	D	Grave	FCD	Poca	Los opioides serotoninérgicos pueden aumentar el efecto depresor y serotoninérgico sobre el SNC de tramadol, pudiendo desencadenar síndrome serotoninérgico.
Flurazepam - morfina	2	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Insulina glargina - vildagliptina	2	D	Grave	FCD	Poca	Los inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV pueden aumentar el efecto hipoglucémico de las insulinas.
Insulina glulisina - vildagliptina	2	D	Grave	FCD	Poca	Los inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV pueden aumentar el efecto hipoglucémico de las insulinas.
Levetiracetam - morfina	2	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Metamizol - sertralina	2	D	Grave	FCD	Poca	Los ISRS pueden aumentar el efecto antiplaquetario de los AINE y éstos pueden disminuir el efecto terapéutico de los ISRS.
Mirtazapina - petidina	2	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores serotoninérgicos no opioides del SNC pueden aumentar el efecto depresor y serotoninérgico sobre el SNC de los opioides serotoninérgicos, pudiendo desencadenar síndrome serotoninérgico.
Morfina - petidina	2	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Morfina - zolpidem	2	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de zolpidem.
Bemiparina - metamizol	2	D	Moderada	FCD	Poca	Los agentes con propiedades antiplaquetarias (como AINE) pueden aumentar el efecto anticoagulante de los anticoagulantes (como bemiparina).
Lidocaina - posaconazol	2	D	Moderada	FCK	Poca	Los inhibidores del CYP3A4 pueden disminuir el metabolismo de los sustratos del CYP3A4.
Ciclosporina - micofenolato mofetilo	1	D	Moderada	FCK	Buena	Ciclosporina puede disminuir la concentración sérica de micofenolato de mofetilo. Específicamente, ciclosporina puede disminuir las concentraciones de su metabolito: el ácido micofenólico.
Esomeprazol - tacrólimus	1	D	Grave	FCK	Buena	Los inhibidores de la bomba de protones pueden incrementar la concentración sérica de tacrólimus.

Almagato - micofenolato mofetilo	1	D	Moderada	FCK	Buena	Los antiácidos como las sales de magnesio pueden disminuir la absorción de micofenolato y su concentración.
Aluminio hidróxido - micofenolato mofetilo	1	D	Moderada	FCK	Buena	Los antiácidos pueden disminuir la absorción de micofenolato.
Micofenolato mofetilo - potasio bicarbonato	1	D	Moderada	FCK	Buena	Los antiácidos pueden disminuir la absorción de micofenolato.
Tacrólimus - voriconazol	1	D	Moderada	FCK	Buena	Voriconazol puede incrementar las concentraciones séricas de tacrólimus.
Ciclosporina - ketorolaco	1	D	Grave	FCK	Excelente	Los AINE pueden aumentar el efecto nefrotóxico de ciclosporina al aumentar su concentración sérica.
ciclosporina - metamizol	1	D	Grave	FCK	Excelente	Los AINE pueden aumentar el efecto nefrotóxico de ciclosporina al aumentar su concentración sérica.
ciclosporina - posaconazol	1	D	Grave	FCK	Excelente	Los agentes antifúngicos, al ser inhibidores fuertes del CYP3A4, pueden disminuir el metabolismo de ciclosporina y aumentar su concentración.
Foscarnet - tacrólimus	1	X	Grave	FCD	Poca	Foscarnet puede aumentar los efectos nefrotóxicos de tacrólimus.
Metamizol - metotrexato	1	X	Grave	FCD	Poca	Metotrexato puede incrementar los efectos adversos/tóxicos de metamizol. Específicamente, el riesgo de agranulocitosis y pancitopenia puede estar aumentado. Metamizol puede incrementar los efectos adversos/tóxicos de metotrexato.
Lorazepam - olanzapina	1	X	Grave	FCD	Buena	Olanzapina puede aumentar los efectos adversos/tóxicos de las benzodiazepinas.
Aciclovir - foscarnet	1	X	Grave	FCD	Poca	Foscarnet puede aumentar el efecto nefrotóxico de aciclovir.
Amilorida - potasio cloruro iv	1	D	Grave	FCD	Poca	Las sales de potasio pueden aumentar el efecto hiperpotasémico de los diuréticos ahorradores de potasio.
Carbamazepina - ondansetron	1	D	Grave	FCK	Poca	Los inductores del CYP3A4 pueden aumentar el metabolismo de los sustratos del CYP3A4.
Carbamazepina - dexametasona	1	D	Grave	FCK	Poca	Los inductores del CYP3A4 pueden disminuir la concentración sérica de dexametasona.
Caspofungina - dexametasona	1	D	Grave	FCK	Poca	Los inductores del aclaramiento pueden disminuir la concentración sérica de caspofungina.

Dexclorfeniramina - oxicodona	1	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de oxicodona.
Dexclorfeniramina - tapentadol	1	D	Grave	FCD	Poca	Tapentadol puede aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los depresores del SNC.
Levomepromazina - lorazepam	1	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de levomepromazina, y viceversa.
Lorazepam - zolpidem	1	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de zolpidem.
Metoclopramida - olanzapina	1	X	Grave	FCD	Poca	Metoclopramida puede aumentar los efectos adversos/tóxicos de los agentes antipsicóticos.
Metoclopramida - risperidona	1	X	Grave	FCD	Poca	Metoclopramida puede aumentar los efectos adversos/tóxicos de los agentes antipsicóticos.
Metoclopramida - sulpirida	1	X	Grave	FCD	Poca	Metoclopramida puede aumentar los efectos adversos/tóxicos de los agentes antipsicóticos.
Dexametasona - fosaprepitant	1	D	Moderada	FCK	Poca	Fosaprepitant puede incrementar la concentración sérica de corticoides sistémicos. El metabolito activo (aprepitant) es el responsable del efecto.
Dexametasona - magnesio hidróxido	1	D	Moderada	FCD	Poca	Los antiácidos pueden disminuir la biodisponibilidad de los corticoides orales.
Dexclorfeniramina - potasio cloruro oral	1	X	Moderada	FCD	Poca	Los agentes anticolinérgicos pueden aumentar el efecto ulcerogénico del cloruro potásico oral.
Enoxaparina - fluoxetina	1	D	Moderada	FCD	Poca	Los agentes con propiedades antiplaquetarias pueden aumentar el efecto anticoagulante de enoxaparina.
Enoxaparina - paroxetina	1	D	Moderada	FCD	Poca	Los agentes con propiedades antiplaquetarias pueden aumentar el efecto anticoagulante de enoxaparina.
Fluoxetina - metoclopramida	1	D	Moderada	FCD	Poca	Metoclopramida puede aumentar los efectos adversos/tóxicos de los ISRS.
Linezolid - metoclopramida	1	X	Moderada	FCD	Poca	Metoclopramida puede aumentar el efecto hipertensivo de linezolid.
Omeprazol - mesalazina	1	D	Moderada	FCK	Poca	Los inhibidores de la bomba de protones pueden disminuir el efecto terapéutico de mesalazina al incrementar el pH gastrointestinal, que puede causar la liberación prematura de mesalazina.

Ácido acetilsalicílico - metamizol	1	D	Grave	FCD	Buena	Los AINE pueden aumentar los efectos adversos/tóxicos de los salicilatos, incrementando el riesgo de sangrado, así como disminuir el efecto cardioprotector de los salicilatos. Los salicilatos pueden disminuir la concentración sérica de los AINE.
Alprazolam - posaconazol	1	D	Grave	FCK	Buena	Los inhibidores Fuertes del CYP3A4 pueden incrementar las concentraciones séricas de alprazolam.
Ibuprofeno - paroxetina	1	D	Grave	FCD	Buena	Los ISRS pueden aumentar el efecto antiplaquetario de los AINE y éstos pueden disminuir el efecto terapéutico de los ISRS.
Nifedipino - voriconazol	1	D	Grave	mixta	Buena	Los antifúngicos derivados del azol pueden aumentar los efectos adversos/tóxicos de los bloqueadores de canales de calcio, disminuyendo su metabolismo.
Aluminio hidróxido - ácido ascórbico	1	D	Moderada	FCK	Buena	El ácido ascórbico puede incrementar la absorción de hidróxido de aluminio.
Aluminio hidróxido - levofloxacino	1	D	Moderada	FCK	Excelente	Los antiácidos pueden disminuir la absorción de quinolonas (vía oral).
Calcio carbonato - levofloxacino	1	D	Moderada	FCK	Excelente	Los antiácidos pueden disminuir la absorción de quinolonas (vía oral).
Codeína - fluoxetina	1	D	Moderada	FCK	Excelente	Los inhibidores del CYP2D6 pueden disminuir el efecto terapéutico de codeína al impedir su conversión a su metabolito activo (morfina).
Codeína - paroxetina	1	D	Moderada	FCK	Excelente	Los inhibidores del CYP2D6 pueden disminuir el efecto terapéutico de codeína al impedir la conversión de codeína a su metabolito activo (morfina).
Diclofenaco - furosemida	1	D	Moderada	FCD	Excelente	Los AINE pueden disminuir el efecto diurético de los diuréticos del asa y éstos pueden aumentar el efecto nefrotóxico de los AINE.
Alopurinol - enalapril	1	D	Grave	FCD	Poca	Los IECA pueden aumentar el potencial de reacciones alérgicas o de hipersensibilidad a alopurinol.
Alopurinol - lisinopril	1	D	Grave	FCD	Poca	Los IECA pueden aumentar el potencial de reacciones alérgicas o de hipersensibilidad a alopurinol.
Alprazolam - fentanilo	1	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Alprazolam - levomepromazina	1	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de levomepromazina y viceversa.
Alprazolam - tapentadol	1	D	Grave	FCD	Poca	Tapentadol puede aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los depresores del SNC.
Amitriptilina - linezolid	1	D	Grave	FCD	Poca	Linezolid puede aumentar el efecto serotoninérgico de los moduladores de serotonina y antidepresivos tricíclicos, pudiendo desencadenar síndrome serotoninérgico.

Atorvastatina - voriconazol	1	D	Grave	FCK	Poca	Voriconazol puede incrementar las concentraciones séricas de atorvastatina.
Baclofeno - codeína	1	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Baclofeno - morfina	1	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Bromazepam - tramadol	1	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Bromazepam - zolpidem	1	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de zolpidem.
Canagliflozina - furosemida	1	D	Grave	FCD	Poca	Canagliflozina puede aumentar el efecto hipotensor de los diuréticos del asa.
Canagliflozina - insulina glargina	1	D	Grave	FCD	Poca	Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa 2 pueden aumentar el efecto hipoglucémico de las insulinas.
Canagliflozina - insulina glulisina	1	D	Grave	FCD	Poca	Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa 2 pueden aumentar el efecto hipoglucémico de las insulinas.
Ciclobenzaprina - fentanilo	1	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Ciclobenzaprina - morfina	1	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Clonazepam - oxicodona	1	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de oxicodona.
Clonazepam - petidina	1	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Clorpromazina - escitalopram	1	D	Grave	FCD	Poca	Los agentes que prolongan el intervalo QT pueden incrementar el efecto de prolongación del intervalo QT del escitalopram.
Clorpromazina - levomepromazina	1	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de levomepromazina y viceversa.
Clorpromazina - olanzapina	1	D	Grave	FCD	Poca	Los agentes que prolongan el intervalo QT pueden aumentar el efecto de prolongación del intervalo QT de olanzapina.
Codeína - hidroxizina	1	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los analgésicos opioides.

Codeína - lormetazepam	1	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Codeína - olanzapina	1	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Codeína - sulpirida	1	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los analgésicos opioides.
Codeína - tapentadol	1	D	Grave	FCD	Poca	Tapentadol puede aumentar el efecto depresor del SNC de los depresores del SNC.
Diazepam - fentanilo	1	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Dopamina - duloxetina	1	D	Grave	FCD	Poca	Los IRSN pueden aumentar el efecto taquicárdico de los agonistas alfa-beta y aumentar su efecto vasopresor.
Dopamina - linezolid	1	D	Grave	FCD	Poca	Linezolid pueden aumentar el efecto hipertensivo de dopamina.
Doxazosina - silodosina	1	X	Grave	FCD	Poca	Los bloqueantes alfa1 pueden aumentar el efecto antihipertensivo de otros bloqueantes alfa1.
Doxazosina - tamsulosina	1	X	Grave	FCD	Poca	Los bloqueantes alfa1 pueden aumentar el efecto antihipertensivo de otros bloqueantes alfa1.
Ebastina - morfina	1	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Escopolamina butilbromuro - tiotropio	1	X	Grave	FCD	Poca	Los agentes anticolinérgicos pueden aumentar el efecto anticolinérgico de tiotropio.
Escopolamina butilbromuro - tramadol	1	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Fentanilo - levomepromazina	1	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de levomepromazina y viceversa.
Fentanilo - linezolid	1	X	Grave	FCD	Poca	Fentanilo puede aumentar el efecto serotoninérgico de los IMAO y desencadenar síndrome serotoninérgico.
Fentanilo - petidina	1	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.

Fentanilo - quetiapina	1	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Fentanilo - trazodona	1	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Fentanilo - voriconazol	1	D	Grave	FCK	Poca	Los inhibidores del CYP3A4 pueden incrementar las concentraciones séricas de fentanilo.
Flurazepam - levomepromazina	1	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de levomepromazina y viceversa.
Foscarnet - furosemida	1	D	Grave	FCK	Poca	Los diuréticos del asa pueden incrementar las concentraciones séricas de foscarnet.
Gabapentina - petidina	1	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Gabapentina - tramadol	1	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Haloperidol - tramadol	1	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Haloperidol - zolpidem	1	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de zolpidem.
Insulina regular - vildagliptina	1	D	Grave	FCD	Poca	Los inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV pueden aumentar el efecto hipoglucémico de las insulinas.
Ketorolaco - sertralina	1	D	Grave	FCD	Poca	Los ISRS pueden aumentar el efecto antiplaquetario de los AINE y éstos pueden disminuir el efecto terapéutico de los ISRS.
Levomepromazina - haloperidol	1	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de levomepromazina y viceversa.
Levomepromazina - morfina	1	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de levomepromazina y viceversa.
Lormetazepam - morfina	1	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Magnesio hidróxido - raltegravir	1	X	Grave	FCK	Poca	Las sales de magnesio pueden disminuir la concentración sérica de raltegravir.
Magnesio hidróxido - sulpirida	1	D	Grave	FCK	Poca	Los antiácidos pueden disminuir la concentración sérica de sulpirida.

Midazolam - morfina	1	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Morfina - olanzapina	1	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los analgésicos opioides.
Morfina - risperidona	1	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Morfina - sulpirida	1	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Morfina - tramadol	1	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Olanzapina - petidina	1	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los analgésicos opioides.
Oxicodona - pregabalina	1	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de oxicodona.
Oxicodona - tramadol	1	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de oxicodona.
Pregabalina - tramadol	1	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los agonistas opioides.
Risperidona - sulpirida	1	X	Grave	FCD	Poca	Los agentes antipsicóticos pueden aumentar los efectos adversos/tóxicos de sulpirida.
Sulpirida - tramadol	1	D	Grave	FCD	Poca	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor sobre el SNC de los analgésicos opioides.
Aluminio hidróxido - prednisona	1	D	Moderada	FCK	Poca	Los antiácidos pueden disminuir la biodisponibilidad de corticoides (vía oral).
Bemiparina - clopidogrel	1	D	Moderada	FCD	Poca	Los agentes con propiedades antiplaquetarias pueden aumentar el efecto anticoagulante de bemiparina.
Bemiparina - ketorolaco	1	D	Moderada	FCD	Poca	Los agentes con propiedades antiplaquetarias pueden aumentar el efecto anticoagulante de bemiparina.
Bemiparina - sertralina	1	D	Moderada	FCD	Poca	Los agentes con propiedades antiplaquetarias pueden aumentar el efecto anticoagulante de bemiparina.
Calcio carbonato - prednisona	1	D	Moderada	FCK	Poca	Los antiácidos pueden disminuir la biodisponibilidad de los corticoides orales.

Clonazepam - posaconazol	1	D	Moderada	FCK	Poca	Los inhibidores Fuertes del CYP3A4 pueden disminuir el metabolismo de sustratos del CYP3A4.
Diazepam - posaconazol	1	D	Moderada	FCK	Poca	Los inhibidores del CYP3A4, como posaconazol, pueden disminuir el metabolismo de los sustratos del CYP3A4, como diazepam.
Diazepam - voriconazol	1	D	Moderada	FCK	Poca	Los inhibidores del CYP3A4 pueden disminuir el metabolismo de los sustratos del CYP3A4.
Fluoxetina - mirtazapina	1	D	Moderada	FCK	Poca	Los inhibidores del CYP2D6 pueden disminuir el metabolismo de los sustratos del CYP2D6.
Fosaprepitant - metilprednisolona	1	D	Moderada	FCK	Poca	Fosaprepitant puede incrementar la concentración sérica de corticoides. Su metabolito active (aprepitant) es el responsable de este efecto.
Fosaprepitant - posaconazol	1	D	Moderada	FCK	Poca	Los inhibidores del CYP3A4 pueden disminuir el metabolismo de los sustratos del CYP3A4.
Irbesartan - lisinopril	1	D	Moderada	FCK	Poca	Los ARA-II pueden aumentar los efectos adversos/tóxicos de los IECA, aumentando la concentración sérica de éstos.
Levotiroxina - magnesio hidróxido	1	D	Moderada	FCK	Poca	Las sales de magnesio pueden disminuir la concentración sérica de levotiroxina.
Levotiroxina - poliestirensulfonato cálcico	1	D	Moderada	FCK	Poca	Poliestirensulfonato cálcico puede disminuir la concentración plasmática de levotiroxina.
Mesalazina - ranitidina	1	D	Moderada	FCK	Poca	Los antagonistas del receptor de histamina H2 pueden disminuir el efecto de mesalazina. Incrementan el pH gastrointestinal pudiendo causar la liberación prematura de mesalazina.
Mirtazapina - posaconazol	1	D	Moderada	FCK	Poca	Los inhibidores del CYP3A4 pueden disminuir el metabolismo de los sustratos del CYP3A4.
Potasio bicarbonato oral - prednisona	1	D	Moderada	FCK	Poca	Los antiácidos pueden disminuir la biodisponibilidad de los corticoides orales.
Potasio cloruro oral - solifenacina	1	X	Moderada	FCD	Poca	Los agentes anticolinérgicos pueden aumentar el efecto ulcerogénico del cloruro potásico oral.