



UNIVERSIDAD DE MURCIA
ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO
TESIS DOCTORAL

Estudio observacional retrospectivo sobre interacciones farmacológicas en pacientes en fase de acondicionamiento de trasplante de progenitores hematopoyéticos

D.^a Agustina Ruiz Gómez

2024



UNIVERSIDAD DE MURCIA
ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO
TESIS DOCTORAL

Estudio observacional retrospectivo sobre interacciones farmacológicas en pacientes en fase de acondicionamiento de trasplante de progenitores hematopoyéticos

Autor: D.^a Agustina Ruiz Gómez

Directores: D.^a María Santísimo Sacramento Díaz Carrasco

D. Alberto Espuny Miró



**DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD
DE LA TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR**

Aprobado por la Comisión General de Doctorado el 19-10-2022

D./Dña. Agustina Ruiz Gómez

doctorando del Programa de Doctorado en

Integración y Modulación de Señales en Biomedicina

de la Escuela Internacional de Doctorado de la Universidad Murcia, como autor/a de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor y titulada:

Estudio observacional retrospectivo sobre interacciones farmacológicas en pacientes en fase de acondicionamiento de trasplante de progenitores hematopoyéticos.

y dirigida por,

D./Dña. María Santísimo Sacramento Díaz Carrasco

D./Dña. Alberto Espuny Miró

DECLARO QUE:

La tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la Ley de Propiedad Intelectual (R.D. legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Si la tesis hubiera sido autorizada como tesis por compendio de publicaciones o incluyese 1 o 2 publicaciones (como prevé el artículo 29.8 del reglamento), declarar que cuenta con:

- *La aceptación por escrito de los coautores de las publicaciones de que el doctorando las presente como parte de la tesis.*
- *En su caso, la renuncia por escrito de los coautores no doctores de dichos trabajos a presentarlos como parte de otras tesis doctorales en la Universidad de Murcia o en cualquier otra universidad.*

Del mismo modo, asumo ante la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad del contenido de la tesis presentada, en caso de plagio, de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente.

En Murcia, a 19 de enero de 2023

Fdo.: Agustina Ruiz Gómez

Esta DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD debe ser insertada en la primera página de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor.

| Información básica sobre protección de sus datos personales aportados | |
|---|--|
| Responsable: | Universidad de Murcia. Avenida teniente Flomesta, 5. Edificio de la Convalecencia. 30003; Murcia. Delegado de Protección de Datos: dpd@um.es |
| Legitimación: | La Universidad de Murcia se encuentra legitimada para el tratamiento de sus datos por ser necesario para el cumplimiento de una obligación legal aplicable al responsable del tratamiento. art. 6.1.c) del Reglamento General de Protección de Datos |
| Finalidad: | Gestionar su declaración de autoría y originalidad |
| Destinatarios: | No se prevén comunicaciones de datos |
| Derechos: | Los interesados pueden ejercer sus derechos de acceso, rectificación, cancelación, oposición, limitación del tratamiento, olvido y portabilidad a través del procedimiento establecido a tal efecto en el Registro Electrónico o mediante la presentación de la correspondiente solicitud en las Oficinas de Asistencia en Materia de Registro de la Universidad de Murcia |

**ESTUDIO OBSERVACIONAL RETROSPECTIVO
SOBRE INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS EN
PACIENTES EN FASE DE ACONDICIONAMIENTO
DE TRASPLANTE DE PROGENITORES
HEMATOPOYÉTICOS**

Memoria presentada por Agustina Ruiz Gómez para optar al grado
de Doctora en Farmacia

Fdo.: Agustina Ruiz Gómez

VºBº

La directora

VºBº

El director

María Santísimo Sacramento
Díaz Carrasco

Alberto Espuny Miró



D^a. María Santísimo Sacramento Díaz Carrasco, Jefa de Sección del Servicio de Farmacia del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia, AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada "Estudio observacional retrospectivo sobre interacciones farmacológicas en pacientes en fase de acondicionamiento de trasplante de progenitores hematopoyéticos", realizada por D^a. Agustina Ruiz Gómez, bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 01 de diciembre de 2023

Fdo.: María Santísimo Sacramento Díaz Carrasco



D. Alberto Espuny Miró, Jefe del Servicio de Farmacia del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia y profesor asociado del Departamento de Farmacología de la Universidad de Murcia, AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada "Estudio observacional retrospectivo sobre interacciones farmacológicas en pacientes en fase de acondicionamiento de trasplante de progenitores hematopoyéticos", realizada por D^a. Agustina Ruiz Gómez, bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 01 de diciembre de 2023

Fdo.: Alberto Espuny Miró

A mi familia

AGRADECIMIENTOS

Quisiera manifestar mi profundo agradecimiento a todas aquellas personas que, en mayor o menor medida, han contribuido a lo largo de estos años al desarrollo de esta Tesis Doctoral.

A mis directores, M.^a Sacra y Alberto, por darme la oportunidad de llevar a cabo este proyecto de vuestra mano. Gracias por la confianza, el apoyo y la paciencia inagotables durante todo el proceso. La pasión por vuestro trabajo y conocimiento me ha permitido enriquecer mi desarrollo personal, académico y profesional. Ha sido un privilegio poder aprender de vosotros.

A María, mi co-R y amiga, por estar siempre a pesar de la distancia. No pude tener más suerte el día que decidiste venir a Murcia a hacer tu residencia. Gracias por tu motivación incansable, por enseñarme a valorar lo importante y no dejarme nunca atrás.

Al Servicio de Farmacia del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, donde pude formarme como especialista y desarrollar este trabajo y, sobre todo, por darme a los mejores compañeros y amigos.

A mis amigos, por soportarme y animarme cuando todo me parecía un mundo. Con mención especial a Alejandro, que además fue un gran apoyo con la estadística de este estudio.

A mi familia, mis padres, mis hermanas y mi abuela, por preocuparos siempre tanto por mí y hacerme fácil el camino, por vuestra comprensión y por intentar llevar todo este proceso con humor. Os quiero mucho.

A Gonzalo, por esperar pacientemente, por escuchar, comprender y apoyarme siempre que lo he necesitado. Gracias por darme paz y seguir viendo lo mejor de mí cuando yo no soy capaz de hacerlo. Te quiero.

Índice

| | |
|---|----|
| Índice de Tablas | 23 |
| Índice de Figuras | 25 |
| Abreviaturas | 26 |
| Comunicaciones a congresos | 29 |
| 1. INTRODUCCIÓN | 31 |
| 1.1. Justificación del estudio. | 35 |
| 1.2. Hipótesis..... | 35 |
| 1.3. Objetivos. | 35 |
| 2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA | 37 |
| 2.1. Trasplante de progenitores hematopoyéticos | 39 |
| 2.1.1. Epidemiología del trasplante de progenitores hematopoyéticos | 40 |
| 2.1.2. Tipos de trasplante de progenitores hematopoyéticos..... | 41 |
| 2.1.2.1. Sistema HLA | 41 |
| 2.1.3. Fuentes de progenitores hematopoyéticos..... | 43 |
| 2.1.4. Acondicionamiento | 44 |
| 2.1.4.1. Objetivos. | 44 |
| 2.1.4.2. Clasificación..... | 44 |
| 2.1.5. Toxicidad y complicaciones del TPH. | 46 |
| 2.2. Interacciones farmacológicas | 48 |
| 2.2.1. Definición..... | 49 |
| 2.2.2. Mecanismo de las interacciones farmacológicas..... | 50 |
| 2.2.2.1. Interacciones farmacocinéticas..... | 50 |
| 2.2.2.1.1. Liberación y absorción. | 50 |
| 2.2.2.1.2. Distribución..... | 54 |
| 2.2.2.1.3. Eliminación. | 55 |
| 2.2.2.2. Interacciones farmacodinámicas. | 58 |
| 2.2.3. Probabilidad. | 59 |
| 2.2.4. Relevancia clínica. | 63 |

| | | |
|----------|---|-----|
| 2.2.5. | Fuentes de información sobre interacciones farmacológicas. | 64 |
| 2.3. | Estudios sobre IF en fármacos utilizados habitualmente en el TPH. | 67 |
| 2.3.1. | Epidemiología de las IF en pacientes que reciben un TPH. | 67 |
| 2.3.2. | Estudios sobre IF relacionadas con fármacos empleados durante el TPH. | 67 |
| 3. | METODOLOGÍA | 75 |
| 3.1. | Diseño del estudio. | 77 |
| 3.2. | Población y ámbito de estudio. | 77 |
| 3.3. | Periodo de estudio. | 77 |
| 3.4. | Variables. | 77 |
| 3.5. | Fuentes de datos. | 79 |
| 3.6. | Análisis estadístico. | 80 |
| 3.7. | Aspectos éticos/protección de datos. | 85 |
| 4. | RESULTADOS | 87 |
| 4.1. | Análisis descriptivo de las características de los pacientes sometidos a TPH. | 89 |
| 4.2. | Análisis descriptivo de las características de los TPH llevados a cabo. | 94 |
| 4.3. | Análisis descriptivo de los fármacos prescritos durante la fase de acondicionamiento de TPH. | 101 |
| 4.4. | Análisis epidemiológico de las interacciones farmacológicas detectadas durante la fase de acondicionamiento de TPH. | 104 |
| 4.4.1. | Prevalencia de las interacciones farmacológicas potenciales de riesgo alto. | 104 |
| 4.4.1.1. | Base de datos Lexicomp® | 104 |
| 4.4.1.2. | Base de datos Micromedex® | 105 |
| 4.4.2. | Prevalencia de las interacciones farmacológicas detectadas con cada una de las bases de datos utilizadas en función del nivel de riesgo. | 105 |
| 4.4.2.1. | Base de datos Lexicomp® | 105 |
| 4.4.2.2. | Base de datos Micromedex® | 105 |
| 4.5. | Frecuencia y análisis descriptivo de las interacciones farmacológicas detectadas durante la fase de acondicionamiento de TPH. | 106 |
| 4.5.1. | Base de datos Lexicomp® | 106 |
| 4.5.2. | Base de datos Micromedex® | 110 |

| | | |
|----------|---|-----|
| 4.5.3. | Concordancia entre las IF comunes en ambas bases de datos..... | 115 |
| 4.6. | Análisis estadístico de los factores de riesgo asociados a las interacciones farmacológicas detectadas. Estadística inferencial. | 116 |
| 4.6.1. | Análisis univariante de las variables dependientes categóricas. | 116 |
| 4.6.1.1. | Variable dependiente: presencia/ausencia de IF totales en Lexicomp®. ... | 117 |
| 4.6.1.2. | Variable dependiente: presencia/ausencia de IF totales en Micromedex®. | 118 |
| 4.6.2. | Análisis multivariante de las variables dependientes categóricas. | 119 |
| 4.6.2.1. | Variable dependiente: presencia/ausencia de IF totales en Lexicomp®. ... | 119 |
| 4.6.3. | Análisis univariante de las variables dependientes numéricas. | 120 |
| 4.6.3.1. | Variable dependiente: número de IF totales en Lexicomp®. | 120 |
| 4.6.3.2. | Variable dependiente: número de IF totales en Micromedex®. | 123 |
| 4.6.4. | Análisis multivariante de las variables dependientes numéricas. | 125 |
| 4.6.4.1. | Variable dependiente: número de IF totales en Lexicomp®. | 126 |
| 4.6.4.2. | Variable dependiente: número de IF totales en Micromedex®. | 128 |
| 5. | DISCUSIÓN | 131 |
| 5.1. | Características de la población y del ámbito clínico del estudio. | 133 |
| 5.2. | Esquemas de acondicionamiento empleados. | 136 |
| 5.3. | Bases de datos de IF utilizadas. | 137 |
| 5.4. | Prevalencia de las interacciones farmacológicas detectadas. | 138 |
| 5.5. | Fármacos prescritos e implicación en las interacciones farmacológicas detectadas. | 139 |
| 5.6. | Características de las IF detectadas: nivel de riesgo, evidencia y mecanismo. | 141 |
| 5.7. | Comparación entre las interacciones farmacológicas detectadas por las bases de datos utilizadas. | 143 |
| 5.7.1. | Interacciones farmacológicas detectadas en ambas bases de datos. Similitudes y discrepancias encontradas. | 143 |
| 5.7.2. | Interacciones farmacológicas detectadas únicamente en una de las bases de datos. | 145 |
| 5.7.3. | Interacciones farmacológicas detectadas con mayor frecuencia en la literatura. | 147 |
| 5.8. | Descripción, análisis y propuesta de alternativas de las interacciones farmacológicas de riesgo elevado más frecuentes. | 148 |
| 5.8.1. | Potenciación del efecto depresor del sistema nervioso central. | 148 |

| | | |
|--------|---|-----|
| 5.8.2. | Prolongación del intervalo QT..... | 152 |
| 5.8.3. | Síndrome serotoninérgico..... | 157 |
| 5.8.4. | Potenciación de los efectos tóxicos de los agentes neurolépticos (reacciones extrapiramidales y síndrome neuroléptico maligno)..... | 159 |
| 5.8.5. | Interacciones en las que estuvieron implicados los antineoplásicos..... | 161 |
| 5.8.6. | Aumento del riesgo de hemorragia..... | 163 |
| 5.8.7. | Duración de las IF más frecuentemente detectadas..... | 166 |
| 5.9. | Factores de riesgo asociados a las interacciones farmacológicas detectadas..... | 166 |
| 5.10. | Fortalezas y limitaciones del estudio..... | 169 |
| 6. | CONCLUSIONES..... | 171 |
| 7. | RESUMEN..... | 175 |
| 8. | ABSTRACT..... | 181 |
| | BIBLIOGRAFÍA..... | 187 |
| | ANEXOS..... | 209 |
| | ANEXO 1. Esquemas de tratamiento recibidos por los pacientes, en la línea o líneas previas al trasplante de progenitores hematopoyéticos..... | 211 |
| | ANEXO 2. Fármacos para el tratamiento sintomático o de las comorbilidades prescritos durante la fase de acondicionamiento..... | 223 |
| | ANEXO 3. Total de interacciones farmacológicas de riesgo D y X detectadas con la base de datos Lexicomp®..... | 227 |
| | ANEXO 4. Total de interacciones farmacológicas graves y contraindicadas detectadas con la base de datos Micromedex®..... | 235 |

Índice de Tablas

| | |
|--|-----|
| Tabla 1. Algoritmo de Karch-Lasagna modificado..... | 61 |
| Tabla 2. Algoritmo de Naranjo | 62 |
| Tabla 3. Algoritmo de Horn o Escala de Probabilidades de Interacciones Farmacológicas | 62 |
| Tabla 4. Clasificación de la gravedad de las interacciones farmacológicas..... | 63 |
| Tabla 5. Clasificación de la evidencia de las interacciones farmacológicas | 63 |
| Tabla 6. Clasificación de la relevancia clínica de las interacciones farmacológicas | 64 |
| Tabla 7. Clasificación de la relevancia clínica de las interacciones farmacológicas en función de la gravedad y probabilidad establecidas..... | 64 |
| Tabla 8. Criterios estructurales de evaluación de una base de datos de IF | 65 |
| Tabla 9. Bases de datos de IF que cumplen con los criterios mínimos de calidad..... | 66 |
| Tabla 10. Estudios epidemiológicos sobre interacciones farmacológicas en trasplante de progenitores hematopoyéticos..... | 71 |
| Tabla 11. Estudios sobre interacciones farmacológicas relacionadas con fármacos utilizados en TPH. | 73 |
| Tabla 12. Niveles de riesgo de las IF definidos por Lexicomp®..... | 79 |
| Tabla 13. Niveles de evidencia de las IF definidos por Lexicomp® | 79 |
| Tabla 14. Niveles de severidad de las IF definidos por Micromedex® | 80 |
| Tabla 15. Niveles de evidencia de las IF definidos por Micromedex® | 80 |
| Tabla 16. Pruebas estadísticas..... | 84 |
| Tabla 17. Variables demográficas y antropométricas. | 89 |
| Tabla 18. Valores analíticos del día anterior o más próximo al inicio del acondicionamiento.. | 89 |
| Tabla 19. Variables clínicas de los pacientes. | 90 |
| Tabla 20. Comorbilidades de los pacientes (descripción y número)..... | 91 |
| Tabla 21. Diagnósticos de base de los pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos..... | 92 |
| Tabla 22. Líneas previas de tratamiento recibidas, en función del diagnóstico. | 94 |
| Tabla 23. Características de los trasplantes de progenitores hematopoyéticos realizados..... | 95 |
| Tabla 24. Esquemas de acondicionamiento recibidos por los pacientes según el tipo de trasplante realizado y la enfermedad de base..... | 98 |
| Tabla 25. Esquemas de acondicionamiento empleados previos a la realización de los TPH.... | 101 |
| Tabla 26. Fármacos más prescritos durante la fase de acondicionamiento..... | 102 |
| Tabla 27. Fármacos antineoplásicos e inmunosupresores prescritos durante la fase de acondicionamiento. | 102 |
| Tabla 28. Fármacos de soporte prescritos durante la fase de acondicionamiento..... | 103 |

| | |
|--|-----|
| Tabla 29. Fármacos para el tratamiento sintomático o de las comorbilidades más prescritos durante la fase de acondicionamiento. | 104 |
| Tabla 30. Fármacos más frecuentemente implicados en IF en Lexicomp® | 107 |
| Tabla 31. IF más frecuentes detectadas con la base de datos Lexicomp® | 107 |
| Tabla 32. IF de riesgo X detectadas con la base de datos Lexicomp® | 108 |
| Tabla 33. IF de riesgo D más frecuentes detectadas con la base de datos Lexicomp® | 109 |
| Tabla 34. Duración de las IF más frecuentemente detectadas con Lexicomp® | 110 |
| Tabla 35. Fármacos más frecuentemente implicados en IF en Micromedex® | 111 |
| Tabla 36. IF graves y contraindicadas más frecuentes detectadas con Micromedex® | 112 |
| Tabla 37. IF contraindicadas detectadas con Micromedex® | 113 |
| Tabla 38. IF graves más frecuentes detectadas con Micromedex® | 114 |
| Tabla 39. Duración de las IF más frecuentemente detectadas con Micromedex® | 115 |
| Tabla 40. Análisis entre la variable dependiente cualitativa (presencia/ausencia de IF totales en Lexicomp®) y las variables independientes cualitativas. | 117 |
| Tabla 41. Análisis entre la variable dependiente cualitativa (presencia/ausencia de IF totales en Lexicomp®) y las variables independientes cuantitativas. | 118 |
| Tabla 42. Análisis multivariante entre la variable dependiente cualitativa (presencia/ausencia de IF totales en Lexicomp®) y las variables independientes con $p < 0,05$ | 119 |
| Tabla 43. Análisis entre la variable dependiente cuantitativa (nº IF totales en Lexicomp®) y las variables independientes cualitativas | 121 |
| Tabla 44. Análisis entre la variable dependiente cuantitativa (nº IF en Lexicomp®) y las variables independientes cualitativas politómicas con diferencias significativas entre los grupos. | 122 |
| Tabla 45. Análisis de correlación bivariada entre la variable dependiente cuantitativa (nº IF totales en Lexicomp®) y las variables independientes cuantitativas. | 122 |
| Tabla 46. Análisis entre la variable dependiente cuantitativa (nº IF totales en Micromedex®) y las variables independientes cualitativas. | 123 |
| Tabla 47. Análisis entre la variable dependiente cuantitativa (nº IF Micromedex®) y las variables independientes cualitativas politómicas con diferencias significativas entre los grupos. | 124 |
| Tabla 48. Análisis de correlación bivariada entre la variable dependiente cuantitativa (nº IF totales en Micromedex®) y las variables independientes cuantitativas. | 125 |
| Tabla 49. Análisis multivariante entre la variable dependiente cuantitativa (nº IF totales en Lexicomp®) y las variables independientes con $p < 0,05$ | 126 |
| Tabla 50. Análisis multivariante entre la variable dependiente cuantitativa (nº IF totales en Micromedex®) y las variables independientes con $p < 0,05$ (regresión lineal múltiple). | 128 |

Índice de Figuras

| | |
|--|-----|
| Figura 1. Trasplantes de progenitores hematopoyéticos por tipos en España (2004-2022) | 40 |
| Figura 2. Localización del sistema HLA en el cromosoma 6 | 41 |
| Figura 3. Posibles combinaciones del sistema HLA. | 42 |
| Figura 4. Intensidad de los regímenes de acondicionamiento | 45 |
| Figura 5. Descripción del proceso LADME..... | 51 |
| Figura 6. Metabolismo de fármacos | 56 |
| Figura 7. Pirámide de Haynes. | 65 |
| Figura 8. Número y tipo de trasplantes de progenitores hematopoyéticos llevados a cabo por diagnóstico de base. | 95 |
| Figura 9. Número y tipo de trasplantes de progenitores hematopoyéticos llevados a cabo por diagnósticos agrupados según la clasificación de la OMS adaptada..... | 96 |
| Figura 10. Prevalencia de interacciones farmacológicas total y en función del nivel de riesgo para las bases de datos Lexicomp® y Micromedex® | 105 |
| Figura 11. Proporción de IF comunes respecto al total de parejas de IF detectadas en cada base de datos | 116 |
| Figura 12. Gráfico de dispersión del valor residual tipificado frente al valor pronosticado tipificado (Lexicomp®)..... | 127 |
| Figura 13. Gráfico de dispersión del valor residual tipificado frente al valor pronosticado tipificado (Micromedex®). | 129 |

Abreviaturas

| | |
|------------|--|
| AAS | Ácido acetilsalicílico |
| AEMPS | Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios |
| AINE | Antiinflamatorios no esteroideos |
| ATG | Inmunoglobulina antitimocítica |
| AZCERT | <i>Arizona Center for Education and Research on Therapeutics</i> |
| BCSH | <i>Haemato-oncology subgroup of the British Committee for Standards in Haematology</i> |
| BD | Base de datos |
| BEAM | Carmustina, etopósido, citarabina y melfalán |
| BSBMT | <i>British Society for Blood and Marrow Transplantation</i> |
| COX | Ciclooxigenasa |
| CPH | Células progenitoras hematopoyéticas |
| CYP | Citocromo |
| D2 | Receptores de dopamina centrales tipo 2 |
| DE | Desviación estándar |
| DNE | Donante no emparentado |
| EBMT | <i>European Society for Blood and Marrow Transplantation</i> |
| ECG | Electrocardiograma |
| ECOG | <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> |
| EICR | Enfermedad injerto contra receptor |
| EPIF | Escala de Probabilidades de Interacciones Farmacológicas |
| EPOC | Enfermedad pulmonar obstructiva crónica |
| FA | Fibrilación auricular |
| FACT-JACIE | <i>Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy– Joint Accreditation Committee ISCT-EBMT</i> |
| GI | Gastrointestinal |
| GOT/AST | Aspartato-aminotransferasa |
| GPT/ALT | Alanina-aminotransferasa |
| GST | Glutación S-transferasa |
| HBPM | Heparinas de bajo peso molecular |
| HCT-CI | <i>Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index</i> (índice de Sorrow) |
| HLA | Antígeno leucocitario humano |
| IBP | Inhibidores de la bomba de protones |
| ICT | Irradiación corporal total |
| IF | Interacción farmacológica |
| IMAO | Inhibidor de la monoamino oxidasa |

| | |
|-------|---|
| IMC | Índice de masa corporal |
| IRSN | Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina |
| ISCT | Sociedad Internacional de la Terapia Celular |
| ISRS | Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina |
| IT | Vía intratecal |
| IV | Vía intravenosa |
| KPS | <i>Performance status</i> de acuerdo con el índice de Karnofsky |
| LADME | Liberación, absorción, distribución, metabolismo y excreción |
| LDCGB | Linfoma difuso de células grandes B |
| LH | Linfoma de Hodgkin |
| LNH | Linfoma no Hodgkin |
| MBRP | Muy buena respuesta parcial |
| Mec. | Mecanismo de la interacción farmacológica |
| MO | Médula ósea |
| NK1 | Neurocinina 1 |
| OMS | Organización Mundial de la Salud |
| ONT | Organización Nacional de Trasplantes |
| OR | <i>Odds ratio</i> |
| PD | Farmacodinámico |
| PK | Farmacocinético |
| PS | <i>Performance Status</i> |
| R | Riesgo |
| RAN | Recuento absoluto de neutrófilos |
| RC | Respuesta completa |
| REDMO | Registro Español de Donantes de Médula Ósea |
| RP | Respuesta parcial |
| SC | Superficie corporal |
| SG | Supervivencia global |
| SNC | Sistema nervioso central |
| SOS | Síndrome de obstrucción sinusoidal |
| SP | Sangre periférica |
| TASPE | Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos |
| TIT | Terapia triple intratecal |
| TPH | Trasplante de progenitores hematopoyéticos |
| UGT | Glucuronil transferasa |
| UPP | Unión a proteínas plasmáticas |
| VIH | Virus de la inmunodeficiencia humana |

Comunicaciones a congresos

Los resultados de la presente Tesis Doctoral han sido presentados parcialmente, tanto a nivel nacional como internacional, en las siguientes comunicaciones a congresos:

- Ruiz Gómez, Agustina; Sáez Garrido, María; Cano Molina, José Ángel; Golnabi Dowlatshahi, Farbod; Espuny-Miró, Alberto; Díaz-Carrasco, M^a Sacramento. Drug-drug interactions of pharmacokinetic mechanism during conditioning for hematopoietic stem cells transplantation. XXI International Symposium on Oncology Pharmacy Practice (ISOPP 2023). Marzo 2023.
- Ruiz Gómez, Agustina; Sáez Garrido, María; Golnabi Dowlatshahi, Farbod; Ramírez Roig, María Cristina; Espuny-Miró, Alberto; Díaz-Carrasco, M^a Sacramento. Interacciones potenciales durante la fase de acondicionamiento de trasplante haploidéntico de progenitores hematopoyéticos. 65 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Noviembre 2020.
- Ruiz Gómez, Agustina; Sáez Garrido, María; Tomás Luiz, Aina; Almanchel Rivadeneyra, Miguel; Díaz Ramón, Marta; Díaz-Carrasco, M^a Sacramento. Interacciones potenciales durante la fase de acondicionamiento de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. 64 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Octubre 2019.
- Ruiz Gómez, Agustina; Sáez Garrido, María; Tomás Luiz, Aina; Almanchel Rivadeneyra, Miguel; Espuny-Miró, Alberto; Díaz-Carrasco, M^a Sacramento. Interacciones potenciales durante el acondicionamiento con el esquema BEAM para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. VI Congreso de Oncología Médica, Hematología y Farmacia Oncohematológica. Noviembre 2018.
- Ruiz Gómez, Agustina; Sáez Garrido, María; Tomás Luiz, Aina; Almanchel Rivadeneyra, Miguel; Fernández Ávila Juan José; Díaz-Carrasco, M^a Sacramento. Interacciones potenciales durante la fase de acondicionamiento de trasplante autólogo en pacientes con mieloma múltiple. 63 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Noviembre 2018.

1. INTRODUCCIÓN

El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), constituye actualmente un componente fundamental en multitud de protocolos de tratamiento de hemopatías malignas y enfermedades benignas, ya sean hereditarias o adquiridas. Su desarrollo ha permitido un aumento de la supervivencia en pacientes con un sistema hematopoyético alterado, así como ampliar su uso a pacientes de edad avanzada o con comorbilidades que anteriormente no eran candidatos a trasplante por no tolerar la toxicidad asociada a los regímenes de acondicionamiento (Storb 2019).

Para que un TPH sea viable, es preciso que el receptor y el donante de los progenitores celulares cumplan determinadas características clínicas que los hagan compatibles. Según la fuente utilizada para la obtención de los progenitores hematopoyéticos, el donante o el régimen de acondicionamiento utilizado se pueden encontrar diferentes clasificaciones de TPH. Para optimizar los resultados del trasplante, será necesaria una fase de acondicionamiento previa a la infusión que prepare la médula del receptor, proporcione una inmunosupresión adecuada para prevenir el rechazo del injerto y, en caso de patología maligna, elimine la carga tumoral (Carreras 2019).

Los pacientes que reciben un TPH presentan un alto riesgo de sufrir complicaciones, tanto durante el proceso de acondicionamiento previo al trasplante, como en la fase posterior a la infusión. Para la prevención y el tratamiento precoz de dichas complicaciones se requiere el empleo de una gran cantidad de fármacos, lo que aumenta las posibilidades de aparición de interacciones farmacológicas (IF). Las IF más relevantes son aquellas que pueden suponer algún perjuicio para el paciente. Este es un escenario clave por la morbi-mortalidad asociada al tratamiento, por tanto, el manejo de las IF es especialmente relevante en este contexto para poder identificarlas y, consecuentemente, prevenirlas o solventarlas para evitar los posibles efectos adversos (Pejčić 2019; Rovira 2019).

El conocimiento de las propiedades farmacocinéticas o el perfil de seguridad de un fármaco puede ser de ayuda para predecir y anticiparse a las posibles IF, permitiendo adoptar las precauciones necesarias (Cascorbi 2012). Algunas recomendaciones para manejar las IF son evitar, en la medida de lo posible, el empleo de fármacos que induzcan o inhiban de forma significativa las enzimas metabólicas; priorizar aquellos fármacos que posean diferentes vías de eliminación o que su efecto farmacológico no varíe de forma importante cuando su metabolismo se vea alterado, y monitorizar las concentraciones plasmáticas de aquellos fármacos con índice terapéutico estrecho y susceptibles de ser objeto de una IF (Cozza 2006). Snyder y col. establecen cinco reglas a tener en cuenta para un manejo adecuado de las IF (Snyder 2012):

- La detección y prevención de IF deben formar parte del diagnóstico diferencial.

Introducción

- Conocer las características farmacológicas de un medicamento y la fisiología del paciente proporciona información sobre los factores de riesgo para la aparición de IF y la gravedad del cuadro clínico derivado.
- Los fármacos con un índice terapéutico estrecho son especialmente susceptibles de producir una IF.
- Los desencadenantes de IF farmacocinéticas constituyen un grupo reducido de fármacos.
- La prescripción o interrupción de un fármaco puede provocar cambios en el efecto terapéutico de otro, debido al inicio o al cese de una IF, respectivamente.

La actitud clínica frente a las IF ha de tener en cuenta el beneficio que se pretende obtener, la gravedad y probabilidad de aparición de la IF y, no menos importante, las características fisiológicas del paciente y las particularidades de su entorno. La evidencia clínica disponible aporta herramientas para valorar el riesgo de IF y ayuda a determinar la decisión de asociar los fármacos (Girona Brumós 2013).

La existencia de múltiples bases de datos de IF y numerosas fuentes de información dificulta la valoración de la importancia clínica de cada una de las IF potenciales detectadas, ya que presentan una escasa concordancia entre ellas en cuanto a la información y calidad que ofrecen (Lam 2003; Abarca 2004). Los criterios de calidad mínima que se establecen son: la clasificación según el grado de gravedad, según el nivel de evidencia, las referencias bibliográficas y la descripción del manejo clínico (Rodríguez-Terol 2009).

La bibliografía refleja una prevalencia elevada de IF en los pacientes sometidos a TPH. Los datos sobre el perfil de interacciones son dispares, debido al uso de diferentes bases de datos y diseños de estudio. Esto pone en relieve la necesidad de equiparar criterios que permitan definir estrategias de reducción del riesgo y, en concreto, conocer en profundidad las IF relacionadas con el tratamiento habitual del TPH y aquellos fármacos de introducción reciente en el arsenal terapéutico (Sáez-Garrido 2021).

1.1. Justificación del estudio.

Los estudios de interacciones en este campo son reducidos y, además, presentan diferentes metodologías, por lo que las estrategias para el manejo de los posibles riesgos no están bien definidas. Los regímenes de acondicionamiento de los TPH son complejos e incluyen múltiples fármacos, tanto antineoplásicos e inmunosupresores como tratamiento de soporte, lo que conlleva un riesgo elevado de IF, algunas de las cuales podrían ser evitables y cuya gravedad, incidencia y prevalencia son poco conocidas. Un mejor conocimiento de las interacciones más comúnmente producidas en este entorno ayudaría a mejorar la seguridad del paciente, minimizar las posibles complicaciones y optimizar los resultados del tratamiento.

1.2. Hipótesis.

Los pacientes sometidos a TPH presentan un riesgo elevado de sufrir interacciones farmacológicas durante la fase de acondicionamiento. Estas IF pueden influir en la efectividad y/o toxicidad de los tratamientos. La evaluación sistemática en el entorno concreto de trabajo puede contribuir a su prevención y reducción del riesgo.

1.3. Objetivos.

El objetivo principal del estudio fue determinar la prevalencia de IF potenciales, clínicamente más relevantes, en pacientes hematológicos sometidos a TPH, durante la fase de acondicionamiento, utilizando las bases de datos Micromedex® y Lexicomp®.

Objetivos secundarios:

- Determinar la frecuencia de IF potenciales más relevantes en el entorno estudiado.
- Describir las IF más relevantes (graves y contraindicadas para la BD Micromedex® y D y X para Lexicomp®) detectadas con mayor frecuencia.
- Determinar los factores de riesgo asociados a la presencia de IF en este grupo de pacientes.
- Proponer alternativas farmacológicas o estrategias de reducción del riesgo para reducir la probabilidad de IF.

2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

2.1. Trasplante de progenitores hematopoyéticos

Las células progenitoras hematopoyéticas (CPH) se forman en la médula ósea mediante la hematopoyesis, un proceso fundamental para el adecuado funcionamiento del sistema inmunitario y la producción de componentes sanguíneos. Estas CPH son pluripotenciales y presentan la propiedad de diferenciarse en las múltiples líneas celulares sanguíneas (serie mieloide y linfoide). Además, se caracterizan por la capacidad de autorrenovarse, lo que les permite mantener su número constante o aumentar su producción en respuesta a diversos factores de crecimiento (Wilson 2006; Blank 2008). Debido a estas características, el TPH se considera una opción de tratamiento de primera elección para la reconstitución de la hematopoyesis en la mayoría de neoplasias hematológicas, así como para diversos tumores sólidos o patologías no malignas (Henig 2014).

El TPH consiste en recolectar CPH a partir de sangre periférica u otras fuentes de progenitores, como médula ósea o sangre de cordón umbilical, para infundirlas posteriormente al paciente para reemplazar sus sistemas hematopoyético e inmunitario total o parcialmente (Rifón 2006; Hoffman 2018; Duarte 2019). El TPH constituye un proceso complejo y altamente especializado que debe realizarse en centros especializados, acreditados por un organismo regulador mediante el sistema de acreditación FACT-JACIE, y bajo la supervisión de un equipo multidisciplinar cualificado.

La acreditación JACIE surge de la necesidad de implementar un sistema de gestión de la calidad que permitiera un mejor manejo de los riesgos que se consideran inherentes al tratamiento, mediante la estandarización de los procesos que componen los programas de TPH. La *European Society for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT) y la *International Society for Cell and Gene Therapy* (ISCT) establecieron en 1998 unos estándares de calidad internacionales basados en la evidencia para implantar este sistema de acreditación en los centros. Por tanto, dicho sistema requiere una actualización continua de cada uno de los procedimientos y prácticas que engloba, desde la selección del donante y la fuente de progenitores; el proceso de recolección, procesamiento y conservación, así como de la administración y seguimiento del paciente (Saccardi 2019; FACT-JACIE 2021). Los estándares internacionales establecidos han demostrado una mejora en los resultados y garantizan una mayor calidad en la práctica del TPH (Aljurf 2021).

Determinados estándares del programa clínico de la acreditación JACIE son específicos de la farmacia y el farmacéutico (FACT-JACIE 2021):

- Se establece que el Servicio de Farmacia debe estar disponible las 24 horas del día para cubrir de forma inmediata las posibles complicaciones que puedan derivarse de la terapia celular, incluyendo el síndrome de liberación de citoquinas.

- El farmacéutico debe estar autorizado para ejercer en el programa de TPH, recibir formación continuada y poseer los conocimientos específicos del programa clínico en lo que respecta a atención del paciente onco-hematológico, eventos adversos de la terapia celular, monitorización de fármacos, interacciones farmacológicas y ajuste posológico de fármacos a la situación clínica del paciente.

La EBMT proporciona una guía sobre las indicaciones de TPH y establece la necesidad de un estudio meticuloso para la toma de decisiones sobre la valoración de las comorbilidades, el riesgo de la patología y el procedimiento de TPH, así como de los datos disponibles sobre los resultados en las diferentes opciones de trasplante. Además, deben valorarse aspectos como el aumento de la supervivencia, la calidad de vida o los posibles efectos secundarios a largo plazo (Duarte 2019).

2.1.1. Epidemiología del trasplante de progenitores hematopoyéticos

Según los datos de la Organización Nacional de Trasplantes, en España se realizaron 3.630 TPH durante 2022 (2.259 autólogos y 1.371 alogénicos) de médula ósea, sangre periférica o cordón umbilical. Respecto a 2020, destaca el número de trasplantes alogénicos de donante no emparentado, que ha aumentado un 23%; aunque ha disminuido un 5,4% respecto al año previo (2021).

En la última década el número de TPH llevados a cabo se ha incrementado sustancialmente, aumentando un 35%. La actividad en el trasplante alogénico ha aumentado casi en un 60% desde 2010. En la Figura 1 se muestra el número de TPH realizados, por tipo, en España desde 2004 a 2022 (ONT 2022).

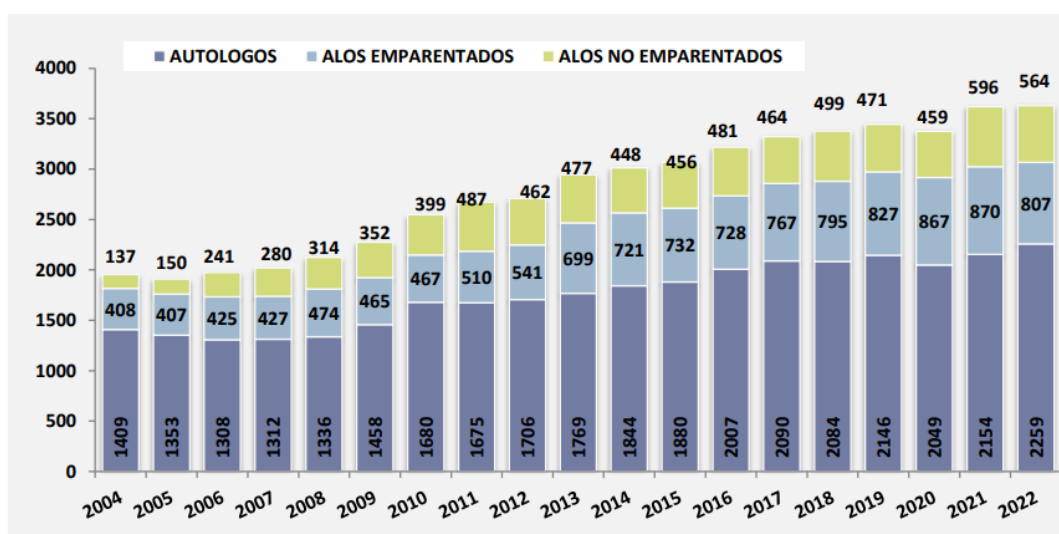


Figura 1. Trasplantes de progenitores hematopoyéticos por tipos en España (2004-2022) (ONT 2022).

2.1.2. Tipos de trasplante de progenitores hematopoyéticos

Según las diferencias inmunológicas entre donante y receptor, se diferencian varios tipos de trasplantes de progenitores hematopoyéticos:

- Trasplante autólogo: aquel en el que el paciente es su propio donante, su propia fuente de progenitores.
- Trasplante singénico: el donante es un hermano gemelo univitelino (idéntico).
- Trasplante alogénico: el donante es distinto al receptor (trasplante de hermano HLA idéntico, haploidéntico o de donante no emparentado).

2.1.2.1. Sistema HLA

El sistema antígeno leucocitario humano (HLA) hace referencia a un conjunto de genes situados en una pequeña región del brazo corto del cromosoma 6 (Figura 2). Estos genes contienen la información necesaria para la codificación de proteínas del sistema inmunitario, como aquellas involucradas en la señalización o reconocimiento celular, por lo que están relacionados con el rechazo de injertos entre individuos no emparentados (Horton 2004; Shiina 2004).

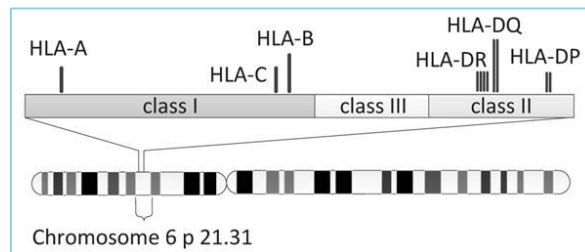


Figura 2. Localización del sistema HLA en el cromosoma 6 (Xie 2010).

Los genes del sistema HLA se heredan en haplotipos únicos del padre y la madre, es decir, combinaciones de genes en bloque. Por tanto, la transmisión de HLA en la descendencia únicamente pueden dar lugar a cuatro combinaciones posibles. La probabilidad de que dos hermanos sean haploidénticos (que compartan un mismo haplotipo del padre o de la madre) es del 50%. Por otra parte, la probabilidad de que compartan ambos haplotipos (hermanos HLA genóticamente idénticos) será de un 25% (Figura 3).

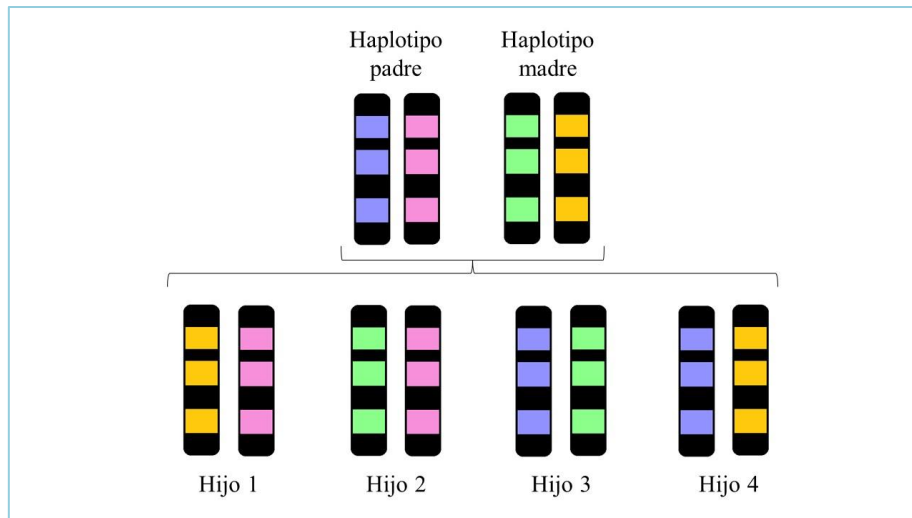


Figura 3. Posibles combinaciones del sistema HLA.

De esta manera, se establecen diferentes subtipos de trasplante alogénico, siendo el trasplante de hermano HLA idéntico la mejor opción para lograr una mayor supervivencia y reducir el riesgo de enfermedad injerto contra receptor (EICR). En caso de no disponer de un donante HLA idéntico familiar o que este no se considere adecuado, por la edad o las comorbilidades que pueda presentar, puede realizarse la búsqueda de un donante no emparentado (DNE) a través del Registro Español de Donantes de Médula Ósea (REDMO). En este caso, el DNE ideal es aquel que presenta 10/10 identidades en los loci A, B, C, DRB1 y DQB1, para poder obtener resultados comparables a los esperados con hermanos HLA idénticos (Ciurea 2011; Petersdorf 2013). Se consideran también DNE aceptables aquellos con identidades 9/10, permitiendo una diferencia en cualquier locus, y 8/10, siempre que al menos una de las diferencias se encuentre en el locus DQB1. Es importante tener en cuenta el impacto de la compatibilidad HLA, ya que una identidad inferior a 8/8 provoca un efecto importante en la supervivencia, empeorándola a medida que aumenta la discordancia entre los principales loci HLA (Kollman 2016; Dehn 2019). En los últimos años se ha incrementado la práctica del trasplante de donante haploidéntico, en el que el donante únicamente comparte con el receptor uno de los haplotipos. Este aumento ha sido posible gracias al uso de ciclofosfamida a dosis elevadas post-trasplante como tratamiento inmunosupresor para reducir el riesgo de EICR, de forma que se reduce el riesgo de recidiva, al mantener el efecto “injerto contra tumor”, y el riesgo de muerte por infecciones secundarias (Luznik 2008; McCurdy 2019).

En el caso de los trasplantes realizados a partir de sangre de cordón umbilical, la tolerancia a la discrepancia en el HLA es mayor y se considera DNE no idéntico aquel con una compatibilidad HLA inferior a 6/6 (Eapen 2014).

Las características de cada paciente y su patología de base son determinantes a la hora de seleccionar el tipo de trasplante a realizar. El trasplante autólogo, en general, se emplea para neoplasias hematológicas (mielomas y linfomas), patologías autoinmunes o determinados tumores sólidos como son los germinales o el neuroblastoma. Por otra parte, en las hemopatías mieloides agudas como leucemias agudas o síndromes mielodisplásicos y, en menor medida, en las leucemias linfoblásticas es más frecuente el trasplante alogénico.

2.1.3. Fuentes de progenitores hematopoyéticos

Dependiendo del HLA del paciente y de su patología de base, que determina la urgencia del trasplante y el riesgo de recidiva, las CPH pueden extraerse de médula ósea (MO), sangre periférica (SP) o cordón umbilical.

Los resultados en supervivencia han sido similares para MO y SP. Sin embargo, el uso de SP como fuente de CPH se ha asociado a una recuperación hematológica más rápida y un menor riesgo de rechazo del injerto (mayor infusión de células T) que cuando se utiliza MO, aunque se ha observado una mayor incidencia y gravedad de EICR crónico y, en menor proporción de EICR agudo, tras el TPH con SP (Bensinger 2001; Anasetti 2012; Couban 2016).

La MO ha sido la fuente de CPH más extensamente utilizada en la práctica del TPH, hasta que en 1994 comenzaron a emplearse los progenitores extraídos de SP movilizada (empleo de factores estimulantes de colonias o plerixafor), quedando relegada a un segundo plano (De Clercq 2019). Actualmente, gran parte de los TPH alogénicos y prácticamente la totalidad de TPH autólogos se llevan a cabo con SP, con administración de factores estimulantes de colonias, gracias a que proporciona una mayor celularidad por leucoaféresis y conlleva una reducción de tiempo y costes (Passweg 2016). No obstante, la obtención de progenitores a partir de MO continúa siendo recomendable en determinadas circunstancias, como pueden ser las afecciones no malignas en las que no es importante el efecto “injerto contra tumor”, para disminuir el riesgo de EICR crónico asociado al uso de SP.

En pacientes sin donante emparentado, la utilización de sangre de cordón umbilical podría suponer una alternativa, ya que requiere un menor grado de compatibilidad HLA y, además, permite un acceso más rápido gracias a la criopreservación celular y presenta una menor tasa de EICR crónico. Sin embargo, presenta como inconvenientes la baja celularidad, que puede provocar un fracaso del implante, y el mayor riesgo de infección debido al retardo en la regeneración inmunitaria y en el injerto. Es por ello que esta fuente de progenitores ha sido desplazada, sobre todo en adultos, por el trasplante haploidéntico a partir de SP (Eapen 2014).

2.1.4. Acondicionamiento

La fase de acondicionamiento es crítica en el TPH y consiste en la administración de regímenes específicos de quimioterapia o combinaciones de quimio y radioterapia antes de la infusión de las CPH del donante (Luznik 2008; Gyurkocza 2014). El tratamiento farmacológico de este régimen es complejo y, a menudo, con un índice terapéutico estrecho, lo que requiere un seguimiento estricto del paciente.

2.1.4.1. Objetivos.

- Erradicar la enfermedad por la cual se realiza el trasplante, reduciendo la carga tumoral.
- Proporcionar una inmunosupresión óptima para que pueda tener lugar el injerto de las células del donante sin que sean rechazadas por el sistema inmune del paciente y para prevenir la EICR.
- Crear espacio en la médula ósea del receptor para facilitar la implantación de los progenitores del donante.

2.1.4.2. Clasificación.

En función de la intensidad del tratamiento, los acondicionamientos se pueden clasificar, de mayor a menor intensidad, como mieloablativos, de intensidad reducida y no mieloablativos. A la hora de seleccionar el tratamiento de acondicionamiento adecuado, deben tenerse en cuenta determinados aspectos como el diagnóstico, el estado de la enfermedad, el trasplante escogido, la edad y comorbilidades del paciente o la disponibilidad de donantes (Gyurkocza 2014). En la Figura 4 se clasifican algunos de los regímenes de acondicionamiento empleados según su intensidad.

- Mieloablativos: los agentes utilizados en los acondicionamientos mieloablativos atacan las células hematopoyéticas de la médula ósea del paciente, provocando citopenias profundas e irreversibles que hacen imprescindible la infusión de progenitores hematopoyéticos para el restablecimiento de la hematopoyesis.
- Intensidad reducida: producen citopenias de duración variable, pudiendo prolongarse en el tiempo con una importante morbi-mortalidad si no se lleva a cabo el soporte con progenitores hematopoyéticos (Sandmaier 2015).
- No mieloablativos: las citopenias producidas por estos regímenes son mínimas, no haciendo obligatorio el soporte con los progenitores hematopoyéticos. Sin embargo, será

necesaria la infusión de CPH para obtener el efecto injerto contra tumor, inmunomediado por las células del donante, para lograr la erradicación tumoral (Childs 2002; Storb 2016).

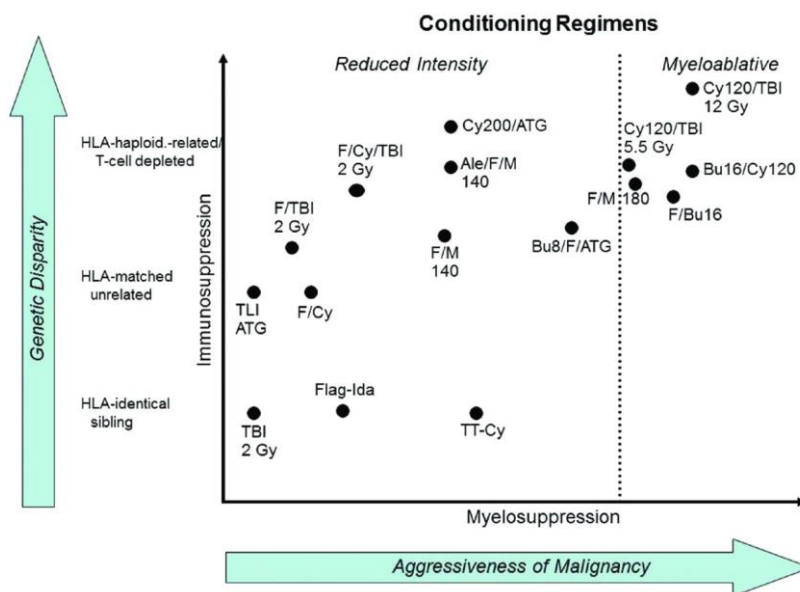


Figura 4. Intensidad de los regímenes de acondicionamiento (Storb 2016).

Desde el comienzo de la práctica del TPH, los regímenes más comúnmente utilizados, llamados convencionales, han sido los mieloablativos, cuyo objetivo es la erradicación tumoral mediante el efecto directo de sus componentes, administrados a dosis altas. Su elevada toxicidad limita la indicación del trasplante alogénico a pacientes jóvenes con un buen estado general. No obstante, con el tiempo se ha constatado que el efecto injerto contra tumor posee una importante eficacia antitumoral, al igual que los regímenes mielosupresores. Este efecto injerto contra tumor depende de la respuesta de las células inmunocompetentes del donante, lo que hace necesaria la supresión del sistema inmunitario del paciente para conseguir que se produzca el injerto hematopoyético. De esta forma se resta importancia a los efectos citotóxicos de los regímenes convencionales, lo que permite la utilización de fármacos con mejores perfiles de seguridad con los que se pueda alcanzar una inmunosupresión adecuada. Este enfoque con acondicionamientos de toxicidad reducida ha permitido ampliar el rango de edad de los pacientes que son candidatos a TPH alogénico, ya que se ha demostrado una reducción del riesgo de mortalidad asociada al trasplante sin pérdida de la eficacia (Champlin 2000; Alyea 2005; Storb 2013).

El acondicionamiento ideal será aquel que maximice el control de la enfermedad mientras se reducen la toxicidad y mortalidad asociadas al tratamiento. En caso de no presentar una enfermedad maligna, no será necesario el efecto antitumoral en el acondicionamiento. Otro aspecto importante será que en el caso de los trasplantes autólogos o singénicos no será necesaria la inmunosupresión.

2.1.5. Toxicidad y complicaciones del TPH.

La elevada morbimortalidad inherente al TPH ligada a la susceptibilidad de los pacientes a desarrollar múltiples complicaciones, especialmente en el trasplante alogénico, hace necesario un seguimiento regular del paciente por un equipo multidisciplinar. Estos controles, a corto y largo plazo, permiten detectar consecuencias indeseadas en el proceso del trasplante, además de resultar clave para proporcionar al paciente la educación sanitaria necesaria para contribuir a su prevención. A continuación, se detallan algunos de los eventos adversos más graves vinculados con el proceso del trasplante.

Mucositis

Consiste en la inflamación de la mucosa del tracto digestivo y, a nivel oral, está relacionado con aparición de úlceras, dolor y dificultad para deglutir y hablar. Esta toxicidad es frecuente en el TPH, especialmente, en los acondicionamientos que incluyen irradiación corporal total, melfalán, etopósido a dosis altas y metotrexato para la profilaxis de la EICR. Se trata de una complicación importante relacionada con el riesgo de infecciones y malnutrición, por lo que requiere un seguimiento estrecho que incluya la prevención, promoción de la higiene y cuidado oral y la valoración de las recomendaciones de las diferentes guías (Guía SEOM 2019; Elad 2020).

El uso profiláctico de la crioterapia puede ser útil en tratamientos con un tiempo de administración breve o con una semivida corta, ya que la vasoconstricción local que se produce restringe el flujo sanguíneo y, por tanto, reduce la exposición al fármaco y el daño en la mucosa oral. La administración oral de hielo o agua con hielo antes, durante y hasta 90 minutos después de la infusión del fármaco, ha demostrado reducir la gravedad de la mucositis, así como los días de estancia hospitalaria o con nutrición parenteral. Las guías de práctica clínica recomiendan el empleo de crioterapia para prevenir la mucositis oral en pacientes sometidos a trasplante autólogo cuando se emplean altas dosis de melfalán durante el acondicionamiento (Elad 2020).

Enfermedad venooclusiva hepática

La enfermedad venooclusiva hepática o síndrome de obstrucción sinusoidal (SOS) es una de las complicaciones con mayor mortalidad del trasplante y suele aparecer en las primeras tres semanas tras la infusión de progenitores. Es consecuencia de la acumulación de metabolitos hepatotóxicos del acondicionamiento, que dañan los hepatocitos y las células endoteliales de la pared sinusoidal, y cursa con ictericia (bilirrubina \geq 2mg/dL), hepatomegalia, ascitis y aumento de peso, pudiendo

derivar en fallo hepático (Mohty 2016). Se recomiendan ciertas pautas para la prevención del SOS (Carreras 2011, 2015; Dignan 2013):

- Evitar utilizar de forma concomitante fármacos hepatotóxicos.
- Si el régimen de acondicionamiento incluye busulfán, se recomienda monitorizar las concentraciones plasmáticas.
- Añadir de forma rutinaria al tratamiento de soporte ácido ursodesoxicólico, ya que reduce la incidencia de SOS y la mortalidad.
- Algunas guías recomiendan el empleo de defibrotide en pacientes con alto riesgo de desarrollar la enfermedad.

En la Unión Europea, sin embargo, el defibrotide tiene indicación solo para el tratamiento del SOS grave a dosis de 25mg/kg/día durante al menos 21 días y hasta que desaparezcan los signos y síntomas de la enfermedad (Richardson 2017; EMA 2018).

Infecciones

Otra complicación importante en la fase post-TPH es el riesgo de sepsis debido a la alteración de la barrera mucocutánea y la presencia de neutropenia profunda (recuento absoluto de neutrófilos inferior a 100/ μ L) y prolongada (más de siete días). Las medidas que pueden ayudar al control de las infecciones incluyen la correcta higiene y desinfección de manos, higiene bucal, cuidado de la piel y vigilancia de los posibles síntomas de infección (Mikulska 2020a).

Las recomendaciones de profilaxis varían dependiendo del tipo de trasplante, intensidad del acondicionamiento empleado, días post-infusión, persistencia de la enfermedad hematológica, duración de la neutropenia, desarrollo de EICR, tratamiento reciente con análogos de purinas, etc. Dependiendo de estos factores deberá seleccionarse el tratamiento profiláctico más adecuado y su duración para la prevención de infecciones por bacterias (bacilos gram-negativos, *Streptococcus spp.* y otros organismos gram-positivos, bacterias encapsuladas, etc.), hongos (*Pneumocystis jirovecii*, *Aspergillus spp.*, *Candida spp.*, etc.) y virus (virus herpes simple, varicela zoster, gripe A y B y citomegalovirus) (Tomblyn 2009; Patterson 2016; Ullmann 2016).

En caso de que el paciente presente fiebre durante el periodo de neutropenia, ha de iniciarse tratamiento antibiótico empírico dentro de la primera hora, tras recoger hemocultivos, y realizar una evaluación individualizada del riesgo, teniendo en cuenta las infecciones previas del paciente (Mikulska 2020b).

Enfermedad de injerto contra receptor

Tiene lugar cuando las células T inmunocompetentes del donante se activan al reconocer como extrañas las células del receptor. Esta respuesta inmune promueve la proliferación de los linfocitos, provocando la destrucción de los tejidos del receptor y la liberación de citoquinas proinflamatorias (Zeiser 2017a, 2017b). La EICR compromete de forma significativa la supervivencia en el trasplante alogénico, siendo el principal factor de riesgo asociado a la disparidad inmunológica entre el donante y el receptor. Algunos factores que también pueden influir en su desarrollo son: mayor intensidad del acondicionamiento, edad avanzada del donante o receptor masculino con donante femenino, entre otros. Se diferencian dos tipos de EICR, aguda y crónica, dependiendo de la clínica, los órganos afectados y el tipo de afectación, sin tener en cuenta el tiempo transcurrido respecto al día de la infusión de progenitores. La forma aguda se define por inflamación con afectación, principalmente, de la piel, tracto gastrointestinal e hígado. En cambio, en la enfermedad crónica, cualquier órgano puede verse afectado por el sistema inmune del donante; se caracteriza por fibrosis y cuadros autoinmunes en distintas localizaciones como piel, boca, tracto digestivo, hígado, pulmón, músculo o hueso (Holler 2020; Wolff 2020).

Las combinaciones de fármacos empleadas para prevenir la aparición de la EICR comprenden, habitualmente, inhibidores de la calcineurina junto con metotrexato después de regímenes de acondicionamiento mieloablativos y ciclosporina asociada a micofenolato de mofetilo tras la administración de regímenes de intensidad reducida. Así mismo, la inmunoglobulina antitimocítica, ha demostrado reducir la incidencia de EICR aguda en trasplantes de donante no emparentado (Michonneau 2020). En las últimas décadas, ha vuelto a cobrar importancia el tratamiento inmunosupresor con ciclofosfamida a dosis de 50 mg/kg/día los días +3 y +4 post-trasplante en combinación con un inhibidor de la calcineurina, gracias a los excelentes resultados obtenidos en el trasplante haploidéntico (Luznik 2008; Fuchs 2017; Chiusolo 2018).

2.2. Interacciones farmacológicas

El problema de las IF ha aumentado, en general, debido al incremento progresivo de la esperanza de vida de la población general, que lleva consigo un aumento de la prevalencia de enfermedades cuya aparición está relacionada con la edad, y a un incremento del arsenal terapéutico, aumentando así el número de fármacos prescritos. Los pacientes con cáncer, es frecuente que sean pacientes polimedicados que reciben, además del tratamiento específico, otros fármacos para tratar comorbilidades y otras afecciones relacionadas con la enfermedad, tales como el dolor o la depresión. Se ha estimado, en población general, un 6% de acontecimientos mortales debidos a IF en pacientes hospitalizados y que el 10% de los ingresos hospitalarios por reacciones adversas

relacionadas con la medicación son debidos a una IF (Kelly 2001; Martín 2002; Sotoca Momblona 2009).

Los pacientes que son sometidos a un TPH son susceptibles de sufrir IF clínicamente relevantes, debido al elevado número de fármacos que precisan, además de para preparar al receptor para la infusión de progenitores, para protegerlo de la toxicidad y los síndromes relacionados con la medicación antineoplásica, y para tratar otras comorbilidades que puedan sufrir. Además, pueden verse alterados los parámetros farmacocinéticos debido a diferentes causas, como una absorción errática debida a mucositis o diarrea; aumento en el volumen de distribución provocado por la presencia de edemas, o alteración del metabolismo por insuficiencias hepáticas o renales (Riechelmann 2016).

Las IF potenciales son difíciles de interpretar y varían dependiendo de las bases de datos utilizadas para su documentación (Fernández de Palencia Espinosa 2016). Es probable que los efectos adversos derivados de estas interacciones pasen desapercibidos, ya que pueden encontrarse enmascarados por la clínica de la propia patología o pueden confundirse con la toxicidad inherente al tratamiento. Las IF pueden alterar las concentraciones séricas de los fármacos implicados en el tratamiento. Un aumento de las concentraciones podría provocar una mayor toxicidad, mientras que unas concentraciones reducidas, pueden dar lugar a reducción de efectividad. Por tanto, es importante tener en cuenta estas posibles interacciones a la hora de monitorizar ciertos fármacos.

2.2.1. Definición

Una IF consiste en la modificación, cualitativa o cuantitativa, del efecto esperado de un fármaco debido a la administración concomitante de otro u otros fármacos. Para que se produzca una IF es necesaria la presencia de un fármaco precipitante que altere la respuesta farmacológica de un fármaco objeto. En determinados casos, los fármacos involucrados pueden ser simultáneamente objetos y precipitantes (de Cos Cossío 2013).

Ocasionalmente, se combinan fármacos para conseguir un efecto farmacológico determinado, que optimice los beneficios clínicos sin provocar un aumento de los efectos secundarios indeseables. No obstante, gran parte de las IF que se producen en la práctica clínica habitual, pueden tener resultados perjudiciales para el paciente, ya sea por disminución del efecto terapéutico del fármaco o fármacos implicados o por un aumento de la toxicidad. Variables como las características del paciente (por ejemplo, el sexo y la edad), de la enfermedad, los polimorfismos genéticos o el efecto de determinados alimentos, pueden influir en la intensidad de las IF. Por

tanto, será necesario evaluar cada IF, teniendo en cuenta su frecuencia e intensidad de efecto, para determinar su relevancia clínica (Girona Brumós 2013).

2.2.2. Mecanismo de las interacciones farmacológicas.

De forma general, las IF pueden producirse por medio de dos mecanismos distintos, clasificándose en interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas. Ambos mecanismos pueden darse de forma simultánea en una misma interacción (Girona Brumós et al. 2014).

2.2.2.1. Interacciones farmacocinéticas.

Una interacción farmacocinética es aquella en la que el fármaco precipitante modifica el efecto del fármaco objeto al alterar alguno de sus procesos farmacocinéticos, como son la liberación, absorción, distribución, metabolismo y excreción (LADME) (Figura 5). De esta forma, se modifica la concentración del fármaco en su lugar de acción, condicionando su efecto terapéutico y la aparición de efectos adversos. Los límites establecidos de concentraciones plasmáticas (margen terapéutico) determinan el intervalo en el que los fármacos se consideran seguros. Por tanto, los fármacos susceptibles de ser objeto de interacciones graves son aquellos con un margen terapéutico estrecho, produciendo toxicidad a consecuencia de la interacción, o que experimentan cambios notables en el efecto con pequeñas modificaciones en la dosificación. Por otra parte, son fármacos potencialmente precipitantes de IF los que producen alteraciones en el metabolismo de otros fármacos al inducirlo o inhibirlo, como ciertos antiepilépticos y antifúngicos, respectivamente; en la función y aclaramiento renal de otros fármacos, como los aminoglucósidos, o los que presentan gran afinidad a proteínas plasmáticas, desplazando a otros fármacos de sus sitios de unión (Flórez 2013).

2.2.2.1.1. Liberación y absorción.

Los fármacos administrados por vía oral deben liberarse de la forma farmacéutica sólida y disolverse adecuadamente en la luz gastrointestinal (GI) para poder atravesar posteriormente la mucosa GI y alcanzar el lugar de acción. La biodisponibilidad de un fármaco puede verse afectada por las interacciones farmacocinéticas que alteran la velocidad de absorción o la cantidad de fármaco que supera la barrera GI y llega al torrente sanguíneo. Estas interacciones pueden deberse a cambios en la motilidad o en el pH, interacción con ciertos alimentos, formación de complejos insolubles no absorbibles y alteraciones en el mecanismo de transporte mediante la glicoproteína P o en el metabolismo a nivel intestinal (Flórez 2013; Girona Brumós 2013; Vertzoni 2019).

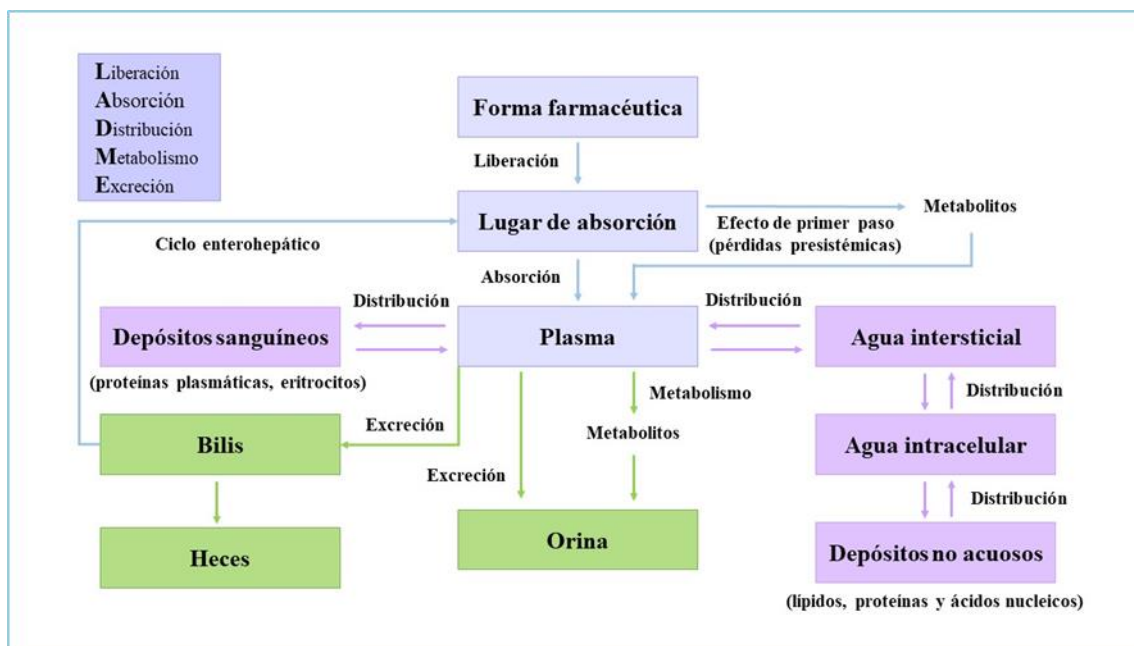


Figura 5. Descripción del proceso LADME.

Alteración de la motilidad gastrointestinal

La motilidad del aparato digestivo puede alterarse por diferentes procesos fisiopatológicos, como la situación clínica del paciente, el estreñimiento crónico o trastornos intestinales mecánicos. No obstante, también puede verse afectada por la acción de diversos fármacos, como son los procinéticos o los laxantes, cuyo efecto terapéutico busca estimular la motilidad GI para facilitar el vaciamiento del tubo digestivo, o los antidiarreicos, que disminuyen el peristaltismo y aumentan el tiempo de tránsito en el intestino.

En determinados casos, pueden ser los efectos secundarios de un fármaco los que provoquen la alteración en la motilidad GI. Este efecto será fácil de prever en determinados grupos de fármacos cuando el efecto adverso sea comúnmente conocido, como es el caso de los opiáceos, que precisarán tratamiento y medidas profilácticas para reducir el estreñimiento secundario a la disminución de las contracciones propulsivas del músculo liso del tracto gastrointestinal (Ficha Técnica, Actiq®). Otros fármacos también pueden enlentecer el tránsito GI debido a su efecto anticolinérgico, como los antidepresivos tricíclicos, la atropina o ciertos antihistamínicos (Ficha Técnica, Atropina B. Braun®; Ficha Técnica, Tryptizol®).

Estos cambios en la motilidad provocan modificaciones en la velocidad de vaciado y en el tiempo de absorción GI, por tanto, pueden afectar al proceso de absorción de aquellos fármacos que son administrados por vía oral.

Modificaciones en el pH gastrointestinal

La luz del estómago presenta un pH ácido que reduce la carga bacteriana y otros elementos que pueden resultar dañinos. Además, este ambiente ácido contribuye a transformar el contenido gástrico a formas más degradadas en un primer paso del proceso de digestión. Posteriormente, el pH se eleva por la secreción de enzimas pancreáticas alcalinas (lipasa y proteasas) a la altura del duodeno, permitiendo una digestión eficiente del contenido gástrico.

Por tanto, para que un fármaco que se administra vía oral pueda ser absorbido, debe superar las diferencias de pH a lo largo del tubo digestivo y la secreción de numerosas enzimas digestivas cuya principal función es la degradación del contenido GI. Aquellos fármacos, como la insulina, que sean susceptibles a dicha degradación por su naturaleza peptídica, no podrán administrarse por vía oral y deberán plantearse vías alternativas de administración. El proceso de absorción requiere, finalmente, el transporte desde la luz GI al torrente sanguíneo a través de las membranas celulares epiteliales del tubo digestivo (Le 2020).

En general, los fármacos son bases y ácidos orgánicos débiles que se ionizan parcialmente en un entorno acuoso. Cuando el pH favorezca la forma no ionizada del fármaco, se facilitará el paso a través de la membrana celular, ya que esta forma es la más liposoluble y difunde con mayor facilidad. En cambio, la forma ionizada dificulta la absorción, ya que es más hidrofílica y presenta mayor resistencia eléctrica.

La cantidad de fármaco no ionizado estará determinada por la constante de disociación ácida (pKa) del fármaco y el pH intraluminal. El pKa de un fármaco es el pH en el que ambas formas (ionizada y no ionizada) se encuentran presentes en la misma proporción. Un ácido débil se encontrará en la forma no ionizada cuando el pH del medio sea inferior al pKa. En el caso de las bases débiles, la cantidad de fármaco no ionizado será mayor cuando el pH sea superior al pKa. De este modo, la alteración del pH en la luz GI puede afectar a la velocidad de absorción de un fármaco, así como a las concentraciones plasmáticas que se alcancen. (Parrott 2010; Sjögren 2013; Lin 2017; Vertzoni 2019).

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP), como el omeprazol, provocan la disminución de la acidez intragástrica, pudiendo aumentar o disminuir la difusión a través de las membranas de principios activos con una absorción dependiente del pH gástrico. Son conocidas las interacciones con atazanavir, itraconazol o sales de hierro administradas por vía oral, en las que la alteración en el pH gástrico dificulta la absorción de estos fármacos y, por tanto, dificulta la obtención de concentraciones plasmáticas eficaces (Nota informativa, Reyataz[®] 2004; Ficha Técnica, Itraconazol Cinfa[®]; Ficha Técnica, Omeprazol Cinfa[®]).

Formación de complejos insolubles/no absorbibles

Determinadas sustancias pueden dificultar la absorción de algunos fármacos mediante la formación de compuestos insolubles. Las resinas de intercambio iónico, como la colestiramina, actúan formando complejos iónicos no absorbibles con los ácidos biliares. Estas resinas también pueden unirse a los metabolitos activos de muchos fármacos en el tracto gastrointestinal, reduciendo su circulación enterohepática al impedir su absorción, lo que repercute en las concentraciones séricas alcanzadas y la consecuente disminución del efecto terapéutico esperado (Ficha Técnica, Resincolestiramina®). De esta manera, puede verse afectada la acción de fármacos como los antidepresivos tricíclicos o el micofenolato (Bullingham 1998). Otro mecanismo de formación de complejos insolubles es la quelación de los fármacos con iones metálicos divalentes, como son el hierro (Fe^{2+}), los antiácidos (NaHCO_3), suplementos minerales (Mg^{2+}) o los lácteos (Ca^{2+}) (Lomaestro 1991). Los fármacos implicados son, por ejemplo, las quinolonas o los corticoides orales. La recomendación general para evitar o minimizar este tipo de interacción es separar la administración de las sustancias implicadas al menos dos horas.

Toxicidad gastrointestinal

Las lesiones sobre la mucosa gástrica o duodenal también pueden provocar alteraciones en el proceso de absorción de fármacos. Ciertos antineoplásicos pueden causar mucositis al producir toxicidad sobre las células de la capa basal del epitelio de las mucosas y, en consecuencia, inflamación a lo largo del tracto digestivo (Guía SEOM 2019). Es necesario tener en cuenta este efecto adverso para aplicar medidas profilácticas y, a nivel de interacción entre fármacos, cobra mayor relevancia con el uso de medicamentos de estrecho margen terapéutico o aquellos en los que sea necesario alcanzar concentraciones pico para lograr el efecto deseado (por ejemplo, digoxina, ácido valproico y fluoroquinolonas).

Alteraciones en el mecanismo de transporte mediante la glicoproteína P o en el metabolismo a nivel intestinal

La glicoproteína P es una proteína transmembrana que se encuentra situada en las membranas de las células, principalmente, a nivel intestinal, aunque también puede encontrarse en otras localizaciones como la barrera hematoencefálica. Esta proteína se encarga de expulsar fármacos y metabolitos ya absorbidos a la luz intestinal, limitando así la absorción y el paso de estas sustancias al torrente sanguíneo. Esta función de bombeo puede verse alterada por la acción de

ciertos fármacos, induciendo o inhibiendo su actividad y afectando a la biodisponibilidad de otras sustancias (Baxter 2009).

2.2.2.1.2. Distribución.

Cuando el fármaco absorbido alcanza el torrente sanguíneo, este debe distribuirse por los distintos tejidos del organismo en forma libre, unida a proteínas plasmáticas (UPP) o a células sanguíneas. Entre las proteínas plasmáticas que pueden fijar fármacos de forma reversible a sus lugares de unión, se encuentran la albúmina, las lipoproteínas y la alfa-glicoproteína. La albúmina es la proteína predominante y pueden fijarse a ella tanto fármacos de carácter ácido (predominantemente en los sitios I y II), como de naturaleza básica débil. Estos últimos también pueden unirse a la alfa-glicoproteína. Además, las moléculas no ionizables y bases débiles liposolubles tienden a unirse a lipoproteínas (Armijo Simón 2013).

El nivel de penetración de un fármaco en tejidos depende, entre otros factores, del grado de unión a proteínas plasmáticas; únicamente es activo el fármaco libre, ya que de esta manera es capaz de perfundir a otros tejidos, atravesar barreras celulares, unirse a receptores y enzimas celulares y, así, acceder al lugar de acción. La concentración de fármaco activo que ejerce el efecto farmacológico en los tejidos u órganos y, por tanto, su eficacia, viene determinada por la concentración plasmática de fármaco libre (Le 2020).

Conocer cómo se distribuye un fármaco en el organismo es importante a la hora de seleccionar el tratamiento adecuado para una patología localizada en un área concreta (por ejemplo, tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central) o para la valoración del riesgo en la administración de fármacos durante el embarazo o la lactancia (paso a través de la barrera placentaria y excreción en la leche materna, respectivamente).

Las modificaciones en la unión a proteínas plasmáticas pueden ocasionar alteraciones en la distribución de los fármacos. Dichas modificaciones pueden estar determinadas por factores como la competencia entre fármacos por el sitio de unión a una misma proteína, los cambios en la concentración o las alteraciones cualitativas de las proteínas plasmáticas. No obstante, estos cambios solo serán notables cuando el fármaco desplazado posea una alta afinidad a proteínas plasmáticas, con un porcentaje de unión igual o superior al 90%, y presente un volumen de distribución inferior a 0,15 L/kg y un margen terapéutico estrecho. Además, si se produjera un aumento de la concentración de fármaco libre, también aumentaría su eliminación renal y hepática (Carrillo Norte 2010; Armijo Simón 2013; de Cos Cossío 2013; Girona Brumós 2013).

2.2.2.1.3. Eliminación.

La fase de eliminación de un fármaco del organismo está compuesta, a su vez, por los mecanismos de excreción y metabolización. Para que un fármaco pueda ser eliminado es necesario que se transforme a formas más polares, proceso que ocurre principalmente en el hígado. Posteriormente, los metabolitos hidrosolubles resultantes se eliminan, en proporciones diferentes, por la bilis y el riñón.

La velocidad de eliminación de un fármaco influye en el tiempo que un fármaco tarda en alcanzar el estado estacionario y, consecuentemente, en el tiempo que comienza a aparecer y desaparecer el efecto debido a las fluctuaciones en las concentraciones plasmáticas (Armijo Simón 2013).

Metabolismo

El metabolismo se divide en anabolismo y catabolismo. El anabolismo es un proceso de síntesis de moléculas complejas a partir de otras más simples mediante el gasto de energía, mientras que el catabolismo consiste en reacciones de degradación que ocurren con obtención de energía. Ambos procesos tienen lugar gracias a la conversión enzimática.

Los fármacos son transformados por enzimas endógenas a metabolitos más o menos activos mediante diferentes reacciones metabólicas. Estas reacciones se clasifican en dos fases (I y II) que, normalmente, ocurren de forma secuencial. Las de fase I son conocidas como reacciones de funcionalización, ya que suelen crear un grupo funcional en la molécula, como un hidroxilo, amino o carboxilo; que sirve en la fase posterior como reactivo intermedio para la conjugación con ácido glucurónico, acético o sulfúrico. Por tanto, de la fase II resultan moléculas polares de mayor tamaño que son inactivas y más fáciles de eliminar por el organismo; se forman ácidos y bases fuertes, es decir, productos más hidrosolubles, que favorecen su eliminación por la orina y la bilis. Sin embargo, también puede producirse en alguna de las fases la conversión del producto en una forma más activa desde el punto de vista terapéutico o tóxico (Villar Ramos 2013; Ritter 2020).

Gran parte de las reacciones de fase I son de oxidación y reducción, que ocurren predominantemente en el sistema microsomal hepático, y de hidrólisis, que se producen en el plasma y varios tejidos. En la Figura 6 se clasifican las reacciones según la fase metabólica en la que tienen lugar.

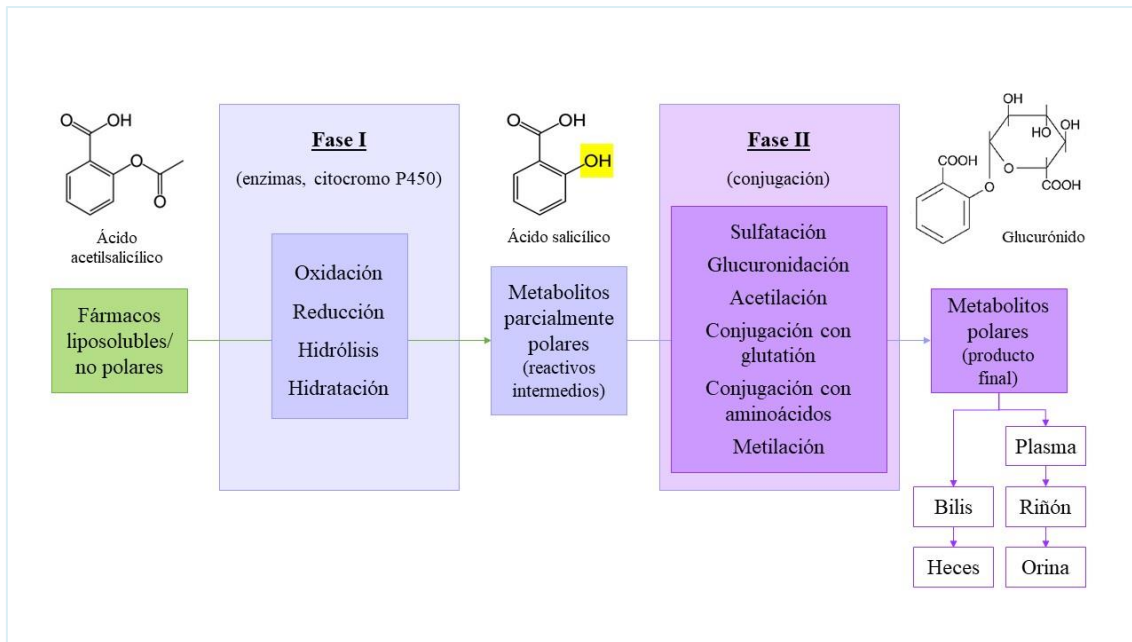


Figura 6. Metabolismo de fármacos (Villar Ramos 2013).

De todos los procesos farmacocinéticos LADME, el metabolismo es el más susceptible de sufrir alteraciones debido a las interacciones entre fármacos que inhiben o inducen enzimas implicadas en la biotransformación. La estimulación metabólica de un fármaco aumenta su aclaramiento y, por tanto, reduce su concentración plasmática y su efecto terapéutico; la duración de la inducción enzimática está relacionada directamente con la semivida de eliminación del fármaco desencadenante. En cambio, la inhibición metabólica produce un aumento de la exposición al fármaco al aumentar su vida media, pudiendo provocar un aumento en el efecto farmacológico y el riesgo de toxicidad.

La inducción enzimática se debe principalmente a un aumento de la síntesis de enzimas promovido por la activación de la transcripción nuclear. Este incremento en la concentración de las enzimas metabolizadoras se produce mayoritariamente en el hígado y, aunque todas pueden ser inducidas, las más estudiadas son las del citocromo P450 (CYP), glutatión S-transferasa (GST) y glucuronil transferasa (UGT) (Villar Ramos 2013).

La inhibición enzimática consiste en la disminución de la actividad catalizadora de una enzima, enlenteciendo las reacciones metabólicas implicadas en la eliminación de fármacos. Esta inhibición puede ser competitiva, en la que dos fármacos compiten por la unión al mismo sitio activo de la enzima y depende de la afinidad de cada fármaco por el receptor enzimático, o no competitiva, cuando el fármaco inhibidor se fija a una zona diferente del sitio activo y modifica el receptor, impidiendo que el fármaco objeto pueda unirse a la enzima y metabolizarse. Estas uniones pueden ser reversibles e irreversibles. En el caso de que la inhibición sea irreversible,

será necesaria la síntesis de nuevas enzimas para que puedan producirse nuevas uniones y, por tanto, el cese del efecto será más lento. Son fármacos que producen este tipo de inhibición los macrólidos (Hung 2005; Girona Brumós 2013).

Excreción

- Excreción renal

Los tres procesos que conducen a la excreción renal de los fármacos son:

- Filtración glomerular: en este proceso se elimina la fracción de fármaco libre circulante (no la unida a proteínas plasmáticas). Se trata de un proceso pasivo y no saturable sobre el que no se puede influir, por lo que no se producen interacciones farmacológicas a este nivel.
- Reabsorción tubular pasiva: el pH de la orina presenta variaciones circadianas, oscilando entre 4,5 y 8,5, con un valor medio de 6,3. Es posible influir sobre la reabsorción tubular de los fármacos con características de electrolitos débiles (ácidos o bases) mediante la modificación del pH urinario, al modificar así la proporción de la forma no ionizada, que es la que presenta una mayor capacidad para atravesar las membranas por difusión pasiva. Son alcalinizantes y acidificantes urinarios el bicarbonato sódico y el ácido ascórbico, respectivamente. Este fenómeno puede resultar útil en el tratamiento de intoxicaciones medicamentosas. Asimismo, un aumento del flujo urinario se traducirá en un aumento del aclaramiento renal de fármacos lipófilos que experimentan una importante reabsorción, ya que disponen de un menor tiempo para reabsorberse (De Blas Matas 2004).
- Secreción tubular activa: tiene lugar en contra de gradiente y con consumo de energía, es un mecanismo saturable al tratarse de un proceso activo. La secreción activa en los túbulos proximales afecta tanto a la fracción de fármaco libre como a la UPP. Se conocen al menos dos sistemas de transporte distintos, uno para moléculas de carácter ácido (por ejemplo, penicilinas, metotrexato o zidovudina) y otro para moléculas de carácter básico (digoxina, cimetidina). La administración de fármacos antagonistas competitivos con alta afinidad por los transportadores, puede dar lugar a IF que inhiban la secreción tubular de fármacos. Un ejemplo de inhibidor de fármacos aniónicos es el probenecid, que puede aumentar la concentración de zidovudina (Ficha Técnica, Retrovir®).

- Excreción biliar

Su importancia radica en la excreción de fármacos de peso molecular por encima de 300. Es un proceso activo y se diferencian tres sistemas de transporte dependiendo de si se trata de moléculas orgánicas neutras (glucósidos), ácidas (ácidos carboxílicos) o básicas (compuestos de amonio cuaternario). Del mismo modo que en la secreción tubular activa, este mecanismo activo puede bloquearse por saturación o por inhibición competitiva. Esta vía presenta una estrecha relación con los mecanismos de biotransformación, ya que las reacciones de conjugación dan lugar a metabolitos más polares y de mayor peso molecular, favoreciendo así su excreción biliar.

Las interacciones potencialmente relevantes son aquellas que afectan al fármaco en su forma activa, por tanto, las IF relacionadas con la excreción suelen ser menos habituales y significativas que las asociadas a los procesos de absorción o metabolismo (Armijo Simón 2013).

2.2.2.2. Interacciones farmacodinámicas.

Las alteraciones del efecto terapéutico sobre el órgano o tejido diana, manifestándose como una potenciación o bloqueo de la respuesta, son debidas a las interacciones farmacodinámicas. Los mecanismos de estas interacciones pueden deberse a la acción de fármacos en procesos fisiológicos sinérgicos u opuestos; o sobre receptores farmacológicos, modificando su sensibilidad o provocando fenómenos de agonismo o antagonismo (de Cos Cossío 2013; Lynch 2019).

Este tipo de interacción farmacológica habitualmente se asocia al mecanismo de acción del fármaco, que está estrechamente relacionado con su estructura química. Este aspecto hace más predecibles dichas interacciones, ya que pueden asociarse a los efectos conocidos del fármaco, tanto terapéuticos como adversos (Valdizán Ruiz 2013).

Un fármaco agonista es aquel que interacciona con un receptor, modificándolo y desencadenando una respuesta fisiológica. Por el contrario, un fármaco antagonista es capaz de unirse al receptor, pero no genera actividad biológica alguna. Pueden producirse distintas IF a nivel del receptor (Linares Borges 2002; Valdizán Ruiz 2013):

- Sinergismo: se produce cuando la combinación de dos fármacos agonistas tiene como resultado un aumento de la actividad farmacológica, siendo esta superior a la suma de los efectos que produciría cada fármaco por separado. Este fenómeno permite alcanzar la

respuesta deseada a concentraciones más bajas de fármaco, lo que reduce el riesgo de aparición de eventos adversos.

- Agonismo parcial: los fármacos agonistas parciales producen una respuesta terapéutica más débil que la que provocaría un agonista puro. Cuando se combinan con un agonista puro pueden actuar como antagonistas, por lo que la respuesta total disminuye a medida que aumenta la concentración del fármaco agonista parcial.
- Antagonismo fisiológico: tiene lugar cuando se combinan dos fármacos agonistas que se unen a receptores diferentes y generan efectos contrarios.
- Antagonismo competitivo: este tipo de interacción ocurre cuando un fármaco agonista y otro antagonista presentan afinidad por el mismo sitio de unión a un receptor. Es posible anular el efecto del antagonismo si se aumenta la concentración del agonista, ya que se produciría una mayor ocupación del receptor por este fármaco.
- Antagonismo no competitivo: en este caso el fármaco antagonista se fija a un sitio de unión diferente al fármaco agonista, por lo que un aumento posológico de este último no produce una reversión del antagonismo.
- Antagonismo irreversible: sucede cuando se forma un enlace fuerte entre el fármaco antagonista y el receptor, uniéndose de forma permanente. La recuperación de esta interacción es más lenta, ya que deben sintetizarse nuevos receptores a los que pueda unirse el fármaco agonista.

Las interacciones farmacodinámicas pueden producirse, además, por sinergismos funcionales. Cuando se administran concomitantemente fármacos con actividad farmacológica semejante puede producirse un efecto aditivo, lo que puede resultar en un aumento de la eficacia o, en contraposición, de la toxicidad del fármaco. Es importante tener en consideración este tipo de interacción por el riesgo que puede entrañar para el paciente, ya que habitualmente se trata de fármacos de uso frecuente. Algunos ejemplos de las situaciones que pueden agudizarse con estas interacciones son el síndrome serotoninérgico, depresión del sistema nervioso central, prolongación del intervalo QT o síndrome neuroléptico maligno (Baxter 2009).

2.2.3. Probabilidad.

Existen diferentes métodos para establecer si un evento puede estar provocado por una IF, como son los algoritmos de Horn, Naranjo o Karch-Lasagna modificado. Dependiendo de las condiciones que se observen, se puede establecer un determinado grado de probabilidad ante una sospecha de relación fármaco-evento. Para imputar la relación de causalidad, la mayoría de algoritmos se basan en criterios como el tiempo transcurrido entre la administración del fármaco y la aparición del evento, la evidencia disponible sobre dicha relación entre el fármaco y el evento,

la evolución de la situación del paciente tras la retirada del fármaco, el efecto de readministración del fármaco o fármacos implicados y la existencia de una posible causa alternativa (Rodríguez 2004; Aguirre 2016).

El algoritmo de Karch-Lasagna modificado es el modelo estándar en el que se basa el Sistema Español de Farmacovigilancia para la detección de eventos adversos farmacológicos (Armijo 2001) (Tabla 1). Tiene en cuenta, además de los criterios mencionados anteriormente, la existencia de factores contribuyentes (insuficiencia renal, reactividad cruzada, la velocidad de infusión del fármaco, etc.) o la disponibilidad de pruebas complementarias (concentraciones séricas del fármaco sospechoso, alteraciones enzimáticas, pruebas alérgicas, etc.) que favorecen la relación causal (Karch 1977). El algoritmo de Naranjo es una versión más simplificada que consta de un formulario de diez preguntas en las que cada respuesta tiene una puntuación que refuerza o debilita la asociación entre la causa y el efecto. El resultado establece, según la puntuación total, la probabilidad de que un determinado cuadro clínico haya sido producido por un fármaco concreto (Tabla 2) (Naranjo 1981). Este método se caracteriza por su sencillez para completar el formulario y facilidad para interpretar el resultado. Sin embargo, ninguno de estos dos algoritmos fue diseñado específicamente para establecer la probabilidad de una IF, pues están destinados al estudio de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (Juárez Giménez 2013).

Hasta ahora, la herramienta más adecuada para establecer la imputabilidad de una IF es la escala de probabilidad de interacciones farmacológicas de Horn (Tabla 3), ya que incluye los conceptos de “fármaco objeto” y “fármaco precipitante”, como el fármaco alterado por la IF y el fármaco responsable de la misma, respectivamente. Dependiendo de la puntuación total obtenida, la IF entre dos fármacos puede considerarse: altamente probable (>8), probable (5 – 8), posible (2 – 4) y dudosa (<2). Puede presentar como limitación la obtención de falsos negativos cuando se evalúa una potencial IF que no se ha descrito en la bibliografía (Horn 2007).

| | Puntuación |
|--|------------|
| 1. Secuencia temporal | |
| a. Compatible | +2 |
| b. No totalmente compatible | +1 |
| c. No información | 0 |
| d. Incompatible | -1 |
| e. Síndrome de abstinencia | +2 |
| 2. Conocimiento previo | |
| a. Reacción adversa descrita en la ficha técnica o en libros de referencia | +2 |
| b. Reacción adversa publicada una o dos veces en una revista científica o base de datos | +1 |
| c. Desconocida | 0 |
| d. Hay información farmacológica en contra de la relación medicamento-reacción adversa | -1 |
| 3. Desenlace tras la retirada del medicamento | |
| a. La reacción adversa mejora con la retirada | +2 |
| b. La reacción adversa no mejora con la retirada | -2 |
| c. La reacción adversa no mejora y no hay retirada | +1 |
| d. La reacción adversa mejora y no hay retirada | -2 |
| e. No hay información | 0 |
| f. Muerte o efecto irreversible | 0 |
| g. La reacción adversa mejora por desarrollo de tolerancia, a pesar de no retirar el medicamento | +1 |
| h. La reacción adversa mejora con su tratamiento a pesar de no retirar el medicamento | +1 |
| 4. Reexposición | |
| a. Positiva (la reacción adversa reaparece) | +3 |
| b. Negativa (la reacción adversa no reaparece) | -1 |
| c. No reexposición o no información | 0 |
| d. Muerte o efecto irreversible | 0 |
| e. Positiva para otra especialidad con el mismo principio activo | +1 |
| f. Reacción previa similar con otro fármaco con mismo mecanismo de acción o reactividad cruzada | +1 |
| 5. Causas alternativas | |
| a. Sí. Una enfermedad u otro medicamento es más probable que sea la causa de la reacción adversa | -3 |
| b. Sí. Verosimilitud parecida para el medicamento y otras causas | -1 |
| c. No hay información suficiente | 0 |
| d. No. Hay suficiente información para descartar las causas alternativas | +1 |
| 6. Factores contribuyentes | |
| a. Sí | +1 |
| b. No | 0 |
| 7. Exploraciones complementarias | |
| a. Sí | +1 |
| b. No | 0 |
| Puntuación total: _____ | |
| Relación causal: | |
| No relacionada: ≤ 0 ; condicional: 1 – 3; posible: 4 – 5; probable: 6 – 7; definida: 8. | |

Tabla 1. Algoritmo de Karch-Lasagna modificado (Karch 1977; Aguirre 2016).

| | Sí | No | Se desconoce |
|---|----|----|--------------|
| ¿Existen informes previos concluyentes sobre la reacción adversa? | +1 | 0 | 0 |
| ¿La reacción adversa apareció después de administrarse el fármaco sospechoso? | +2 | -1 | 0 |
| ¿La reacción adversa mejoró al interrumpirse el tratamiento o al administrar un antagonista específico? | +1 | 0 | 0 |
| ¿Reapareció la reacción adversa cuando se readministró el fármaco? | +2 | -1 | 0 |
| ¿Existen causas alternativas que puedan causar la reacción adversa? | -1 | +2 | 0 |
| ¿Ocurrió la reacción adversa después de administrar un placebo? | -1 | +1 | 0 |
| ¿Se determinó la presencia del fármaco en sangre u otros líquidos biológicos en concentraciones tóxicas? | +1 | 0 | 0 |
| ¿Aumentó la gravedad de la reacción adversa al aumentarse la dosis o disminuyó al reducirla? | +1 | 0 | 0 |
| ¿Había sufrido el paciente una reacción similar al mismo fármaco o a fármacos análogos en alguna exposición previa? | +1 | 0 | 0 |
| ¿Se confirmó la reacción adversa mediante pruebas objetivas? | +1 | 0 | 0 |
| Puntuación total: _____ | | | |
| La reacción adversa es: | | | |
| Segura: > 9; probable: 5 – 8; posible: 1 – 4; improbable: 0. | | | |

Tabla 2. Algoritmo de Naranjo (Naranjo 1981).

| | Sí | No | Se desconoce |
|--|----|----|--------------|
| ¿Existe evidencia de la interacción en humanos? | +1 | -1 | 0 |
| ¿La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del fármaco precipitante? | +1 | -1 | 0 |
| ¿La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del fármaco objeto? | +1 | -1 | 0 |
| Existe una relación temporal consistente entre el evento producido y el curso de la interacción (comienzo/fin)? | +1 | -1 | 0 |
| ¿Remitió la interacción al suspender el fármaco precipitante sin cambiar el fármaco objeto? (si no se suspendió, usar “se desconoce” y obviar la siguiente pregunta) | +1 | -2 | 0 |
| ¿Reapareció la interacción cuando se readministró el fármaco precipitante en presencia del fármaco objeto? | +2 | -1 | 0 |
| ¿Existen causas alternativas que puedan explicar la interacción? | -1 | +1 | 0 |
| ¿Se detectó la presencia del fármaco objeto en sangre u otros líquidos biológicos en concentraciones concordantes con la interacción en cuestión? | +1 | 0 | 0 |
| ¿Se confirmó la interacción mediante alguna otra evidencia objetiva consistente con los efectos farmacológicos del fármaco objeto? | +1 | 0 | 0 |
| ¿Fue mayor la interacción al aumentarse la dosis del fármaco precipitante o menor al reducirla? | +1 | -1 | 0 |
| Puntuación total: _____ | | | |
| La interacción farmacológica es: | | | |
| Altamente probable: > 8; probable: 5 – 8; posible: 2 – 4; dudosa: < 2. | | | |

Tabla 3. Algoritmo de Horn o Escala de Probabilidades de Interacciones Farmacológicas (EPIF) (Horn 2007).

2.2.4. Relevancia clínica.

La relevancia clínica de las IF se establece dependiendo de la probabilidad de aparición, la gravedad, entendida como el efecto clínico originado en el paciente, y la evidencia clínica de la que se dispone (Amariles 2007).

Habitualmente, las diferentes bases de datos clasifican la gravedad de las IF en distintas categorías: grave, moderada, leve y no determinada (Tabla 4). Es esta clasificación, además, se suele incluir información sobre la evidencia que respalda dicha IF: bien documentadas, documentadas, escasamente documentadas (Tabla 5).

Una vez establecida la relación de causalidad ante una sospecha de IF y determinado su grado de probabilidad y gravedad, es posible definir el nivel de relevancia clínica (Tablas 6 y 7).

| Nivel de gravedad de la IF | Definición |
|----------------------------|---|
| Grave | La IF puede provocar daño importante, haciendo necesaria la hospitalización o la intervención médica para minimizar o evitar reacciones adversas graves. Los efectos derivados pueden causar riesgo para la vida, produciendo incapacidad, anomalías congénitas, malformaciones o la muerte del paciente. |
| Moderada | La IF requiere la monitorización del paciente, ya que puede alterarse la situación del paciente y ser necesaria una modificación del tratamiento para evitar la toxicidad o mejorar su eficacia. |
| Leve | La IF no supone un riesgo para el paciente. Las posibles consecuencias resultantes no requieren una modificación significativa del tratamiento. |
| No determinado | La gravedad de la IF es desconocida. |

Tabla 4. Clasificación de la gravedad de las interacciones farmacológicas (Juárez Giménez 2013).

| Nivel de evidencia de la IF | Definición |
|-----------------------------|--|
| Bien documentadas | La interacción se ha documentado en ensayos clínicos o en series de casos. |
| Documentadas | Se referencia en la ficha técnica del fármaco o en varios casos clínicos. |
| Escasamente documentadas | Se ha observado en casos clínicos aislados o se ha inferido de referencias a IF producidas por fármacos pertenecientes al mismo grupo terapéutico o con mecanismo de acción similar. |

Tabla 5. Clasificación de la evidencia de las interacciones farmacológicas (Juárez Giménez 2013).

| Nivel de relevancia clínica | Definición |
|------------------------------|--|
| Riesgo muy alto (Nivel 1) | La IF puede derivar en la hospitalización del paciente, provocando daños irreversibles o incluso la muerte. Su asociación está contraindicada. |
| Riesgo alto (Nivel 2) | Los efectos desencadenados por la IF pueden ser graves y ocasionar falta de respuesta al tratamiento. Se debe valorar la asociación de los fármacos o la modificación de la posología teniendo en cuenta el beneficio-riesgo de la misma. |
| Riesgo intermedio (Nivel 3) | Los posibles efectos generados por la IF son moderados o leves y pueden ocasionar falta de respuesta al tratamiento. Se debe valorar la asociación de los fármacos o la modificación de la posología teniendo en cuenta el beneficio-riesgo de la misma. |
| Riesgo bajo o leve (Nivel 4) | Las consecuencias de la IF se consideran tolerables y no se requiere intervención. |

Tabla 6. Clasificación de la relevancia clínica de las interacciones farmacológicas (Juárez Giménez 2013).

| | | Probabilidad | | |
|----------|----------|--------------|----------|---------|
| | | Definida | Probable | Posible |
| Gravedad | Grave | Nivel 1 | Nivel 1 | Nivel 2 |
| | Moderada | Nivel 2 | Nivel 2 | Nivel 3 |
| | Leve | Nivel 3 | Nivel 3 | Nivel 4 |

Tabla 7. Clasificación de la relevancia clínica de las interacciones farmacológicas en función de la gravedad y probabilidad establecidas (Amariles 2007; Giraldo 2015).

2.2.5. Fuentes de información sobre interacciones farmacológicas.

Es fundamental que los profesionales sanitarios conozcan las fuentes de información disponibles para la búsqueda de evidencia sobre IF. La clasificación actual de las fuentes de información se basa en el modelo propuesto por Haynes de estructura piramidal, también conocido como el modelo de las “5S” (Figura 7) (Haynes 2006). Esta clasificación coloca en la base de la pirámide los “Estudios” o artículos originales indexados (Pubmed, Embase, etc.); en el escalón superior (“Síntesis”) se encuentran las plataformas que publican revisiones sistemáticas (por ejemplo, *The Cochrane Library*), las guías de práctica clínica y los informes de evaluación de fármacos (informes GENESIS, informes de posicionamiento terapéutico, informes públicos europeos de evaluación EPAR, etc.); las “Sinopsis” incluyen resúmenes estructurados de artículos originales; más arriba se encuentran los “Sumarios”, que engloban revisiones sistemáticas o recopilaciones sobre fármacos o patologías que aportan recomendaciones y recursos para su manejo clínico o tratamiento (UpToDate, Micromedex, etc.) y en la parte superior de la pirámide se hallan los

“Sistemas” informáticos o inteligentes como los sistemas de ayuda para la toma de decisiones o de apoyo a la prescripción electrónica (Juárez Giménez 2013).

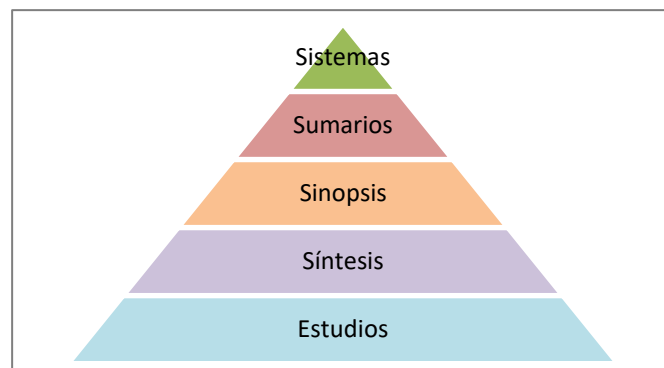


Figura 7. Pirámide de Haynes.

Los criterios de calidad mínima estructural definidos para las bases de datos de IF son (Rodríguez-Terol 2009):

- Estratificación según el nivel de gravedad.
- Clasificación según la evidencia disponible.
- Referencia bibliográfica de datos.
- Descripción del manejo clínico.

Además, en la Tabla 8 se señalan otros criterios que aportan valor a estas bases de datos. En la Tabla 9 se muestran las bases de datos que superaron los criterios mínimos de calidad de Rodríguez-Terol y col.

| Criterios de evaluación de una base de datos | | |
|--|--|---|
| <u>Criterios de calidad mínima:</u> | <u>Otros criterios que aportan valor adicional:</u> | |
| <ul style="list-style-type: none"> - Estratificación según el grado de gravedad - Clasificación según el nivel de evidencia - Referencia bibliográfica de datos - Descripción del manejo clínico | <ul style="list-style-type: none"> - Autoría - Declaración conflicto de intereses - Última actualización - Periodicidad de las actualizaciones - Especificidad de la base de datos - Estructura multichcek - Definición del mecanismo de acción | <ul style="list-style-type: none"> - Estructura de la base de datos - Especificidad de la interacción farmacológica - Soporte de la base de datos - Agilidad de la búsqueda |

Tabla 8. Criterios estructurales de evaluación de una base de datos de IF (Rodríguez-Terol et al. 2009).

| Fuente | Disponibilidad | Acceso libre | Multicheck | Definición del mecanismo de acción | Periodicidad de actualización | Idioma | Puntuación |
|---------------------------|---|-----------------|-----------------|------------------------------------|-------------------------------|--------|------------|
| Bot-Plus | http://www.portalfarma.com/ | No (colegiados) | Sí | Sí | 3 meses | ES | 100% |
| Medinteract | www.medinteract.net | No | Sí | Sí | Actualización permanente | ES | 100% |
| Guía de la SEFH | www.sefh.es | Sí | Sí | Sí | 1 año | ES | 89,20% |
| Lexi-interact (Lexicomp®) | https://www.uptodate.com/drug-interactions/ | No | Sí | Sí, resumen | Actualización permanente | EN | 89,20% |
| Medscape | https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker | Sí | Sí | Sí | Actualización permanente | EN | 89,20% |
| Hansten | Libro (Hansten 2007, 2013) | No | No, por parejas | Sí | - | EN | 83,03% |
| Micromedex | www.micromedexsolutions.com | No | Sí | Sí | - | EN | 78,50% |
| Stockley | https://about.medicinescomplete.com/publication/stockley-s-drug-interactions/ | No | No, por parejas | Sí | 2 años | EN | 78,50% |
| Drug Interaction Facts | Libro (Tatro 2007, 2013) | No | - | Sí | - | EN | 67,85% |

EN: inglés; ES: español; “-”: no determinado.

Tabla 9. Bases de datos de IF que cumplen con los criterios mínimos de calidad (estratificación del nivel de gravedad, clasificación según la evidencia disponible, referencia bibliográfica de datos, descripción del manejo clínico) (Rodríguez-Terol 2009).

2.3. Estudios sobre IF en fármacos utilizados habitualmente en el TPH.

En la bibliografía referente a IF en pacientes que reciben un TPH, se diferencian a grandes rasgos los estudios epidemiológicos y los estudios sobre IF entre dos fármacos o grupos terapéuticos específicos.

2.3.1. Epidemiología de las IF en pacientes que reciben un TPH.

En la Tabla 10 se recoge un resumen de diversos estudios epidemiológicos de IF en pacientes sometidos a TPH, excepto en dos casos, que se incluyen pacientes hematológicos en general (Hadjibabaie 2013; Fernández de Palencia Espinosa 2017). Estos estudios reflejan metodologías empleadas significativamente distintas que dan lugar a resultados heterogéneos en cuanto a prevalencia y gravedad de las IF. Esta disparidad en los hallazgos obtenidos puede ser debida a causas como la utilización de diferentes bases de datos (fuentes de información tipo sumario) (Vitry 2007; Fernández de Palencia Espinosa 2016).

Como datos comunes de estos estudios se puede destacar que la mayoría proporciona información sobre la prevalencia de IF, los fármacos más frecuentemente implicados, así como las combinaciones de fármacos que presentan mayor número de IF y de mayor gravedad. La base de datos empleada se informa en gran parte de los estudios, siendo la más utilizada Micromedex® (Egger 2010; Jaklič 2013; Fernández de Palencia 2017; Valverde 2019). El mecanismo predominante de las IF detectadas es el farmacocinético, excepto en el estudio de Sánchez y col., donde destacan las IF de tipo farmacodinámico (Sánchez 2019). La severidad de las IF se registra en la mayoría de casos como moderada y grave y, en más de la mitad de los estudios, los antifúngicos azólicos constituyen el grupo de fármacos más comúnmente implicado (Egger 2010; Guastaldi 2011; Guastaldi y Secoli 2011; Hadjibabaie 2013; Gholaminezhad 2014; Fernández de Palencia 2017). Entre los factores asociados al riesgo de producirse una IF se encuentran el número total de fármacos prescritos (Guastaldi y Secoli 2011; Hadjibabaie 2013; Gholaminezhad 2014), la medicación no antineoplásica (Jaklič 2013; Fernández de Palencia 2017), la edad y el sexo masculino (Guastaldi y Secoli 2011).

2.3.2. Estudios sobre IF relacionadas con fármacos empleados durante el TPH.

La evidencia disponible sobre IF entre fármacos de uso habitual en TPH incluye estudios en el contexto del TPH y estudios llevados a cabo en contextos diferentes, como pueden ser otros tipos de trasplante o ensayos en voluntarios sanos. El mecanismo predominante de las IF estudiadas es el farmacocinético. En la Tabla 11 se muestran las principales IF entre fármacos empleados en el TPH recogidas por los principales estudios disponibles, agrupándolos por fármaco o grupo de

fármacos, indicando las características más destacables y recomendaciones. A continuación, se detallan algunos aspectos relevantes de estos estudios.

El busulfán se metaboliza por oxidación hepática a través del sistema del citocromo P450 3A4, así como por conjugación con glutatión. El paracetamol es un fármaco al que se le atribuye una interacción teórica con el busulfán, puesto que reduce los niveles de glutatión en la sangre y los tejidos y, por lo tanto, tiene el potencial de inhibir el metabolismo del busulfán. En la ficha técnica de busulfán se recomienda no administrar paracetamol dentro de las 72 horas antes de comenzar o completar la terapia con busulfán, para evitar el riesgo de mielosupresión, convulsiones y enfermedad venooclusiva (Ficha Técnica, Busulfano Accord®). Sin embargo, en el estudio de farmacocinética poblacional de Nguyen y col. el aclaramiento de busulfán no se vio afectado por la administración conjunta de paracetamol (Nguyen 2006). Por otra parte, Sjøo y col. estudiaron la posible afectación en el metabolismo y en el efecto mieloablato del busulfán al combinarse con N-acetilcisteína, precursor en la síntesis de glutatión. En este estudio se asoció N-acetilcisteína durante el acondicionamiento del TPH en aquellos pacientes con mayor riesgo de desarrollar la enfermedad venooclusiva y se determinó que tal asociación no afectaba a las concentraciones plasmáticas de busulfán ni a su efecto mieloablato (Sjöo 2003).

En cuanto a las interacciones farmacocinéticas entre azoles e inhibidores de la calcineurina cabe destacar el aumento significativo de las concentraciones plasmáticas de ciclosporina y tacrolimus tras realizar terapia secuencial de fluconazol de vía IV a vía oral (Mihara 2008). En otros estudios, no obstante, no se observaron diferencias entre las vías de administración del azol (Masoumi 2017; Utano 2020), aunque Utano y col. sí registraron un incremento mayor cuando se administró tacrolimus oral. Algunos estudios evidenciaron que el aumento de las concentraciones séricas de tacrolimus fue más marcado con voriconazol que con fluconazol (Kawazoe 2006; Mimura 2019); además, el itraconazol provocó un mayor aumento en las concentraciones de tacrolimus que de ciclosporina (Nara 2013).

La información disponible sobre las posibles interacciones entre equinocandinas e inhibidores de la calcineurina es controvertida. La ficha técnica de caspofungina y algunas bases de datos como Lexicomp® refieren que la ciclosporina puede aumentar las concentraciones séricas de caspofungina y, por otra parte, que la caspofungina redujo la concentración de tacrolimus en un 26% en voluntarios adultos sanos en los ensayos clínicos (Ficha Técnica, Caspofungina Stadafarma®; Lexicomp® Drug Interactions). En cambio, los resultados obtenidos por Nishimoto y col. concluyeron que las concentraciones de ciclosporina aumentan tras la administración concomitante con caspofungina y no se apreciaron cambios significativos en la concentración de tacrolimus tras la administración de caspofungina (Nishimoto 2017). Por otra parte, en concordancia con lo establecido en ficha técnica, diversos estudios establecen que es seguro

utilizar micafungina en combinación con los inhibidores de la calcineurina (Fukuoka 2010; Inoue 2012; Ficha Técnica, Mycamine®).

Es habitual en pacientes sometidos a TPH la combinación de ciclosporina y anfotericina B, fármacos que pueden producir deterioro de la función renal como reacción adversa. Furrer y col., en un estudio observacional retrospectivo, evaluaron la nefrotoxicidad producida en pacientes en los que se emplearon ambos fármacos en comparación con los que únicamente recibieron ciclosporina. La administración concomitante de anfotericina B y ciclosporina conlleva una mayor afectación renal, que se considera tolerable y reversible cuando se perfunde la anfotericina B durante 24 horas y se mantiene una reposición adecuada de sales (Furrer 2002). Esta IF, a diferencia de las otras interacciones mencionadas en este apartado, posee mecanismo farmacodinámico.

En el desarrollo de letermovir se investigaron las interacciones potenciales con inmunosupresores como ciclosporina y tacrolimus, fármacos que suelen administrarse concomitantemente con los antivirales en los pacientes trasplantados. En estos estudios se observó que el letermovir es un inhibidor débil-moderado del CYP3A4 y que aumenta de forma significativa la exposición a ciclosporina y tacrolimus. Otro hallazgo destacable es que la ciclosporina también altera la farmacocinética de letermovir al ser un inhibidor potente de los transportadores OATP1B1/3 y disminuir el metabolismo de letermovir, cuyas principales vías de eliminación son la excreción biliar y la glucuronidación directa, donde intervienen dichos transportadores (Amundsen 2010; Marty 2017; Kropeit 2018). Una serie de casos (n = 3) respalda los resultados de estos estudios al señalar un aumento de la concentración de tacrolimus entre 1,5 y 2 veces tras la administración de letermovir (Guo 2019); mientras que en un caso (carta al editor) se informó de que la administración concomitante de tacrolimus o ciclosporina con letermovir es segura, no siendo necesario un ajuste de dosis de los fármacos inhibidores de la calcineurina (Maples 2020).

Es interesante mencionar los estudios sobre IF entre el aprepitant y fármacos inmunosupresores. Ibrahim y col. determinaron que el aprepitant eleva las concentraciones plasmáticas de tacrolimus (Ibrahim 2008). Shayani y col. no advirtieron este efecto cuando se administraba aprepitant con tacrolimus, pero sí cuando se combinaba con sirolimus (Shayani 2012). No se establece interacción, sin embargo, entre aprepitant y ciclofosfamida (Bubalo 2012).

Los antiepilépticos como la fenitoína también se encuentran estrechamente relacionados con las IF. Algunos estudios prospectivos exponen que el metabolismo de la fenitoína se encuentra inhibido en presencia de fluconazol, por lo que se aconseja reducir la dosis de fenitoína, además de realizar controles de concentraciones plasmáticas, cuando se administren conjuntamente (Blum 1991). Otro estudio controlado en voluntarios sanos investigó las variaciones en la farmacocinética de la fenitoína y el voriconazol concomitantes; los parámetros farmacocinéticos

Revisión bibliográfica

de ambos fármacos se vieron alterados, por lo que se recomienda la monitorización farmacocinética y ajuste de las pautas posológicas, así como considerar un antiepiléptico alternativo como el levetiracetam (Purkins 2003). Krishna y col. observaron en algunos sujetos que la asociación de fenitoína y posaconazol reduce las concentraciones séricas de posaconazol y aumenta la exposición a fenitoína; se recomienda evitar el uso simultáneo de estos fármacos (Krishna 2007).

Además de las IF ya mencionadas de los azoles, cabe señalar la disminución de la absorción de posaconazol al administrarse junto con fármacos que alteran el pH gástrico, como los inhibidores de la bomba de protones o los antagonistas de receptores H₂ (Krishna 2009).

| Referencia | Tipo de estudio | N | Base de datos utilizada | Objetivos | Hallazgos o resultados principales |
|-----------------------------------|---|-----|--|---|---|
| Valverde et al. 2019 | Estudio observacional retrospectivo de cohortes, Brasil | 53 | Micromedex | Prevalencia de IF entre agentes antiinfecciosos, antineoplásicos e inmunomoduladores en el acondicionamiento. | Prevalencia 69,8%. 97,3% síntomas posiblemente relacionados con IF. IF más grave: ciclofosfamida-ciclosporina. |
| Hadjibabaie et al. 2013 | Estudio transversal, Irán | 83 | Lexi-Interact On-Desktop software® | Frecuencia y perfil de IF. Factores de riesgo para IF. | Prevalencia 62,88%. 185 IF. IF farmacocinéticas 69,73%. IF más frecuente: cotrimoxazol-fluconazol (27,27%). Factor asociado a riesgo de IF: n.º fármacos. |
| Fernández de Palencia et al. 2017 | Estudio observacional prospectivo descriptivo, España | 58 | Micromedex® y Drug-Interaction Facts® | Prevalencia de IF clínicamente relevantes, IF más frecuentes y factores de riesgo asociados de los pacientes ingresados en hospitalización de la unidad de hematología. | Prevalencia 74,1% (Micromedex®) y 56,8% (Drug-Interaction Facts®). 2.061 IF en 317 tratamientos de 58 pacientes (73 tratamientos de 10 pacientes fueron de TPH). Fármacos más frecuentes implicados: antifúngicos azólicos, inmunosupresores, antieméticos, antidepresivos, antiácidos y corticoides. Factor de riesgo asociado con IF: mayor n.º de fármacos no antineoplásicos. |
| Gholaminezhad et al. 2014 | Estudio observacional retrospectivo, Irán | 384 | Lexi-Interact On-Desktop | Patrón y factores asociados a las IF potenciales graves y moderadas en las etapas previas e inmediatas después del TPH. | Prevalencia 100%. 13.600 IF. Mediana IF/paciente: 41. 100% pacientes ≥ 1 IF, 81,8% IF gravedad moderada, 54,3% IF farmacocinéticas, IF más frecuente: cotrimoxazol-fluconazol (95,3%). 61,5% IF causadas por fármacos relacionados con TPH. Factores de riesgo asociados a IF: tipo de TPH y n.º fármacos administrados. |
| Egger et al. 2010 | Estudio observacional retrospectivo, Suiza | 36 | Drug-Reax® | Prevalencia y frecuencia de IF potenciales de antifúngicos. | Prevalencia 86,11%. 57 IF en 31 pacientes, IF más frecuente: voriconazol-ciclosporina (20 pacientes). |
| Guastaldi y Secoli 2011 | Estudio prospectivo transversal, Brasil | 70 | Drug Interactions Facts® y Drug Interactions Handbook® | Prevalencia de IF potenciales de los antimicrobianos utilizados (frecuencia y gravedad), factores asociados a las IF. | Prevalencia 71,4%. 13 IF en 50% pacientes (fluconazol 53,8%, ciprofloxacino 30,8% y cotrimoxazol 15,4%). IF gravedad moderada 92,3%, de inicio tardío 61,5% y con necesidad de monitorizar la terapia 76,9%. Factores asociados al riesgo de IF: ≥ 4 fármacos, edad 40-49 años y sexo masculino. |
| Jaklič et al. 2013 | Estudio observacional retrospectivo, Estados Unidos | 84 | University of Washington Drug Interaction Database, Stockley's Drug Interactions, LexicompTM, Micromedex®, Drugs.com | Prevalencia de IF de ácido micofenólico en los primeros 21 días post-TPH. | Prevalencia 87%. 135 IF. 87% pacientes ≥ 1 IF. 5,9% fármacos ≥ 1 IF. Mediana IF/paciente 2 (0-4). 10 IF ↓AUC y 1 IF ↑AUC del ácido micofenólico. IF más frecuentes implicaron: ciclosporina (n = 58), omeprazol (n = 28) y pantoprazol (n = 20). Mayoría de IF relacionadas con medicación específica de TPH. |
| Sánchez et al. 2019 | Estudio observacional retrospectivo, Francia | 31 | Theriaque® | Prevalencia y densidad de IF, y evolución de la función renal. | Prevalencia 25,6%. 795 IF (66 farmacocinéticas y 729 farmacodinámicas). IF contraindicadas: raras y farmacocinéticas. Media IF relacionadas con nefrotoxicidad/paciente: 7. Media días de IF relacionadas con nefrotoxicidad/paciente: 77. ↓TFG se correlacionó con el n.º días de posibles IF nefrotóxicas. |
| Guastaldi et al. 2011 | Estudio transversal, Brasil | 70 | Drug-Reax® | Prevalencia de posibles IF en el momento de la preinfusión (día -1) y descripción de IF (frecuencia y gravedad). | Prevalencia 60,0%. 128 IF (85,9% gravedad moderada, 52,3% farmacocinéticas, 82,8% de inicio tardío). 60% pacientes ≥ 1 IF, 21,4% pacientes ≥ 1 IF grave. IF graves más frecuentes: fluconazol-cotrimoxazol, diazepam-fentanilo, fluconazol-levofloxacino y fluconazol-fentanilo. |
| Trevisan et al. 2015 | Estudio transversal, Brasil | 40 | Drug-Reax® | Prevalencia de IF el día de la infusión de células madre hematopoyéticas (día 0). | Prevalencia 82,5%. 80,9% IF graves. 61,9% IF de tiempo de inicio no clasificado. 52,4% IF con evidencia científica buena o excelente. |

IF: interacción farmacológica; N: número pacientes; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Tabla 10. Estudios epidemiológicos sobre interacciones farmacológicas en trasplante de progenitores hematopoyéticos (Sáez-Garrido 2021).

Revisión bibliográfica

| Fármaco | Fármaco | Mecanismo | Resultado | Recomendación |
|---|--|---|---|---|
| Busulfán | Itraconazol (Buggia 1996) | Reducción del aclaramiento de busulfán | Aumento de las concentraciones de busulfán | Valorar fluconazol como alternativa |
| | Metronidazol (Nilsson 2003; Gulbis 2011; Chung 2017) | Inhibición CYP3A4 y competición con glutatión | Aumento de las concentraciones de busulfán | No utilizar 72h antes ni 72h después de busulfán |
| | Fenitoína (Hassan 1993) | Inducción de glutatión y CYP3A4 | Disminución de las concentraciones de busulfán en $\geq 15\%$ | Valorar levetiracetam como alternativa. |
| | Fludarabina (de Castro 2013) | Reducción del aclaramiento de busulfán | Aumento de las concentraciones de busulfán | Reducir un 30% la dosis de busulfán |
| | Blinatumomab (Sweiss 2019) | Reducción del aclaramiento de busulfán (inhibición CYP3A4 mediada por citoquinas) | Aumento de las concentraciones de busulfán | - |
| Inhibidores de la calcineurina: Ciclosporina Tacrolimus | Amiodarona (Page 2005) | Inhibición CYP3A4 | Aumento de las concentraciones de ciclosporina y tacrolimus | Monitorización estrecha hasta 4 semanas después de haber añadido amiodarona |
| | Anfotericina B (Furrer 2002) | Farmacodinámico | Toxicidad renal aditiva | Anfotericina B en perfusión de 24 horas Mantener una reposición adecuada de sales |
| | Aprepitant (Ibrahim et al. 2008) | Inhibición CYP3A4 | Aumento de las concentraciones de tacrolimus | - |
| | Azoles*: Clotrimazol, fluconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, isavuconazol | Inhibición CYP3A4 y glicoproteína P | Aumento de las concentraciones de ciclosporina y tacrolimus | Ajustar/reducir la dosis un 25-75% (dependiendo del azol) Monitorización estrecha de la concentración de ciclosporina y tacrolimus Interacción observada también con la administración tópica de azoles |
| | Inhibidores bomba de protones (IBP) (Lorf 2000; Itagaki 2004) | Inhibición CYP3A4/5 y CYP2C19 | Aumento de las concentraciones de tacrolimus | Monitorización estrecha de la concentración de tacrolimus Interacción menos significativa con rabeprazol o pantoprazol |
| | Equinocandinas: Caspofungina, micafungina (Fukuoka 2010; Inoue 2012; Nishimoto 2017) | Desconocido | Aumento de las concentraciones de ciclosporina. Aumento del AUC de caspofungina con ciclosporina | Monitorizar función hepática Tacrolimus de elección frente a ciclosporina No se observaron alteraciones farmacocinéticas con micafungina |
| | Estatinas: Simvastatina, atorvastatina (Vives 2008) | Inhibición CYP3A4 | Aumento de AUC de la estatina hasta 20 veces (menos frecuente con tacrolimus) | Valorar reducir dosis de estatina Evitar uso simvastatina Monitorizar rabdomiólisis Menor riesgo de interacción con tacrolimus |
| | Ciclofosfamida (Nagamura 2003) | Desconocido | Disminución de las concentraciones de ciclosporina | Monitorización estrecha de ciclosporina |
| | Fentanilo (Kitazawa 2017) | Reducción del aclaramiento de tacrolimus | Aumento de las concentraciones de tacrolimus | Reducir la dosis de tacrolimus un 40% |
| | Antiepilépticos: Carbamazepina, fenitoína, fenobarbital (D'Souza 1988) | Inducción CYP3A4 | Disminución de las concentraciones de ciclosporina y tacrolimus | Valorar levetiracetam como alternativa |
| | Antagonistas del calcio (dihidropiridinas): Nicardipino, amlodipino (Bernard 2014) | Inhibición CYP3A4 | Aumento de las concentraciones de ciclosporina | Monitorizar concentración de ciclosporina Valorar reducir dosis de ciclosporina Valorar otras alternativas (lacidipino) |
| | Letermovir (Amundsen 2010; Marty 2017; Kropeit 2018; Guo 2019) | Inhibición CYP3A4 (letermovir) Inhibición OATP1B1/3 (ciclosporina) | Aumento de las concentraciones de ciclosporina y tacrolimus Aumento de las concentraciones de letermovir | Monitorizar concentración de ciclosporina y tacrolimus Reducir dosis de letermovir cuando se administre junto con ciclosporina |

| | | | | |
|---|---|--|--|---|
| | Metronidazol (Herzig 1999) | Inhibición CYP3A4 | Aumento de las concentraciones de ciclosporina y tacrolimus | Monitorizar concentración de ciclosporina y tacrolimus |
| | Midostaurina (Mancini et al. 2020) | Desconocido | Aumento de las concentraciones de ciclosporina | Monitorización estrecha de la concentración de ciclosporina y ajuste de dosis |
| | Claritromicina Eritromicina (Freeman 1987; Ibrahim 2002) | Inhibición CYP3A4 y glicoproteína P | Aumento de las concentraciones de ciclosporina y tacrolimus | Monitorizar concentración de ciclosporina y tacrolimus |
| | Imatinib (Haouala 2011; Bleyzac 2014; Atiq 2016) | Inhibición CYP3A4 | Aumento de las concentraciones de ciclosporina | Reducir la dosis de ciclosporina un 30% aproximadamente |
| | Ritonavir (Miceli 2012) | Inhibición CYP3A4 | Aumento de las concentraciones de tacrolimus | Monitorizar concentración de tacrolimus |
| Sirolimus | Antagonistas del calcio (no dihidropiridinas): Diltiazem (Böttiger 2001) | Inhibición CYP3A4 | Aumento de las concentraciones de sirolimus | Monitorizar concentración de sirolimus y ajustar dosis |
| | Aprepitant (Shayani 2012) | Inhibición CYP3A4 | Aumento de las concentraciones de sirolimus | - |
| | Azoles: Clotrimazol, fluconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol (Marty 2006; Said 2006; Moton 2009; Kubiak 2012; Ceberio 2015; El-Asmar 2016; Greco 2016; Nwaroh 2018) | Inhibición CYP3A4 y glicoproteína P | Aumento de las concentraciones de sirolimus | Dependiendo del azol, reducir la dosis de sirolimus entre un 30- 90% Interacción observada también con la administración tópica de azoles |
| | Mirabegrón (Engle y Fair 2018) | Inhibición CYP3A4 | Aumento de las concentraciones de sirolimus | Valorar el beneficio-riesgo de la administración concomitante |
| | Rifampicina (Wasko 2017) | Inducción CYP3A4 | Disminución de las concentraciones de sirolimus | Se recomienda evitar la administración concomitante |
| Azoles: fluconazol, posaconazol voriconazol | Antiepilépticos: Carbamazepina, fenitoína, fenobarbital (Blum 1991; Purkins 2003; Krishna 2007) | Inhibición CYP2C9 y CYP2C19 (azoles) Inducción CYP450 (fenitoína) | Aumento de las concentraciones de fenitoína Disminución de las concentraciones de posaconazol y voriconazol | Monitorización estrecha de la concentración de fenitoína y ajustar pauta del azol si es necesario Valorar levetiracetam como alternativa |
| | Antagonistas H ₂ e IBP (Krishna 2009; Yasu 2016) | Alteración del pH gástrico | Disminución de la absorción del azol | Se observó una menor interacción con lansoprazol en comparación con rabeprazol |
| | Budesonida (El Fakih 2012) | Inhibición CYP3A4 | Aumento de las concentraciones de budesonida | - |
| | Ciclofosfamida (Marr 2004) | Inhibición CYP450 | Aumento de las concentraciones de ciclofosfamida | Mayor exposición a los metabolitos tóxicos de ciclofosfamida con itraconazol |
| | Estatinas: Simvastatina (Cool y Gulbis 2013) | Inhibición CYP3A4 | Aumento de las concentraciones de estatinas, pudiendo producir rabdomiólisis | Evitar el uso concomitante o reducir la dosis de estatina |
| | Warfarina (Miura 2011) | Inhibición CYP450 | Aumento de las concentraciones de warfarina | - |

* (Kawazoe 2006; Leather 2006; Mihara 2008; Mori 2009, 2012; Nara 2010, 2013; Kikuchi 2012; Yang 2013; Iwamoto 2015; El-Asmar 2016; Masoumi 2017; Valenzuela 2017; Kieu 2019; Mimura 2019; Collins 2020; Utano 2020).

Tabla 11. Estudios sobre interacciones farmacológicas relacionadas con fármacos utilizados en TPH.

3. METODOLOGÍA

3.1. Diseño del estudio.

Estudio observacional, retrospectivo y descriptivo.

3.2. Población y ámbito de estudio.

Todos los pacientes de edad mayor o igual a 14 años ingresados para TPH a cargo del Servicio de Hematología del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca durante el periodo de estudio.

En caso de que un paciente fuera sometido a más de un TPH durante el periodo de estudio, cada episodio fue tratado como un paciente distinto.

3.3. Periodo de estudio.

Se recogieron los datos de todos los pacientes que recibieron tratamiento de acondicionamiento para TPH durante los años 2016 a 2018, registrando la medicación recibida desde el día de inicio del esquema hasta el día de la infusión de los progenitores (día 0).

3.4. Variables.

Variables independientes:

- Demográficas: edad (años), sexo (hombre o mujer).
- Antropométricas: peso, talla, índice de masa corporal (IMC) y superficie corporal (SC).
- Clínicas:
 - o Diagnóstico de base (Arber 2016; Swerdlow 2016);
 - o Líneas de tratamiento previas (número y descripción);
 - o TPH previos realizados;
 - o Estado de la enfermedad en el momento del TPH (respuesta completa, muy buena respuesta parcial, respuesta parcial, refractariedad, recaída o no procede);
 - o *Performance Status* (PS) previo al trasplante, según el índice de Karnofsky (NCI 2011);
 - o Comorbilidades del paciente (número y descripción);
 - o Índice de Sorrow o *Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index* (HCT-CI) (Sorrow 2005, 2015).
 - o Presencia o ausencia de alergias o intolerancias;

Metodología

- Tipo de trasplante: autólogo, singénico o alogénico (donante emparentado, no emparentado o haploidéntico);
 - Régimen de acondicionamiento de TPH (descripción de los diferentes esquemas de acondicionamiento utilizados);
 - Duración del acondicionamiento (días);
 - Intensidad del acondicionamiento (mieloablativo, intensidad reducida, no mieloablativo);
 - Fuente de progenitores (médula ósea, sangre periférica, cordón umbilical);
 - Medicación prescrita durante la fase de acondicionamiento (medicación antineoplásica e inmunosupresora, medicación de soporte protocolizada, medicación para el tratamiento de las comorbilidades): número, descripción y vía de administración. De los fármacos más frecuentemente prescritos se indicó el grupo terapéutico según la clasificación ATC hasta el subgrupo químico;
 - Profilaxis de la infiltración de células neoplásicas en el sistema nervioso central (SNC): administración o no de terapia triple intratecal (TIT);
- Analíticas:
- Creatinina sérica (mg/dl);
 - Aclaramiento de creatinina (ml/min): estimado según la ecuación de Cockcroft-Gault;
 - Bilirrubina total (mg/dl);
 - Fosfatasa alcalina (U/L);
 - Aspartato-aminotransferasa (GOT/AST) (U/L);
 - Alanina-aminotransferasa (GPT/ALT) (U/L).

Se recogieron los valores analíticos del día anterior o más próximo al inicio del acondicionamiento.

Variables dependientes:

- Pacientes con al menos una IF de riesgo elevado (graves y contraindicadas para la BD Micromedex® y D y X para Lexicomp®).
- IF detectadas por paciente por la base de datos Micromedex® (por parejas de fármacos). Número, niveles de riesgo, gravedad y evidencia asignados, mecanismo y duración.
- IF detectadas por paciente por la base de datos Lexicomp® (por parejas de fármacos). Número, niveles de riesgo, gravedad y evidencia asignados, mecanismo y duración.

3.5. Fuentes de datos.

Los datos demográficos, clínicos y farmacológicos se obtuvieron de los programas de prescripción electrónica Silicon[®], de historia clínica informatizada Selene[®] y de gestión de tratamientos antineoplásicos Farmis Oncofarm[®] y Farhos[®].

Para el estudio de las IF se utilizaron las bases de datos (BD) Micromedex[®] y Lexicomp[®] (Lexicomp[®] Drug Interactions; Micromedex[®] Drug Interactions). Estas BD clasifican la información según su nivel de severidad y de evidencia (Tablas 12-15), además de proporcionar datos sobre el mecanismo de la IF y recomendaciones sobre su manejo clínico. Mediante la BD internacional Micromedex[®] se recopilaban las IF potenciales clasificadas como contraindicadas y graves, independientemente del nivel de evidencia asignado. Del mismo modo, para la BD Lexicomp[®] se recopilaban las IF clasificadas de riesgo D y X.

Niveles de riesgo (Lexicomp[®])

A: Interacción no conocida. Los datos no han demostrado interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas entre los agentes especificados.

B: No requiere intervención. Los datos han demostrado que los agentes especificados pueden interactuar entre sí. Sin embargo, existe poca o ninguna evidencia de que su uso concomitante pueda tener un resultado clínicamente relevante.

C: Monitorizar tratamiento. Los datos han demostrado que los agentes especificados pueden interactuar entre sí de forma clínicamente relevante. Los beneficios del uso concomitante de los dos fármacos suelen superar el riesgo.

D: Considerar modificar tratamiento. Se debe valorar si los beneficios realmente superan los riesgos. Se deben llevar a cabo acciones que aumenten la eficacia o disminuyan la toxicidad resultante de la combinación de ambos agentes.

X: El riesgo asociado al uso concomitante de los dos fármacos suele superar a los beneficios. La combinación se considera generalmente contraindicada.

Tabla 12. Niveles de riesgo de las IF definidos por Lexicomp[®].

Niveles de Evidencia (Lexicomp[®])

Pobre: Interacción potencial, cumpliendo alguno de los siguientes criterios:

- 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.

Escasa: Interacción plausible en base a la farmacología del agente, cumpliendo uno de los siguientes criterios: comunicado en uno o más casos clínicos o series, estudios retrospectivos, estudios piloto, datos de seguimiento de seguridad, otras fuentes no definitivas científicamente.

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.

Excelente: Documentada en múltiples estudios controlados. No existe evidencia contradictoria o esta es anecdótica.

Tabla 13. Niveles de evidencia de las IF definidos por Lexicomp[®].

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

Tabla 14. Niveles de severidad de las IF definidos por Micromedex®.

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

Tabla 15. Niveles de evidencia de las IF definidos por Micromedex®.

3.6. Análisis estadístico.

- Estudio descriptivo:

Se llevó a cabo un análisis descriptivo de los datos demográficos, antropométricos, clínicos y analíticos previamente descritos, tanto de forma numérica como nominal.

Además, se analizaron de forma descriptiva los fármacos prescritos durante el periodo de estudio (medicación antineoplásica e inmunosupresora, medicación de soporte protocolizada y medicación para el tratamiento de las comorbilidades). Por último, se realizó un análisis de las IF potenciales totales de riesgo elevado detectadas con las bases de datos Lexicomp® y Micromedex®, que se clasificaron según niveles de riesgo, gravedad y evidencia asignados, mecanismo y duración.

Los resultados se expresan en términos de frecuencia absoluta y frecuencia relativa para variables cualitativas, y mediana y rango o media y desviación estándar para variables cuantitativas, dependiendo de la distribución de los datos observados (análisis de normalidad).

- Estudio epidemiológico de las interacciones farmacológicas:

Se determinó la prevalencia de IF detectadas durante la fase de acondicionamiento de TPH para las bases de datos Lexicomp® y Micromedex®, para todas las IF de riesgo alto y en función del nivel de riesgo.

○ Prevalencia de IF potenciales de riesgo elevado:

Base de datos Lexicomp®:

$$\begin{aligned} \text{Prevalencia de IF de riesgo alto (riesgo D y X) (\%)} &= \\ &= \frac{\text{N}^\circ \text{ tratamientos con alguna IF de riesgo D o X}}{\text{N}^\circ \text{ total de tratamientos}} \times 100 \end{aligned}$$

Base de datos Micromedex®:

$$\begin{aligned} \text{Prevalencia de IF de riesgo alto (graves y contraindicadas) (\%)} &= \\ &= \frac{\text{N}^\circ \text{ tratamientos con alguna IF grave o contraindicada}}{\text{N}^\circ \text{ total de tratamientos}} \times 100 \end{aligned}$$

○ Prevalencia de IF en función del nivel de riesgo:

Base de datos Lexicomp®:

$$\text{Prevalencia de IF de riesgo D (\%)} = \frac{\text{N}^\circ \text{ tratamientos con alguna IF nivel D}}{\text{N}^\circ \text{ total de tratamientos}} \times 100$$

$$\text{Prevalencia de IF de riesgo X (\%)} = \frac{\text{N}^\circ \text{ tratamientos con alguna IF nivel X}}{\text{N}^\circ \text{ total de tratamientos}} \times 100$$

Base de datos Micromedex®:

$$\text{Prevalencia de IF graves (\%)} = \frac{\text{N}^\circ \text{ tratamientos con alguna IF grave}}{\text{N}^\circ \text{ total de tratamientos}} \times 100$$

$$\begin{aligned} \text{Prevalencia de IF contraindicadas (\%)} &= \\ &= \frac{\text{N}^\circ \text{ tratamientos con alguna IF contraindicada}}{\text{N}^\circ \text{ total de tratamientos}} \times 100 \end{aligned}$$

- Análisis estadístico de los factores de riesgo asociados a las interacciones farmacológicas detectadas. Estadística inferencial:

Las variables independientes numéricas seleccionadas para este análisis fueron las siguientes:

- Edad (años)
- Índice de masa corporal (kg/m^2)
- Superficie corporal (m^2)
- Número de líneas de tratamiento previas al TPH recibidas
- Número de TPH previos realizados
- Duración del acondicionamiento (días)
- Número de fármacos prescritos
- Aclaramiento de creatinina (mL/min)
- Bilirrubina total (mg/dL)
- Fosfatasa alcalina (U/L)
- Aspartato-aminotransferasa (GOT/AST) (U/L)
- Alanina-aminotransferasa (GPT/ALT) (U/L)

Las variables independientes categóricas seleccionadas fueron las siguientes:

- Sexo (hombre/mujer)
- Diagnóstico de base, agrupado según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (Arber 2016; Swerdlow 2016), adaptada:
 - Mieloma múltiple y otras gammapatías monoclonales
 - Neoplasias de células B maduras (excepto mieloma múltiple)
 - Neoplasias linfoides de células precursoras
 - Linfoma de Hodgkin
 - Neoplasias de células T y células NK maduras
 - Síndrome mielodisplásico
 - Leucemia mieloide aguda
 - Neoplasias mieloproliferativas crónicas
 - Neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas
 - Tumores sólidos
 - Patologías no malignas
- Estado de la enfermedad en el momento del TPH
- *Performance status* según el índice de Karnofsky

- Presencia o ausencia de comorbilidades (sí/no)
- Índice de Sorrow (HCT-Cl): riesgo bajo (0), riesgo intermedio (1-2), riesgo alto (≥ 3).
- Tipo de trasplante
- Intensidad del acondicionamiento
- Fuente de progenitores
- Administración de TIT (profilaxis SNC) (sí/no)

Se seleccionaron las variables dependientes categóricas que se describen a continuación:

- Presencia de IF de riesgo elevado (D o X) según la base de datos Lexicomp® (sí/no): indica la presencia o ausencia de IF detectadas en Lexicomp® tras el análisis del tratamiento prescrito durante el periodo de estudio.
- Presencia de IF de riesgo elevado (graves o contraindicadas) según la base de datos Micromedex® (sí/no): indica la presencia o ausencia de IF detectadas en Micromedex® tras el análisis del tratamiento prescrito durante el periodo de estudio.

Se seleccionaron las siguientes variables dependientes numéricas:

- IF de riesgo elevado (D o X) detectadas con la base de datos Lexicomp®: número de IF detectadas en Lexicomp® tras el análisis del tratamiento prescrito durante el periodo de estudio.
- IF de riesgo elevado (graves o contraindicadas) detectadas con la base de datos Micromedex®: número de IF detectadas en Micromedex® tras el análisis del tratamiento prescrito durante el periodo de estudio.

Se determinó si existen diferencias entre la presencia y el número de IF detectadas en función de las variables independientes previamente definidas.

En primer lugar, se llevó a cabo un análisis univariante entre las variables dependientes y las variables independientes incluidas en el estudio. Para la aplicación del contraste de hipótesis en variables continuas, se valoró inicialmente la normalidad de la muestra y las condiciones de homogeneidad de varianzas mediante el test de Kolmogorov-Smirnov y la prueba de Levene, respectivamente. En función de estos resultados, se aplicó la prueba estadística t-Student para comparación de dos medias cuando la distribución de la variable era normal o, en caso de no demostrarse la normalidad, se utilizó el test no paramétrico U de Mann-Whitney para dos muestras y el test de Kruskal-Wallis para tres o más muestras. Para las

variables cualitativas se utilizó el test chi-cuadrado y la prueba exacta de Fisher, en caso de ser necesario. Para estudiar la asociación entre variables cuantitativas se realizó un estudio de correlación, calculando el coeficiente de correlación de Pearson (paramétrica) o Spearman (no paramétrica) según los resultados de las pruebas de normalidad (Tabla 16).

Para el análisis multivariante, se incluyeron aquellas variables independientes que habían obtenido un “p valor” < 0,05 en el análisis univariante, utilizando la regresión logística para analizar la relación con la variable dependiente cualitativa (presencia de IF) y la regresión lineal múltiple para el estudio con la variable dependiente cuantitativa (número de IF).

| | | Variable dependiente | | | |
|------------------------|-----------|----------------------|--|--|---|
| | | Categoría | | Numérica* | |
| | | C = 2 | C > 2 | | |
| Variable independiente | Categoría | F = 2 | Chi-cuadrado Corrección de Yates Test exacto de Fisher | Chi-cuadrado | t-Student (U de Mann-Whitney) |
| | | F > 2 | | | Análisis de varianza (Kruskal-Wallis) |
| | Numérica* | | t-Student (U de Mann-Whitney) | Análisis de varianza (Kruskal-Wallis) | Correlación de Pearson (Correlación de Spearman) |

* Las pruebas indicadas entre paréntesis hacen referencia a los equivalentes no paramétricos de cada análisis.

Tabla 16. Pruebas estadísticas.

El análisis estadístico se realizó a partir del programa estadístico SPSS 21.0 para Windows y se asumió como valor estadísticamente significativo $p < 0,05$. Todas las variables fueron incluidas en una base de datos encriptada.

3.7. Aspectos éticos/protección de datos.

El Comité Ético de Investigación Clínica del hospital emitió un dictamen favorable para la realización de este estudio el 29 de abril de 2019 (acta 04/2019).

Con el fin de garantizar la confidencialidad de los datos del estudio, sólo tuvieron 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, fueron protegidos de usos no permitidos por personas ajenas a la investigación y, por tanto, considerados estrictamente confidenciales y no fueron revelados a terceros.

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se llevó a cabo de acuerdo a lo dispuesto en la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales.

En la hoja de recogida de datos, los pacientes se identifican 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 los pacientes sometidos a TPH.

Durante el periodo de estudio se llevaron a cabo 141 trasplantes de progenitores hematopoyéticos (TPH), en un total de 134 pacientes. Cada episodio de TPH se describió y analizó como un paciente distinto. Las características demográficas y antropométricas de los pacientes se incluyen en la Tabla 17. Los valores analíticos obtenidos el día anterior o más próximo al inicio del acondicionamiento se muestran en la Tabla 18.

| Variables | Pacientes (N=141) |
|---|----------------------------|
| Edad (años): Mediana (rango) | 58,00 (16,00 – 75,00) |
| Sexo: Mujer (%) Hombre (%) | 63 (44,7 %) 78 (55,3 %) |
| Peso (kg): Media [desviación estándar (DE)] | 74,83 ± 15,57 |
| Talla (m): Media (DE) | 1,65 ± 0,10 |
| IMC (kg/m²): Mediana (rango) | 26,80 (15,10 – 53,80) |
| Superficie corporal (m²): Media (DE) | 1,78 ± 0,20 |

Tabla 17. Variables demográficas y antropométricas.

| Parámetros analíticos | Pacientes (N=141) | Valores previos al inicio del acondicionamiento |
|--|--------------------------|--|
| Creatinina sérica (mg/dL) [Mediana (rango)] | 141 | 0,77 (0,36 – 8,54) |
| Aclaramiento de creatinina (mL/min) [Media (DE)] | 141 | 105,84 ± 42,15 |
| Bilirrubina total (mg/dL) [Mediana (rango)] | 141 | 0,35 (0,11 – 1,39) |
| Fosfatasa alcalina (U/L) [Mediana (rango)] | 138 | 71 (17 – 607) |
| Aspartato-aminotransferasa (GOT/AST) (U/L) [Mediana (rango)] | 137 | 18 (8 – 47) |
| Alanina-aminotransferasa (GPT/ALT) (U/L) [Mediana (rango)] | 140 | 17 (4 – 84) |

Tabla 18. Valores analíticos del día anterior o más próximo al inicio del acondicionamiento.

En la Tabla 19 se exponen, para los pacientes incluidos en el estudio, el número de comorbilidades, índice de Sorrow, índice de Karnofsky, estado de la enfermedad previo al TPH,

Resultados

líneas previas de tratamiento recibidas y el número y tipo de TPH previos realizados. La Tabla 20 muestra las comorbilidades que presentaban los pacientes antes del trasplante.

| Variables | Pacientes (N=141) |
|---|--------------------------|
| <u>Comorbilidades:</u> | |
| 0 | 34 (24,11%) |
| 1 | 31 (21,99%) |
| 2 | 17 (12,06%) |
| 3 | 32 (22,70%) |
| 4 | 11 (7,80%) |
| ≥5 | 16 (11,35%) |
| Mediana (rango) | 2 (0 – 7) |
| <u>Índice de Sorror (HCT-CI):</u> | |
| 0 | 55 (39,01%) |
| 1 | 21 (14,89%) |
| 2 | 21 (14,89%) |
| 3 | 25 (17,73%) |
| 4 | 10 (7,09%) |
| ≥5 | 9 (6,38%) |
| <u>Índice de Karnofsky:</u> | |
| 100 | 66 (46,81%) |
| 90 | 37 (26,24%) |
| 80 | 18 (12,77%) |
| ≤ 70 | 4 (2,84%) |
| No procede (o valores perdidos) | 16 (11,35%) |
| <u>Estado de la enfermedad:</u> | |
| Respuesta completa | 71 (50,35%) |
| Muy buena respuesta parcial | 25 (17,73%) |
| Respuesta parcial | 32 (22,70%) |
| Refractariedad | 10 (7,09%) |
| Recaída | 1 (0,71%) |
| No procede* | 2 (1,42%) |
| <u>Líneas previas:</u> | |
| 0* | 2 (1,42%) |
| 1 | 78 (55,32%) |
| 2 | 37 (26,24%) |
| 3 | 12 (8,51%) |
| 4 | 10 (7,09%) |
| 5 | 2 (1,42%) |
| Mediana (rango) | 1 (0 – 5) |
| <u>Nº de TPH previos (todos TASPE):</u> | |
| 0 | 114 (80,85%) |
| 1 | 24 (17,02%) |
| 2 | 3 (2,13%) |
| Mediana (rango) | 0 (0 – 2) |

* Corresponde a 2 pacientes con amiloidosis que no habían recibido ninguna línea de tratamiento previa.

HCT-CI: hematopoietic cell transplantation - specific comorbidity index; TASPE: trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Tabla 19. Variables clínicas de los pacientes.

| Comorbilidades | Pacientes (N=141) | Comorbilidades | Pacientes (N=141) |
|---|-------------------|---------------------------------------|-------------------|
| Hipertensión arterial | 49 | Colon irritable | 1 |
| Dislipemia | 44 | Déficit absoluto de IgA | 1 |
| Diabetes Mellitus tipo II | 17 | Déficit vitamina B12 | 1 |
| Síndrome ansioso-depresivo | 17 | Déficit vitamina D | 1 |
| Hipotiroidismo | 15 | Dermatitis | 1 |
| Obesidad | 14 | Disfunción eréctil | 1 |
| Artrosis | 10 | Dishidrosis recurrente | 1 |
| Hiperuricemia | 8 | Dispepsia | 1 |
| Insuficiencia renal crónica | 7 | Dolicocolon | 1 |
| Hipertrofia benigna de próstata | 6 | Enfisema pulmonar | 1 |
| Síndrome de apnea del sueño | 5 | Esclerosis múltiple | 1 |
| EPOC | 4 | Espondiloartritis | 1 |
| Esteatosis hepática | 4 | Espondilolisis cervical | 1 |
| Hernia discal | 4 | Esquizofrenia | 1 |
| Hipoacusia | 4 | Estenosis canal lumbar | 1 |
| Deterioro cognitivo | 3 | Estreñimiento crónico | 1 |
| Diverticulosis colónica | 3 | FA paroxística | 1 |
| Gastritis | 3 | Fibromialgia | 1 |
| Glaucoma | 3 | Hipergammaglobulinemia IgG policlonal | 1 |
| Gonartrosis | 3 | Hiperparatiroidismo | 1 |
| Hernia de hiato | 3 | Hipertensión ocular | 1 |
| Vértigo | 3 | Insuficiencia venosa crónica | 1 |
| VIH | 3 | Insuficiencia aórtica | 1 |
| Asma bronquial | 2 | Isquemia crónica | 1 |
| Bocio multinodular | 2 | Litiasis renal | 1 |
| Diarrea crónica | 2 | Lumbalgia crónica | 1 |
| Discopatía cervical | 2 | Lumbociatalgia | 1 |
| Hemorroides internas | 2 | Migraña | 1 |
| Hipogonadismo primario | 2 | Miocardiopatía hipertrófica familiar | 1 |
| Paraplejia | 1 | Neurofibromatosis tipo I | 1 |
| Poliartralgias | 2 | Osteoporosis | 1 |
| Rinitis crónica | 2 | Psoriasis | 1 |
| Trombosis yugular crónica | 1 | Retinopatía hipertensiva | 1 |
| Anemia ferropénica | 1 | Síndrome de Behçet | 1 |
| Anemia megaloblástica por déficit vit. B12 | 1 | Síndrome de Gilbert | 1 |
| Angioedema facial por déficit de C1 inhibidor | 1 | Síndrome de piernas inquietas | 1 |
| Angor de esfuerzo | 1 | Sinusitis | 1 |
| Anorexia nerviosa | 1 | Taquicardia auricular | 1 |
| Aplastamiento vertebral | 1 | Temblor cefálico | 1 |
| Artritis reumatoide | 1 | Tromboangéitís obliterante | 1 |
| Colitis ulcerosa | 1 | Varices de recto | 1 |

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FA: fibrilación auricular; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Tabla 20. Comorbilidades de los pacientes (descripción y número).

Resultados

En la Tabla 21 están reflejados los diagnósticos de base de los pacientes en los que se indicó el trasplante de progenitores hematopoyéticos.

| Diagnóstico | Pacientes (N=141) | Diagnóstico | Pacientes (N=141) |
|--|-------------------|---|-------------------|
| Mieloma múltiple | 61 | Aplasia medular idiopática | 1 |
| Linfoma de Hodgkin | 11 | Carcinoma ovario de células pequeñas | 1 |
| Leucemia mieloide aguda | 9 | Leucemia de células plasmáticas | 1 |
| Linfoma difuso de células B grandes | 8 | Leucemia mieloide crónica | 1 |
| Linfoma cerebral primario | 7 | Leucemia mielomonocítica crónica | 1 |
| Linfoma de células del manto | 5 | Leucemia promielocítica aguda | 1 |
| Linfoma de células T periférico | 5 | Linfoma de células del manto/LNH anaplásico | 1 |
| Linfoma folicular | 4 | Linfoma esplénico de la zona marginal | 1 |
| Leucemia linfocítica crónica | 3 | Linfoma inclasificable (LDCBG/LH) | 1 |
| Linfoma mediastínico primario de células B grandes | 3 | Linfoma plasmablástico | 1 |
| Síndrome mielodisplásico | 3 | Mielofibrosis primaria | 1 |
| Amiloidosis primaria | 2 | Neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas | 1 |
| Carcinoma embrionario de testículo | 2 | Síndrome de POEMS | 1 |
| Estesioneuroblastoma olfatorio | 2 | Teratoma inmaduro con carcinomatosis peritoneal | 1 |
| Leucemia linfoblástica aguda | 2 | | |

LDCBG: linfoma difuso de células B grandes; LH: linfoma de Hodgkin; LNH: linfoma no Hodgkin; POEMS: polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, niveles elevados de proteína M y alteraciones cutáneas.

Tabla 21. Diagnósticos de base de los pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos.

En la Tabla 22 se recogen las líneas previas de tratamiento que se utilizaron dependiendo del diagnóstico. En el Anexo 1 se describen los esquemas reflejados en esta tabla.

| Líneas previas recibidas por diagnóstico | Pacientes (N=141) | Líneas previas recibidas por diagnóstico | Pacientes (N=141) |
|---|--------------------------|--|--------------------------|
| <u>Mieloma múltiple</u> | | <u>Carcinoma embrionario de testículo</u> | |
| PAD | 21 | BEP | 2 |
| VTD | 19 | TI | 2 |
| Rd | 12 | <u>Estesioneuroblastoma olfatorio</u> | |
| VCD | 12 | CDDP-VP16 | 2 |
| KRd | 8 | <u>Leucemia linfoblástica aguda</u> | |
| VD | 6 | PETHEMA LAL-AR-2011 | 1 |
| VRd | 4 | PETHEMA LAL OLD-07 | 1 |
| Hiper-CVAD | 3 | FLAGIDA | 1 |
| PCd | 2 | <u>Leucemia mieloide crónica</u> | |
| VAD | 2 | Dasatinib | 1 |
| Bendamustina-dexa | 1 | FLAGIDA (crisis blástica mieloide) | 1 |
| Daratumumab | 1 | <u>Leucemia mielomonocítica crónica</u> | |
| VBCMP/VBAD | 1 | Azacitidina | 1 |
| VMP | 1 | <u>Aplasia medular idiopática</u> | |
| VMP-Rd | 1 | ATG/ciclosporina/corticoides | 1 |
| <u>Linfoma de Hodgkin</u> | | <u>Carcinoma ovario de células pequeñas</u> | |
| ABVD | 9 | PAVEP | 1 |
| IGEV | 7 | <u>Leucemia de células plasmáticas</u> | |
| Brentuximab | 3 | VTD-PACE | 1 |
| R-DHAP* | 3 | <u>Leucemia promielocítica aguda</u> | |
| Pembrolizumab | 1 | PETHEMA LPA 2005 | 1 |
| R-Bendamustina* | 1 | PETHEMA LPA R2007 | 1 |
| R-IGEV* | 1 | <u>Linfoma de células del manto/LNH anaplásico difuso de células grandes B</u> | |
| <u>Leucemia mieloide aguda</u> | | R-bendamustina | 1 |
| PETHEMA LMA 2010 <65 años | 9 | B-RAM** | 1 |
| FLAGIDA | 2 | <u>Linfoma esplénico de la zona marginal</u> | |
| Azacitidina | 1 | Rituximab | 1 |
| EC (HDAC+inhibidor mdm2) | 1 | R-CHOP | 1 |
| <u>Linfoma difuso de células B grandes</u> | | <u>Linfoma inclasificable (LDCBG/LH)</u> | |
| R-CHOP | 6 | ABVD | 1 |
| R-DA-EPOCH | 2 | Brentuximab | 1 |
| R-GDP | 1 | IGEV | 1 |
| R-IGEV | 1 | <u>Linfoma plasmablastico</u> | |
| B-RAM** | 1 | EPOCH | 1 |
| R-ESHAP | 1 | <u>Mielofibrosis primaria</u> | |
| <u>Linfoma cerebral primario</u> | | Ruxolitinib | 1 |
| B-RAM | 6 | | |
| BAM | 2 | | |
| R-DHAP | 1 | | |
| R-ICE | 1 | | |
| <u>Linfoma de células del manto</u> | | | |
| R-CHOP/R-DHAP | 4 | | |
| R-bendamustina | 1 | | |
| R-CHOP | 1 | | |
| <u>Linfoma de células T periférico</u> | | | |
| Brentuximab | 4 | | |
| CHOP | 2 | | |
| ABVD | 1 | | |
| CHOEP | 1 | | |
| CHOP-14 | 1 | | |

Resultados

| | | | |
|---|---|--|---|
| DHAP | 1 | <u>Neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas</u> PETHEMA LAL OLD-07 IGEY | |
| ESHAP | 1 | | |
| IE | 1 | | |
| IGEY | 1 | | |
| R-DHAP | 1 | | |
| <u>Linfoma folicular</u> | | <u>Síndrome de POEMS</u> | |
| R-CHOP | 4 | VD | 1 |
| R-bendamustina | 3 | Rd | 1 |
| Bendamustina | 1 | | |
| GemOx | 1 | | |
| Idelalisib | 1 | | |
| R-ESHAP | 1 | | |
| <u>Leucemia linfocítica crónica</u> | | <u>Teratoma inmaduro con carcinomatosis peritoneal</u> | |
| R-FC | 3 | BEP | 1 |
| Ibrutinib | 2 | TIP | 1 |
| Alemtuzumab | 1 | | |
| Clorambucilo | 1 | | |
| R-CHOP | 1 | | |
| <u>Linfoma mediastínico primario de células B grandes</u> | | <u>Síndrome mielodisplásico</u> | |
| R-CHOP | 2 | Eritropoyetina | 2 |
| R-CHOEP | 1 | Azacitidina | 1 |
| <u>Amiloidosis primaria</u> | | | |
| - | - | | |

*Linfoma de Hodgkin con predominio linfocítico.

**Sin metotrexato.

LDCBG: linfoma difuso de células B grandes; LH: linfoma de Hodgkin; LNH: linfoma no Hodgkin; POEMS: polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, niveles elevados de proteína M y alteraciones cutáneas.

Tabla 22. Líneas previas de tratamiento recibidas, en función del diagnóstico.

4.2. Análisis descriptivo de las características de los TPH llevados a cabo.

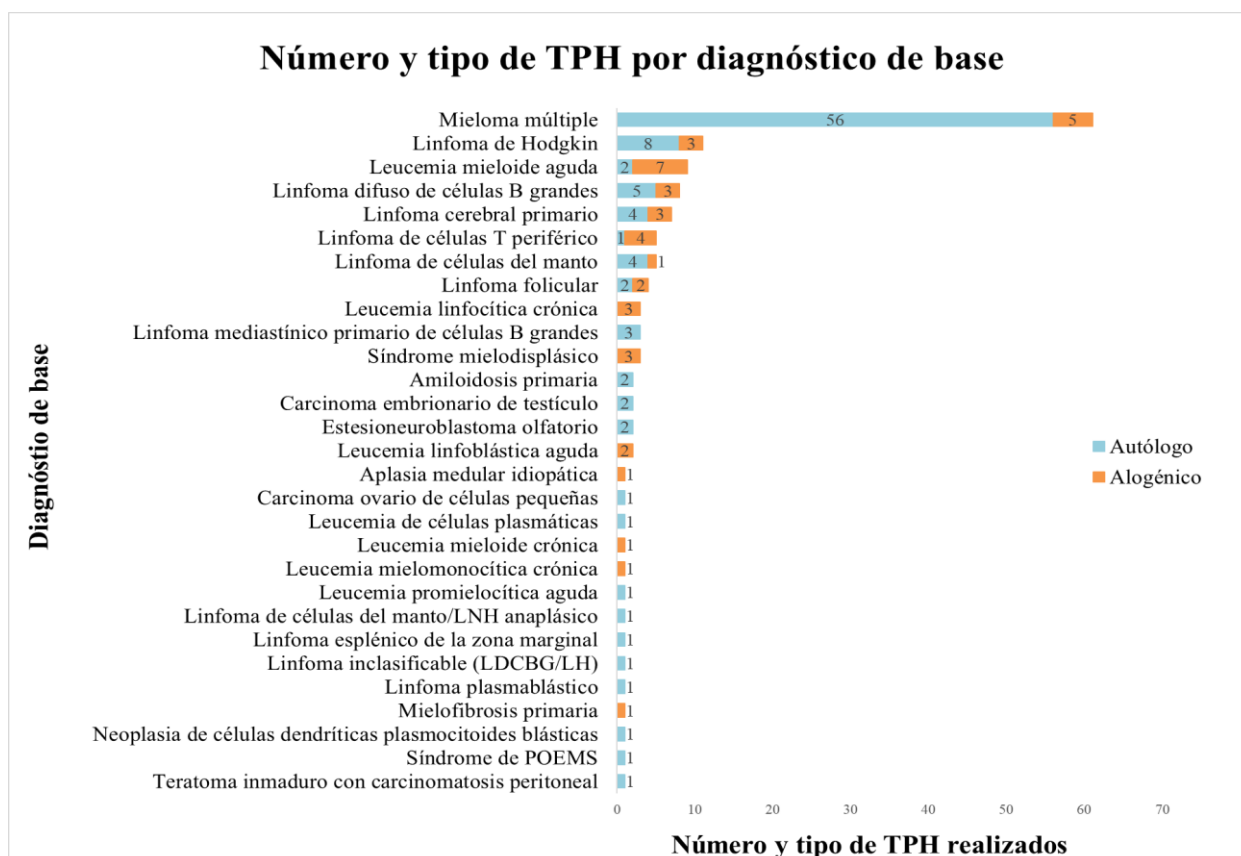
En la Tabla 23 se recogen los datos relativos al tipo de trasplante realizado, en función del tipo de donante, la fuente de progenitores utilizada, la intensidad del esquema de acondicionamiento y el uso o no de profilaxis de afectación del SNC durante el mismo.

La mediana de duración de los acondicionamientos para TPH y, por tanto, de días de tratamiento analizados fue 6 (rango 2 – 9).

En la Figura 8 está reflejado el número y tipo de trasplantes de progenitores hematopoyéticos que se llevaron a cabo según la enfermedad de base y en la Figura 9 se representan los datos agrupados por diagnósticos, adaptando la clasificación de la OMS (Arber 2016; Swerdlow 2016).

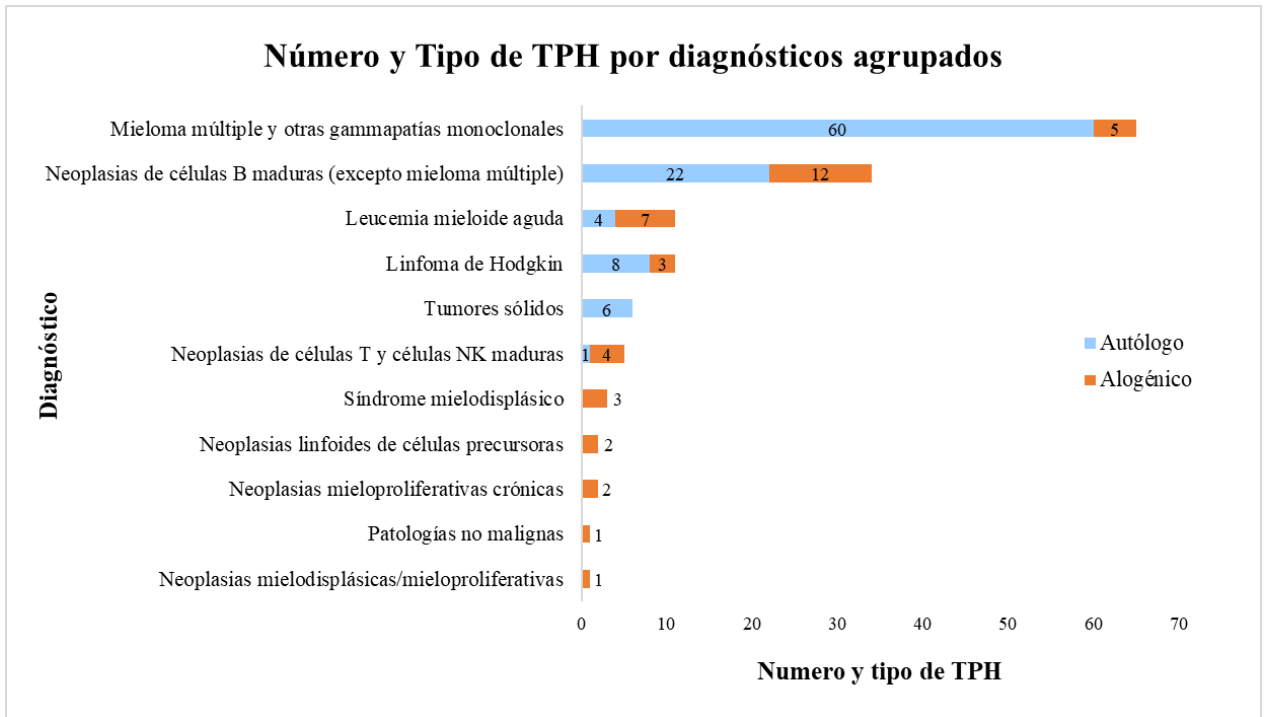
| Variables | Pacientes (N=141) |
|--|-------------------|
| Tipo de TPH: | |
| Trasplante autólogo (TASPE) | 101 (71,63%) |
| Trasplante alogénico | 40 (28,37%) |
| Haploidéntico | 25 (62,50%) |
| Donante emparentado HLA idéntico | 14 (35,0%) |
| Donante no emparentado HLA compatible | 1 (2,50%) |
| Trasplante singénico | 0 (0,0%) |
| Fuente de progenitores hematopoyéticos: | |
| Sangre periférica | 140 (99,29%) |
| Médula ósea | 1 (0,71%) |
| Sangre de cordón umbilical | 0 (0,0%) |
| Intensidad del acondicionamiento: | |
| Mieloablativo | 107 (75,89%) |
| Intensidad reducida | 30 (21,28%) |
| No mieloablativo | 4 (2,84%) |
| Profilaxis infiltración en el sistema nervioso central: | |
| Sí | 26 (18,44%) |
| No | 115 (81,56%) |

Tabla 23. Características de los trasplantes de progenitores hematopoyéticos realizados.



LDCBG: linfoma difuso de células B grandes; LH: linfoma de Hodgkin; LNH: linfoma no Hodgkin; POEMS: polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, niveles elevados de proteína M y alteraciones cutáneas; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Figura 8. Número y tipo de trasplantes de progenitores hematopoyéticos llevados a cabo por diagnóstico de base.



NK: natural killer; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Figura 9. Número y tipo de trasplantes de progenitores hematopoyéticos llevados a cabo por diagnósticos agrupados según la clasificación de la OMS adaptada (Arber 2016; Swerdlow 2016).

En la Tabla 24 se muestran los esquemas de acondicionamiento recibidos por los pacientes según el tipo de trasplante realizado y la enfermedad de base. En la Tabla 25 se describen los esquemas de acondicionamiento que se emplearon previos a la realización de los TPH.

| Tipo de TPH | Intensidad del acondicionamiento | Esquema de acondicionamiento |
|---|---|--|
| Mieloma múltiple | | |
| Autólogo (56) | Mioloablativo (51) | MELFALAN(200) (34) MELFALAN(140) (16) BU(9,6)/MEL(140) (1) |
| | Intensidad reducida (5) | MELFALAN(70) (5) |
| Alogénico (5) | Intensidad reducida (5) | FLU(150)/CFM(29)/MEL(70)-ICT(2Gy) (5) |
| Linfoma de Hodgkin | | |
| Autólogo (8) | Mioloablativo (8) | BEAM-BCNU(300)/VP16(800)/ARAC(1600)/MEL(140) (8) |
| Alogénico (3) | Intensidad reducida (3) | FLU(150)/CFM(29)/MEL(70)-ICT(2Gy) (3) |
| Leucemia mieloide aguda | | |
| Autólogo (2) | Mioloablativo (2) | BEA-BU(12,8)/VP16(40)/ARAC(12000) (2) |
| Alogénico (7) | Mioloablativo (4) | FLU(160)/BU(12,8) (4) |
| | No mioloablativo (3) | FLU(150)/CFM(29)-ICT(2Gy) (3) |
| Linfoma difuso de células B grandes | | |
| Autólogo (5) | Mioloablativo (5) | BEAM-BCNU(300)/VP16(800)/ARAC(1600)/MEL(140) (4) CFM(120)/ICT(12) (1) |
| | Mioloablativo (1) | CFM(100)/ICT(12) (1) |
| Alogénico (3) | Intensidad reducida (2) | FLU(150)/CFM(29)/MEL(70)-ICT(2Gy) (1) TIOT(10)/FLU(150)/BU(9,6) (1) |
| Linfoma cerebral primario | | |
| Autólogo (4) | Mioloablativo (4) | BCNU(400)/TIOT(10) (4) |
| Alogénico (3) | Intensidad reducida (3) | FLU(150)/CFM(29)/MEL(70)-ICT(2Gy) (2) TIOT(10)/FLU(150)/BU(9,6) (1) |
| Linfoma de células del manto | | |
| Autólogo (4) | Mioloablativo (4) | BEAM-BCNU(300)/VP16(800)/ARAC(1600)/MEL(140) (4) |
| Alogénico (1) | Intensidad reducida (1) | FLU(150)/CFM(29)/MEL(70)-ICT(2Gy) (1) |
| Linfoma de células T periférico | | |
| Autólogo (1) | Mioloablativo (5) | BEAM-BCNU(300)/VP16(800)/ARAC(1600)/MEL(140) (1) |
| Alogénico (4) | Mioloablativo (1) | CFM(120)/ICT(12) (1) |
| | Intensidad reducida (3) | FLU(150)/CFM(29)/MEL(70)-ICT(2Gy) (3) |
| Linfoma folicular | | |
| Autólogo (2) | Mioloablativo (2) | BEAM-BCNU(300)/VP16(800)/ARAC(1600)/MEL(140) (2) |
| Alogénico (2) | Intensidad reducida (2) | FLU(150)/CFM(29)/MEL(70)-ICT(2Gy) (2) |
| Leucemia linfocítica crónica | | |
| Alogénico (3) | Intensidad reducida (2) | FLU(150)/CFM(29)/MEL(70)-ICT(2Gy) (2) |
| | No mioloablativo (1) | FLU(120)-ICT(2Gy) (1) |
| Linfoma mediastínico primario de células B grandes | | |
| Autólogo (3) | Mioloablativo (3) | BEAM-BCNU(300)/VP16(800)/ARAC(1600)/MEL(140) (3) |
| Síndrome mielodisplásico | | |
| Alogénico (3) | Mioloablativo (1) | FLU(160)/BU(12,8) (1) |
| | Intensidad reducida (1) | FLU(150)/CFM(29)/BU(6,4)-ICT(2Gy) (1) |
| | No mioloablativo (1) | FLU(150)/BU(3,2)-ICT(2Gy) (1) |
| Amiloidosis primaria | | |
| Autólogo (2) | Mioloablativo (2) | MELFALAN(200) (2) |

| | | |
|--|-------------------------|--|
| Carcinoma embrionario de testículo | | |
| Autólogo (2) | Mioloablativo (2) | CE-CBDCA(24)/VP16(1200) (2) |
| Estesioneuroblastoma olfatorio | | |
| Autólogo (2) | Mioloablativo (2) | CBDCA(1200)/TIOT(600) (1) CBDCA(21)/TIOT(900)/VP16(750) (1) |
| Leucemia linfoblástica aguda | | |
| Alogénico (2) | Mioloablativo (1) | CFM(120)/ICT(12) (1) |
| | Intensidad reducida (1) | FLU(150)/CFM(29)/BU(6,4)-ICT(2Gy) (1) |
| Leucemia mieloide crónica | | |
| Alogénico (2) | Mioloablativo (1) | FLU(160)/BU(12,8) (1) |
| | No mioloablativo (1) | FLU(150)/CFM(29)-ICT(2Gy) (1) |
| Aplasia medular idiopática | | |
| Alogénico (1) | Mioloablativo (1) | CFM(200)/ATG(6) (1) |
| Carcinoma ovario de células pequeñas | | |
| Autólogo (1) | Mioloablativo (1) | CBDCA(1600)/VP16(1800)/CFM(6400) (1) |
| Leucemia de células plasmáticas | | |
| Autólogo (1) | Mioloablativo (1) | MELFALAN(140) (1) |
| Leucemia promielocítica aguda | | |
| Autólogo (1) | Mioloablativo (1) | BU(12,8)/CFM(120) (1) |
| Linfoma de células del manto/LNH anaplásico difuso de células grandes B | | |
| Autólogo (1) | Mioloablativo (1) | BCNU(400)/TIOT(10) (1) |
| Linfoma esplénico de la zona marginal | | |
| Autólogo (1) | Mioloablativo (1) | BEAM-BCNU(300)/VP16(800)/ARAC(1600)/MEL(140) (1) |
| Linfoma inclasificable (LDCBG/LH) | | |
| Autólogo (1) | Mioloablativo (1) | BEAM-BCNU(300)/VP16(800)/ARAC(1600)/MEL(140) (1) |
| Linfoma plasmablastico | | |
| Autólogo (1) | Mioloablativo (1) | BEAM-BCNU(300)/VP16(800)/ARAC(1600)/MEL(140) (1) |
| Mielofibrosis primaria | | |
| Alogénico (1) | Mioloablativo (1) | FLU(160)/BU(12,8)/ATG(6) (1) |
| Neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas | | |
| Autólogo (1) | Mioloablativo (1) | BEAM-BCNU(300)/VP16(800)/ARAC(1600)/MEL(140) (1) |
| Síndrome de POEMS | | |
| Autólogo (1) | Mioloablativo (1) | MELFALAN(140) (1) |
| Teratoma inmaduro con carcinomatosis peritoneal | | |
| Autólogo (1) | Mioloablativo (1) | CBDCA(1600)/VP16(1800)/CFM(6400) (1) |

LDCBG: linfoma difuso de células B grandes; LH: linfoma de Hodgkin; LNH: linfoma no Hodgkin; POEMS: polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, niveles elevados de proteína M y alteraciones cutáneas.

Tabla 24. Esquemas de acondicionamiento recibidos por los pacientes según el tipo de trasplante realizado y la enfermedad de base.

| BCNU(400)/TIOT(10) | | | |
|---------------------------|--------------------------------|-----|--------|
| Fármaco | Dosis (mg/m ² /día) | Vía | Días |
| Carmustina | 400 | IV | -6 |
| Tiotepa | 5 mg/kg/día | IV | -5, -4 |

| BEA-BU(12,8)/VP16(40)/ARAC(12000) | | | |
|--|--------------------------------|-----|--------------------------------|
| Fármaco | Dosis (mg/m ² /día) | Vía | Días |
| Busulfán | 3,2 mg/kg/día | IV | -8, -7, -6, -5 |
| Etopósido | 5 mg/kg/6h | IV | -4, -3 |
| Citarabina | 6000 | IV | -3, -2 |
| Filgrastim | 10 mcg/kg | SC | -9, -8, -7, -6, -5, -4, -3, -2 |

| BEAM-BCNU(300)/VP16(800)/ARAC(1600)/MEL(140) | | | |
|---|--------------------------------|-----|----------------|
| Fármaco | Dosis (mg/m ² /día) | Vía | Días |
| Carmustina | 300 | IV | -6 |
| Citarabina | 400 | IV | -5, -4, -3, -2 |
| Etopósido | 200 | IV | -5, -4, -3, -2 |
| Melfalán | 140 | IV | -1 |

| BU(12,8)/CFM(120) | | | |
|--------------------------|--------------------------------|-----|----------------|
| Fármaco | Dosis (mg/m ² /día) | Vía | Días |
| Busulfán | 3,2 mg/kg/día | IV | -8, -7, -6, -5 |
| Ciclofosfamida | 60 mg/kg/día | IV | -3, -2 |

| BU(12,8)/MEL(140) | | | |
|--------------------------|--------------------------------|-----|------------|
| Fármaco | Dosis (mg/m ² /día) | Vía | Días |
| Busulfán | 3,2 mg/kg/día | IV | -5, -4, -3 |
| Melfalán | 140 | IV | -1 |

| CBDCA(1200)/TIOT(600) | | | |
|------------------------------|--------------------------------|-----|------------|
| Fármaco | Dosis (mg/m ² /día) | Vía | Días |
| Carboplatino | 400 | IV | -5, -4, -3 |
| Tiotepa | 200 | IV | -5, -4, -3 |

| CBDCA(1600)/VP16(1800)/CFM(6400) | | | |
|---|--------------------------------|-----|----------------|
| Fármaco | Dosis (mg/m ² /día) | Vía | Días |
| Carboplatino | 400 | IV | -6, -5, -4, -3 |
| Etopósido | 450 | IV | -6, -5, -4, -3 |
| Ciclofosfamida | 1600 | IV | -6, -5, -4, -3 |

| CBDCA(21)/TIOT(900)/VP16(750) | | | |
|--------------------------------------|--------------------------------|-----|------------|
| Fármaco | Dosis (mg/m ² /día) | Vía | Días |
| Carboplatino | AUC 7 | IV | -7, -6, -5 |
| Tiotepa | 300 | IV | -4, -3, -2 |
| Etopósido | 250 | IV | -4, -3, -2 |

| CE-CBDCA(24)/VP16(1200) | | | |
|--------------------------------|--------------------------------|-----|------------|
| Fármaco | Dosis (mg/m ² /día) | Vía | Días |
| Carboplatino | AUC 8 | IV | -4, -3, -2 |
| Etopósido | 400 | IV | -4, -3, -2 |

Resultados

CFM(100)/ICT(12)

| Fármaco | Dosis (mg/m ² /día) | Vía | Días |
|----------------|--------------------------------|-----|------------|
| Ciclofosfamida | 50 mg/kg/día | IV | -7, -6 |
| ICT | 2 Gy/12h | - | -4, -3, -2 |

CFM(120)/ICT(12)

| Fármaco | Dosis (mg/m ² /día) | Vía | Días |
|----------------|--------------------------------|-----|------------|
| Ciclofosfamida | 60 mg/kg/día | IV | -7, -6 |
| ICT | 2 Gy/12h | - | -4, -3, -2 |

CFM(200)/ATG(6)

| Fármaco | Dosis (mg/m ² /día) | Vía | Días |
|----------------|--------------------------------|-----|----------------|
| Ciclofosfamida | 50 mg/kg/día | IV | -5, -4, -3, -2 |
| ATG | 1,5 mg/kg/día | IV | -4, -3, -2 |

FLU(120)-ICT(2Gy)

| Fármaco | Dosis (mg/m ² /día) | Vía | Días |
|-------------|--------------------------------|-----|------------|
| Fludarabina | 40 | IV | -4, -3, -2 |
| ICT | 2 Gy | IV | -1 |

FLU(150)/BU(3,2)-ICT(2Gy)

| Fármaco | Dosis (mg/m ² /día) | Vía | Días |
|-------------|--------------------------------|-----|--------------------|
| Fludarabina | 30 | IV | -6, -5, -4, -3, -2 |
| Busulfán | 3,2 mg/kg/día | IV | -6 |
| ICT | 2 Gy | IV | -1 |

FLU(160)/BU(12,8)

| Fármaco | Dosis (mg/m ² /día) | Vía | Días |
|-------------|--------------------------------|-----|----------------|
| Fludarabina | 40 | IV | -6, -5, -4, -3 |
| Busulfán | 3,2 mg/kg/día | IV | -6, -5, -4, -3 |

FLU(160)/BU(12,8)/ATG(6)

| Fármaco | Dosis (mg/m ² /día) | Vía | Días |
|-------------|--------------------------------|-----|----------------|
| Fludarabina | 40 | IV | -6, -5, -4, -3 |
| Busulfán | 3,2 mg/kg/día | IV | -6, -5, -4, -3 |
| ATG | 2 mg/kg/día | IV | -3, -2, -1 |

FLU(150)/CFM(29)-ICT(2Gy)

| Fármaco | Dosis (mg/m ² /día) | Vía | Días |
|----------------|--------------------------------|-----|--------------------|
| Fludarabina | 30 | IV | -6, -5, -4, -3, -2 |
| Ciclofosfamida | 14,5 mg/kg/día | IV | -6, -5 |

FLU(150)/CFM(29)/BU(6,4)-ICT(2Gy)

| Fármaco | Dosis (mg/m ² /día) | Vía | Días |
|----------------|--------------------------------|-----|--------------------|
| Fludarabina | 30 | IV | -6, -5, -4, -3, -2 |
| Ciclofosfamida | 14,5 mg/kg/día | IV | -6, -5 |

FLU(150)/CFM(29)/MEL(70)-ICT(2Gy)

| Fármaco | Dosis (mg/m ² /día) | Vía | Días |
|----------------|--------------------------------|-----|--------------------|
| Fludarabina | 30 | IV | -6, -5, -4, -3, -2 |
| Ciclofosfamida | 14,5 mg/kg/día | IV | -6, -5 |
| Melfalán | 70 | IV | -3 |

| MELFALAN-200 | | | |
|------------------------------------|--------------------------------|-----|------------|
| Fármaco | Dosis (mg/m ² /día) | Vía | Días |
| Melfalán | 100 | IV | -2, -1 |
| MELFALAN-140 | | | |
| Fármaco | Dosis (mg/m ² /día) | Vía | Días |
| Melfalán | 140 | IV | -2 |
| MELFALAN-70 | | | |
| Fármaco | Dosis (mg/m ² /día) | Vía | Días |
| Melfalán | 70 | IV | -2 |
| TIOT(10)/FLUDA(150)/BU(9,6) | | | |
| Fármaco | Dosis (mg/m ² /día) | Vía | Días |
| Tiotepa | 5 mg/kg/día | IV | -6, -5 |
| Fludarabina | 50 | IV | -4, -3, -2 |
| Busulfán | 3,2 mg/kg/día | IV | -4, -3, -2 |

ATG: inmunoglobulina antitimocítica (Timoglobulina®); ICT: Irradiación corporal total

Tabla 25. Esquemas de acondicionamiento empleados previos a la realización de los TPH.

4.3. Análisis descriptivo de los fármacos prescritos durante la fase de acondicionamiento de TPH.

Durante la fase de acondicionamiento de los 141 TPH realizados, se prescribieron 3.231 fármacos, con una mediana de 22 fármacos por paciente (rango 15 – 36). Del total de fármacos prescritos, 354 eran antineoplásicos e inmunosupresores, estableciendo una mediana de 2 por paciente (rango 1 – 5). Los 2.877 fármacos restantes se dividen en fármacos de soporte protocolizados (2.155) y resto de medicación para el tratamiento de síntomas y comorbilidades (722), con medianas de 15 (rango 11 – 20) y 5 (rango 0 – 18) por paciente, respectivamente. En la Tabla 26 se muestran los fármacos más prescritos.

En la tabla 27 se muestra el total de fármacos antineoplásicos e inmunosupresores prescritos. Las tablas 28 y 29 contienen todos los fármacos de soporte protocolizados y los 23 fármacos más prescritos para el tratamiento de comorbilidades, respectivamente. La lista completa de los fármacos prescritos para el tratamiento de comorbilidades y otras patologías está disponible en el Anexo 2. Cada una de las tablas recoge el número de pacientes que recibieron el fármaco, el porcentaje respecto al total de fármacos prescritos, así como su grupo terapéutico según la clasificación ATC, hasta el subgrupo químico.

Resultados

| Fármaco | Pacientes (N=141) | Porcentaje (%)* | Grupo terapéutico (clasificación ATC) |
|------------------------|-------------------|-----------------|---|
| Ácido ursodesoxicólico | 141 | 4,36% | A05AA - ácidos biliares y derivados |
| Ondansetrón | 141 | 4,36% | A04AA - antagonistas de receptores de serotonina (5-HT3) |
| Cloruro potásico | 139 | 4,30% | B05XA - soluciones electrolíticas |
| Aciclovir | 139 | 4,30% | J05AB - nucleósidos y nucleótidos, excluyendo inhibidores de la transcriptasa inversa |
| Furosemida | 138 | 4,27% | C03CA - sulfonamidas, monofármacos |
| Omeprazol | 135 | 4,18% | A02BC - inhibidores de la bomba de protones |
| Enoxaparina | 134 | 4,15% | B01AB - grupo de la heparina |
| Alopurinol | 131 | 4,05% | M04AA - preparados que inhiben la producción de ácido úrico |
| Cotrimoxazol | 130 | 4,02% | J01EE - combinaciones de sulfonamidas y trimetoprima, incluyendo derivados |
| Dexclorfeniramina | 129 | 3,99% | R06AB - alquilaminas sustituidas |
| Paracetamol | 127 | 3,93% | N02BE - anilidas |
| Lorazepam | 120 | 3,71% | N05BA - derivados de la benzodiazepina |
| Fluconazol | 111 | 3,43% | J02AC - derivados triazólicos |
| Melfalán | 103 | 3,19% | L01AA - análogos de la mostaza nitrogenada |
| Metoclopramida | 101 | 3,13% | A03FA - propulsivos |
| Dexametasona | 95 | 2,94% | H02AB - glucocorticoides |
| Bicarbonato sódico | 93 | 2,88% | B05XA - soluciones electrolíticas |
| Citarabina | 50 | 1,55% | L01BC - análogos de las pirimidinas |

*Respecto al total de fármacos prescritos

Tabla 26. Fármacos más prescritos durante la fase de acondicionamiento.

| Fármacos antineoplásicos e inmunosupresores | Pacientes (N=141) | Porcentaje (%)* | Grupo terapéutico (clasificación ATC) |
|---|-------------------|-----------------|--|
| Melfalán | 103 | 3,19% | L01AA - análogos de la mostaza nitrogenada |
| Fludarabina | 36 | 1,11% | L01BB - análogos de las purinas |
| Etopósido | 33 | 1,02% | L01CB - derivados de la podofilotoxina |
| Ciclofosfamida | 32 | 0,99% | L01AA - análogos de la mostaza nitrogenada |
| Carmustina | 31 | 0,96% | L01AD - nitrosoureas |
| Citarabina IV** | 28 | 0,87% | L01BC - análogos de las pirimidinas |
| Citarabina IT** | 25 | 0,77% | L01BC - análogos de las pirimidinas |
| Metotrexato IT | 24 | 0,74% | L01BA - análogos del ácido fólico |
| Busulfán | 16 | 0,50% | L01AB - alquilsulfonatos |
| Tiotepa | 9 | 0,28% | L01AC - etileniminas |
| Tacrolimus | 8 | 0,25% | L04AD - inhibidores de la calcineurina |
| Carboplatino | 6 | 0,19% | L01XA - compuestos del platino |
| Ciclosporina A | 4 | 0,12% | L04AD - inhibidores de la calcineurina |
| ATG | 2 | 0,06% | L04AA - inmunosupresores selectivos |

* Respecto al total de fármacos prescritos.

** Tres pacientes recibieron citarabina intratecal e intravenosa.

ATG: inmunoglobulina antitimocítica (Timoglobulina®); IT: vía intratecal; IV: vía intravenosa.

Tabla 27. Fármacos antineoplásicos e inmunosupresores prescritos durante la fase de acondicionamiento.

| Fármacos de soporte | Pacientes (N=141) | Porcentaje (%)* | Grupo terapéutico (clasificación ATC) |
|------------------------|-------------------|-----------------|---|
| Ácido ursodesoxicólico | 141 | 4,36% | A05AA - ácidos biliares y derivados |
| Ondansetrón | 141 | 4,36% | A04AA - antagonistas de receptores de serotonina (5-HT ₃) |
| Cloruro potásico | 139 | 4,30% | B05XA - soluciones electrolíticas |
| Aciclovir | 139 | 4,30% | J05AB - nucleósidos y nucleótidos, excluyendo inhibidores de la transcriptasa inversa |
| Furosemida | 138 | 4,27% | C03CA - sulfonamidas, monofármacos |
| Omeprazol | 135 | 4,18% | A02BC - inhibidores de la bomba de protones |
| Enoxaparina | 134 | 4,15% | B01AB - grupo de la heparina |
| Alopurinol | 131 | 4,05% | M04AA - preparados que inhiben la producción de ácido úrico |
| Cotrimoxazol | 130 | 4,02% | J01EE - combinaciones de sulfonamidas y trimetoprima, incluyendo derivados |
| Dexclorfeniramina | 129 | 3,99% | R06AB - alquilaminas sustituidas |
| Paracetamol | 127 | 3,93% | N02BE - anilidas |
| Lorazepam | 120 | 3,71% | N05BA - derivados de la benzodiazepina |
| Fluconazol | 111 | 3,43% | J02AC - derivados triazólicos |
| Metoclopramida | 101 | 3,13% | A03FA - propulsivos |
| Dexametasona | 95 | 2,94% | H02AB - glucocorticoides |
| Bicarbonato sódico | 93 | 2,88% | B05XA - soluciones electrolíticas |
| Rifaximina | 35 | 1,08% | A07AA - antibióticos |
| Meropenem | 35 | 1,08% | J01DH - derivados del carbapenem |
| Hidrocortisona** | 33 | 1,02% | H02AB - glucocorticoides |
| MESNA | 32 | 0,99% | V03AF - agentes detoxificantes para tratamientos antineoplásicos |
| Clonazepam | 20 | 0,62% | N03AE - derivados de la benzodiazepina |
| Ranitidina | 9 | 0,28% | A02BA - antagonistas del receptor H ₂ |
| Bemiparina | 8 | 0,25% | B01AB - grupo de la heparina |
| Filgrastim | 4 | 0,12% | L03AA - factores estimulantes de colonias |
| Folinato cálcico | 2 | 0,06% | V03AF - agentes detoxificantes para tratamientos antineoplásicos |
| Fosaprepitant | 2 | 0,06% | A04AD - otros antieméticos |
| Inmunoglobulina | 2 | 0,06% | J06BA - inmunoglobulinas humanas normales |
| Esomeprazol | 1 | 0,03% | A02BC - inhibidores de la bomba de protones |
| Rasburicasa | 1 | 0,03% | V03AF - agentes detoxificantes para tratamientos antineoplásicos |

* Respecto al total de fármacos prescritos

** 20 pacientes recibieron hidrocortisona vía intratecal.

Tabla 28. Fármacos de soporte prescritos durante la fase de acondicionamiento.

| Resto de fármacos | Pacientes (N=141) | Porcentaje (%)* | Grupo terapéutico (clasificación ATC) |
|------------------------|-------------------|-----------------|--|
| Lactulosa | 32 | 0,99% | A06AD - laxantes osmóticos |
| Atorvastatina | 24 | 0,74% | C10AA - inhibidores de la HMG- CoA reductasa |
| Clorpromazina | 20 | 0,62% | N05AA - fenotiazinas con cadena lateral alifática |
| Fentanilo | 20 | 0,62% | N02AB - derivados de la fenilpiperidina |
| Bisoprolol | 19 | 0,59% | C07AB - agentes beta-bloqueantes selectivos |
| Levotiroxina | 18 | 0,56% | H03AA - hormonas tiroideas |
| Ácido fólico | 17 | 0,53% | B03BB - ácido fólico y derivados |
| Gabapentina | 17 | 0,53% | N03AX - otros antiepilépticos |
| Amitriptilina | 14 | 0,43% | N06AA - inhibidores no selectivos de la recaptación de monoaminas |
| Piridoxina | 14 | 0,43% | A11HA - otros preparados de vitaminas, monofármacos |
| Pregabalina | 13 | 0,40% | N03AX - otros antiepilépticos |
| Ácido acetilsalicílico | 13 | 0,40% | B01AC - inhibidores de la agregación plaquetaria, excepto heparina |
| Magnesio sulfato | 12 | 0,37% | B05XA - soluciones electrolíticas |
| Diazepam | 11 | 0,34% | N05BA - derivados de la benzodiazepina |
| Cianocobalamina | 11 | 0,34% | B03BA - vitamina B12 (cianocobalamina y análogos) |
| Citrato sódico | 11 | 0,34% | A06AG - enemas |
| Insulina glulisina | 10 | 0,31% | A10AB - insulinas y análogos de acción rápida para inyección |
| Metamizol | 10 | 0,31% | N02BB – pirazolonas |
| Mirtazapina | 10 | 0,31% | N06AX - otros antidepresivos |
| Laurilsulfato sódico | 10 | 0,31% | A06AG - enemas |
| Tiamina | 10 | 0,31% | A11DA - vitamina B1 sola |
| Sertralina | 9 | 0,28% | N06AB - inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina |
| Insulina glargina | 9 | 0,28% | A10AE - insulinas y análogos de acción prolongada para inyección |

*Respecto al total de fármacos prescritos

Tabla 29. Fármacos para el tratamiento sintomático o de las comorbilidades más prescritos durante la fase de acondicionamiento.

4.4. Análisis epidemiológico de las interacciones farmacológicas detectadas durante la fase de acondicionamiento de TPH.

4.4.1. Prevalencia de las interacciones farmacológicas potenciales de riesgo alto.

4.4.1.1. Base de datos Lexicomp®.

La prevalencia de IF de riesgo elevado (niveles D y X) calculada fue del 71,63% con la base de datos Lexicomp®.

4.4.1.2. Base de datos Micromedex®.

Para Micromedex®, la prevalencia de IF de riesgo elevado (graves y contraindicadas) fue del 100%.

4.4.2. Prevalencia de las interacciones farmacológicas detectadas con cada una de las bases de datos utilizadas en función del nivel de riesgo.

4.4.2.1. Base de datos Lexicomp®.

- Prevalencia de interacciones de riesgo D: 70,21%.
- Prevalencia de interacciones de riesgo X: 31,21%.

4.4.2.2. Base de datos Micromedex®.

- Prevalencia de interacciones graves: 100%.
- Prevalencia de interacciones contraindicadas: 87,23%.

En la Figura 10 se representa la prevalencia de IF total y la obtenida según el nivel de riesgo para cada una de las bases de datos estudiadas.

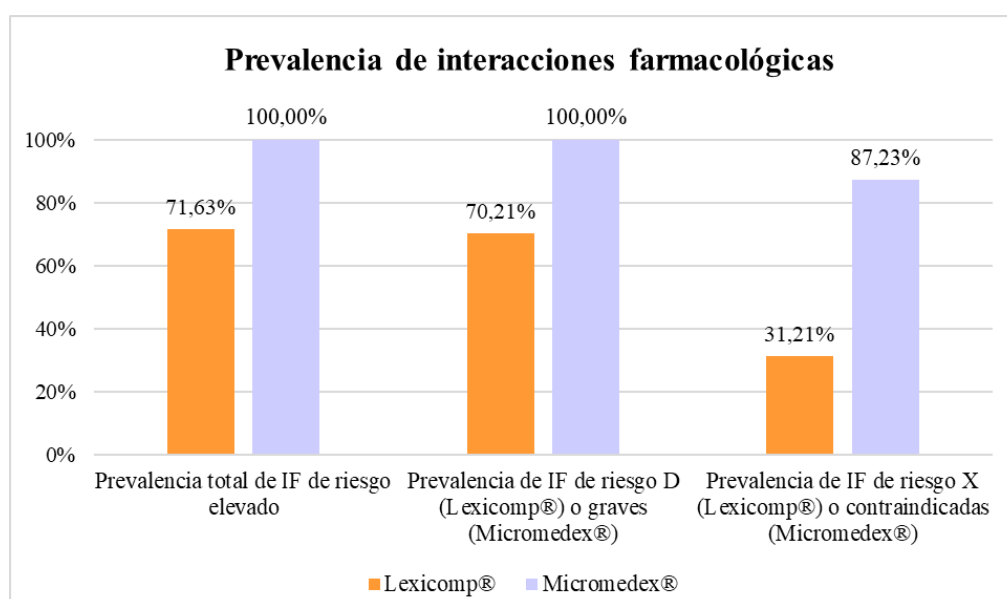


Figura 10. Prevalencia de interacciones farmacológicas total y en función del nivel de riesgo para las bases de datos Lexicomp® y Micromedex®.

4.5. Frecuencia y análisis descriptivo de las interacciones farmacológicas detectadas durante la fase de acondicionamiento de TPH.

4.5.1. Base de datos Lexicomp®.

Durante el periodo de estudio analizado, se detectó con la base de datos Lexicomp® un total de 451 IF potenciales de riesgo elevado (riesgo D y X) en la fase de acondicionamiento, agrupadas en 171 parejas. De este total de IF de riesgo elevado se obtuvo una mediana de 2 (0 – 22) IF por paciente. En función de la diferente información que proporciona la base de datos, las IF detectadas pueden dividirse en:

- Nivel de riesgo:
 - Riesgo D: 381 (84,48%) IF, 143 (83,63%) parejas de fármacos.
 - Riesgo X: 70 (15,52%) IF, 28 (16,37%) parejas de fármacos.

- Nivel de severidad:
 - Leve: 0 (0,0%) IF, 0 (0,0%) parejas de fármacos.
 - Moderada: 105 (23,28%) IF, 44 (25,73%) parejas de fármacos.
 - Grave: 346 (76,72%) IF, 127 (74,27%) parejas de fármacos.
 - Contraindicadas: 0 (0,0%) IF, 0 (0,0%) parejas de fármacos.

- Nivel de evidencia:
 - Escasa: 369 (81,82%) IF, 141 (82,46%) parejas de fármacos.
 - Buena: 55 (12,19%) IF, 21 (12,28%) parejas de fármacos.
 - Excelente: 27 (5,99%) IF, 9 (5,26%) parejas de fármacos.

- Mecanismo de la IF:
 - Farmacocinético: 82 (18,18%) IF, 31 (18,13%) parejas de fármacos.
 - Farmacodinámico: 327 (72,51%) IF, 131 (76,61%) parejas de fármacos.
 - Farmacocinético/farmacodinámico: 3 (0,66%) IF, 2 (1,17%) parejas de fármacos.
 - Desconocido: 39 (8,65%) IF, 7 (4,09%) parejas de fármacos.

No se detectaron IF de riesgo elevado en 40 (28,37%) de los acondicionamientos llevados a cabo.

La Tabla 30 muestra los fármacos más implicados en IF en Lexicomp®, mostrando tanto la implicación en el número de IF totales como en el número de diferentes parejas de IF. En la Tabla 31 se recogen las IF de riesgo elevado (riesgo D y X) más frecuentes detectadas con Lexicomp®. Las Tablas 32 y 33 muestran todas las IF de riesgo X y las IF de riesgo D más frecuentes,

respectivamente. En el Anexo 3 se recogen todas las IF de riesgo elevado detectadas con la base de datos Lexicomp®.

| Fármaco | Implicación en IF totales [n (%)*] | Implicación en IF diferentes [n (%)**] | Fármaco | Implicación en IF totales [n (%)*] | Implicación en IF diferentes [n (%)**] |
|-------------------|------------------------------------|--|---------------|------------------------------------|--|
| Fentanilo | 93 (20,6%) | 22 (12,9%) | Cotrimoxazol | 26 (5,8%) | 3 (1,7%) |
| Clorpromazina | 59 (13,1%) | 8 (4,7%) | Amitriptilina | 22 (4,9%) | 7 (4,1%) |
| Metotrexato | 49 (10,9%) | 5 (2,9%) | Omeprazol | 22 (4,9%) | 6 (3,5%) |
| Metoclopramida | 48 (10,6%) | 13 (7,6%) | Ondansetrón | 21 (4,7%) | 2 (1,2%) |
| Dexclorfeniramina | 47 (10,4%) | 10 (5,8%) | Morfina | 18 (4,0%) | 9 (5,3%) |
| Fluconazol | 43 (9,5%) | 6 (3,5%) | Tramadol | 17 (3,8%) | 11 (6,4%) |
| Metamizol | 40 (8,9%) | 15 (8,7%) | Codeína | 16 (3,5%) | 10 (5,8%) |
| Lorazepam | 37 (8,2%) | 9 (5,3%) | Sertralina | 12 (2,7%) | 5 (2,9%) |
| Enoxaparina | 28 (6,2%) | 13 (7,6%) | Clopidogrel | 11 (2,4%) | 4 (2,3%) |
| Furosemida | 27 (6,0%) | 4 (2,3%) | Tacrolimus | 11 (2,4%) | 2 (1,2%) |

* Respecto al total de IF detectadas.

** Respecto al total de parejas de IF detectadas.

Tabla 30. Fármacos más frecuentemente implicados en IF en Lexicomp®.

| Pareja de fármacos | R | Severidad | Mec. | Descripción del efecto potencial | Evidencia | n (%) |
|------------------------------|---|-----------|------|---|-----------|-----------|
| Metotrexato/cotrimoxazol | D | Grave | — | Potenciación de los efectos adversos/tóxicos del metotrexato | Buena | 23 (5,10) |
| Ondansetrón/clorpromazina | D | Grave | PD | Aumento del riesgo de prolongación del intervalo QT | Escasa | 20 (4,43) |
| Clorpromazina/metoclopramida | X | Grave | PD | Potenciación de los efectos adversos/tóxicos de los antipsicóticos | Escasa | 19 (4,21) |
| Fentanilo/dexclorfeniramina | D | Grave | PD | Potenciación del efecto depresor del SNC del fentanilo | Escasa | 19 (4,21) |
| Fentanilo/lorazepam | D | Grave | PD | Potenciación del efecto depresor del SNC del fentanilo | Escasa | 19 (4,21) |
| Fentanilo/fluconazol | D | Grave | PK | Aumento de la concentración plasmática del fentanilo (inh. CYP3A4) | Escasa | 16 (3,55) |
| Furosemida/metotrexato | D | Grave | PK | Efectos variables: disminución del efecto terapéutico del diurético del asa, aumento de la concentración plasmática del metotrexato, aumento de la concentración plasmática del diurético del asa | Escasa | 14 (3,10) |
| Fluconazol/clorpromazina | D | Grave | PD | Aumento del riesgo de prolongación del intervalo QT | Escasa | 14 (3,10) |
| Amitriptilina/metoclopramida | D | Moderada | PD | Potenciación de los efectos adversos/tóxicos de amitriptilina | Escasa | 8 (1,77) |
| Furosemida/metamizol | D | Moderada | PD | Efectos variables: disminución del efecto diurético de la furosemida, potenciación de los efectos nefrotóxicos del metamizol | Excelente | 8 (1,77) |
| Metotrexato/omeprazol | D | Moderada | — | Aumento de la concentración plasmática del metotrexato | Escasa | 8 (1,77) |

CYP3A4: citocromo P450 3A4; Mec.: mecanismo de la interacción farmacológica; PD: farmacodinámico; PK: farmacocinético; R: riesgo; SNC: sistema nervioso central; “—”: desconocido.

Tabla 31. Interacciones farmacológicas más frecuentes detectadas con la base de datos Lexicomp®.

Resultados

| Pareja de fármacos | R | Severidad | Mec. | Descripción del efecto potencial | Evidencia | n (%) |
|---|---|-----------|------|---|-----------|--------------|
| Clorpromazina/ metoclopramida | X | Grave | PD | Potenciación de los efectos adversos/tóxicos de los antipsicóticos | Escasa | 19 (4,21) |
| Bromuro tiotropio/ dexclorfeniramina | X | Moderada | PD | Potenciación del efecto anticolinérgico del bromuro de tiotropio | Escasa | 6 (1,33) |
| Fludarabina/metamizol | X | Grave | PD | Potenciación de los efectos adversos/tóxicos de los agentes mielosupresores (riesgo de agranulocitosis y pancitopenia) | Escasa | 5 (1,11) |
| Busulfán/metamizol | X | Grave | PD | Potenciación de los efectos adversos/tóxicos de los agentes mielosupresores (riesgo de agranulocitosis y pancitopenia) | Escasa | 3 (0,67) |
| Citarabina/metamizol | X | Grave | PD | Potenciación de los efectos adversos/tóxicos de los agentes mielosupresores (riesgo de agranulocitosis y pancitopenia) | Escasa | 3 (0,67) |
| Metotrexato/metamizol | X | Grave | PD | Potenciación de los efectos adversos/tóxicos de los agentes mielosupresores (riesgo de agranulocitosis y pancitopenia) y potenciación de los efectos adversos del metamizol | Escasa | 3 (0,67) |
| Melfalán/metamizol | X | Grave | PD | Potenciación de los efectos adversos/tóxicos de los agentes mielosupresores (riesgo de agranulocitosis y pancitopenia) | Escasa | 3 (0,67) |
| Cotrimoxazol/folinato | X | Grave | PD | Disminución del efecto terapéutico de la trimetoprima | Escasa | 2 (0,44) |
| Sulpirida/metoclopramida | X | Grave | PD | Potenciación de los efectos adversos/tóxicos de los antipsicóticos | Escasa | 2 (0,44) |
| Bromuro tiotropio/ amitriptilina | X | Moderada | PD | Potenciación del efecto anticolinérgico del bromuro de tiotropio | Escasa | 2 (0,44) |
| Haloperidol/ metoclopramida | X | Grave | PD | Potenciación de los efectos adversos/tóxicos de los antipsicóticos | Escasa | 2 (0,44) |
| Levomepromazina/ metoclopramida | X | Grave | PD | Potenciación de los efectos adversos/tóxicos de los antipsicóticos | Escasa | 2 (0,44) |
| Ciclofosfamida/ metamizol | X | Grave | PD | Potenciación de los efectos adversos/tóxicos de los agentes mielosupresores (riesgo de agranulocitosis y pancitopenia) | Escasa | 2 (0,44) |
| Enoxaparina/uroquinasa | X | Grave | PD | Potenciación del efecto anticoagulante de la enoxaparina | Escasa | 2 (0,44) |
| Metamizol/ketorolaco | X | Grave | PD | Potenciación de los efectos adversos/tóxicos del metamizol | Escasa | 1 (0,22) |
| Lorazepam/olanzapina | X | Grave | PD | Potenciación de los efectos adversos/tóxicos de las benzodiazepinas | Buena | 1 (0,22) |
| Bemiparina/uroquinasa | X | Grave | PD | Potenciación del efecto anticoagulante de la bemiparina | Escasa | 1 (0,22) |
| Carboplatino/metamizol | X | Grave | PD | Potenciación de los efectos adversos/tóxicos de los agentes mielosupresores (riesgo de agranulocitosis y pancitopenia) | Escasa | 1 (0,22) |
| Etopósido/metamizol | X | Grave | PD | Potenciación de los efectos adversos/tóxicos de los agentes mielosupresores (riesgo de agranulocitosis y pancitopenia) | Escasa | 1 (0,22) |
| Rivaroxabán/enoxaparina | X | Grave | PD | Potenciación del efecto anticoagulante del rivaroxabán | Escasa | 1 (0,22) |
| Doxazosina/tamsulosina | X | Grave | PD | Potenciación del efecto antihipertensivo de los alfa-1-antagonistas | Escasa | 1 (0,22) |
| Uroquinasa/sertralina | X | Moderada | PD | Potenciación del efecto anticoagulante de la uroquinasa | Escasa | 1 (0,22) |
| Doxazosina/silodosina | X | Grave | PD | Potenciación del efecto antihipertensivo de los alfa-1-antagonistas | Escasa | 1 (0,22) |
| Sulpirida/risperidona | X | Grave | PD | Potenciación de los efectos adversos/tóxicos de la sulpirida | Escasa | 1 (0,22) |
| Bromuro tiotropio/ hidroxizina | X | Moderada | PD | Potenciación del efecto anticolinérgico del bromuro de tiotropio | Escasa | 1 (0,22) |
| Amitriptilina/linezolid | X | Grave | PD | Potenciación del efecto serotoninérgico de los antidepresivos tricíclicos (amitriptilina), riesgo de síndrome serotoninérgico | Buena | 1 (0,22) |
| Linezolid/ metoclopramida | X | Moderada | PD | Potenciación del efecto hipertensivo del linezolid (IMAO) | Escasa | 1 (0,22) |
| Uroquinasa/clopidogrel | X | Grave | PD | Potenciación del efecto anticoagulante de la uroquinasa | Escasa | 1 (0,22) |

IMAO: inhibidor de la monoamino oxidasa; Mec.: mecanismo de la interacción farmacológica; PD: farmacodinámico; R: riesgo.

Tabla 32. Interacciones farmacológicas de riesgo X detectadas con la base de datos Lexicomp®.

| Pareja de fármacos | R | Severidad | Mec. | Descripción del efecto potencial | Evidencia | n (%) |
|----------------------------------|---|-----------|------|---|-----------|-----------|
| Metotrexato/cotrimoxazol | D | Grave | - | Potenciación de los efectos adversos/tóxicos del metotrexato | Buena | 23 (5,10) |
| Ondansetrón/ clorpromazina | D | Grave | PD | Aumento del riesgo de prolongación del intervalo QT | Escasa | 20 (4,43) |
| Fentanilo/ dexclorfeniramina | D | Grave | PD | Potenciación del efecto depresor del SNC del fentanilo | Escasa | 19 (4,21) |
| Fentanilo/lorazepam | D | Grave | PD | Potenciación del efecto depresor del SNC del fentanilo | Escasa | 19 (4,21) |
| Fentanilo/fluconazol | D | Grave | PK | Aumento de la concentración plasmática del fentanilo (inh. CYP3A4) | Escasa | 16 (3,55) |
| Furosemida/metotrexato | D | Grave | PK | Efectos variables: disminución del efecto terapéutico del diurético del asa, aumento de la concentración plasmática del metotrexato y del diurético del asa | Escasa | 14 (3,10) |
| Fluconazol/clorpromazina | D | Grave | PD | Aumento del riesgo de prolongación del intervalo QT | Escasa | 14 (3,10) |
| Amitriptilina/ metoclopramida | D | Moderada | PD | Potenciación de los efectos adversos/tóxicos de amitriptilina | Escasa | 8 (1,77) |
| Furosemida/metamizol | D | Moderada | PD | Efectos variables: disminución del efecto diurético de la furosemida, potenciación de los efectos nefrotóxicos del metamizol | Excelente | 8 (1,77) |
| Metotrexato/omeprazol | D | Moderada | - | Aumento de la concentración plasmática del metotrexato | Escasa | 8 (1,77) |
| Fentanilo/amitriptilina | D | Grave | PD | Efectos variables: Potenciación del efecto depresor del SNC del fentanilo y potenciación del efecto serotoninérgico de los antidepresivos tricíclicos (amitriptilina), riesgo de síndrome serotoninérgico | Buena | 7 (1,55) |
| Tacrolimus/fluconazol | D | Moderada | PK | Aumento de la concentración plasmática de tacrolimus | Excelente | 6 (1,33) |
| Fentanilo/gabapentina | D | Grave | PD | Potenciación del efecto depresor del SNC del fentanilo | Escasa | 6 (1,33) |
| Tacrolimus/omeprazol | D | Grave | PK | Aumento de la concentración plasmática de tacrolimus (inh. CYP2C19) | Buena | 5 (1,11) |
| Morfina/ dexclorfeniramina | D | Grave | PD | Potenciación del efecto depresor del SNC de los analgésicos opioides | Escasa | 5 (1,11) |
| Codeína/ dexclorfeniramina | D | Grave | PD | Potenciación del efecto depresor del SNC de los analgésicos opioides | Escasa | 4 (0,89) |
| Codeína/lorazepam | D | Grave | PD | Potenciación del efecto depresor del SNC de los analgésicos opioides | Escasa | 4 (0,89) |
| Sertralina/metoclopramida | D | Moderada | PD | Potenciación de los efectos adversos/tóxicos de los ISRS | Escasa | 4 (0,89) |
| Furosemida/ibuprofeno | D | Moderada | PD | Efectos variables: disminución del efecto diurético de la furosemida y potenciación de los efectos nefrotóxicos de los AINE. | Excelente | 4 (0,89) |
| Morfina/lorazepam | D | Grave | PD | Efecto aditivo: aumento de los efectos tóxicos de los depresores del SNC | Escasa | 4 (0,89) |
| Alopurinol/ramipril | D | Grave | - | Aumento del potencial de reacciones alérgicas o de hipersensibilidad al alopurinol | Escasa | 4 (0,89) |
| Fentanilo/pregabalina | D | Grave | PD | Potenciación del efecto depresor del SNC del fentanilo | Escasa | 4 (0,89) |
| Clopidogrel/omeprazol | D | Grave | PK | Disminución del efecto antiplaquetario del clopidogrel, disminución de la concentración plasmática del metabolito activo del clopidogrel | Escasa | 4 (0,89) |
| Tramadol/ dexclorfeniramina | D | Grave | PD | Potenciación del efecto depresor del SNC de los agonistas opioides | Escasa | 4 (0,89) |
| Tramadol/lorazepam | D | Grave | PD | Potenciación del efecto depresor del SNC de los agonistas opioides | Escasa | 4 (0,89) |
| Enoxaparina/duloxetina | D | Moderada | PD | Aumento del efecto anticoagulante de la enoxaparina | Escasa | 4 (0,89) |
| Enoxaparina/sertralina | D | Moderada | PD | Aumento del efecto anticoagulante de la enoxaparina | Escasa | 4 (0,89) |
| Enoxaparina/metamizol | D | Moderada | PD | Aumento del efecto anticoagulante de la enoxaparina | Escasa | 4 (0,89) |

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; CYP2C19: citocromo P450 2C19; CYP3A4: citocromo P450 3A4; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; Mec.: mecanismo de la interacción farmacológica; PD: farmacodinámico; PK: farmacocinético; R: riesgo; SNC: sistema nervioso central; "-": desconocido.

Tabla 33. Interacciones farmacológicas de riesgo D más frecuentes detectadas con la base de datos Lexicomp®.

Resultados

La mediana de duración de las IF detectadas con mayor frecuencia en Lexicomp® se refleja en la Tabla 34.

| Pareja de fármacos | n | Riesgo | Duración (días) [mediana (rango)] |
|------------------------------|----|--------|--------------------------------------|
| Metotrexato/cotrimoxazol | 23 | D | 1 (1 – 2) |
| Ondansetrón/clorpromazina | 20 | D | 4 (1 – 8) |
| Fentanilo/lorazepam | 19 | D | 3 (1 – 7) |
| Fentanilo/dexclorfeniramina | 19 | D | 1 (1 – 6) |
| Clorpromazina/metoclopramida | 19 | X | 4 (1 – 8) |
| Fentanilo/fluconazol | 16 | D | 3 (1 – 7) |
| Fluconazol/clorpromazina | 14 | D | 1 (1 – 6) |
| Furosemida/metotrexato | 14 | D | 1 (1 – 2) |
| Amitriptilina/metoclopramida | 8 | D | 3 (1 – 7) |
| Furosemida/metamizol | 8 | D | 1,5 (1 – 7) |
| Metotrexato/omeprazol | 8 | D | 1 (1 – 1) |

Tabla 34. Duración de las IF más frecuentemente detectadas con Lexicomp®.

4.5.2. Base de datos Micromedex®.

En los 141 acondicionamientos llevados a cabo, se encontraron 1.225 IF potenciales graves y contraindicadas con la base de datos Micromedex®, agrupadas en 319 parejas de IF. La mediana de IF por paciente fue de 6 (1 – 49). Según los datos obtenidos en Micromedex® sobre la severidad, evidencia y mecanismo, las IF detectadas pueden clasificarse:

- Nivel de severidad:
 - o Grave: 1.042 (85,06%) IF, 300 (94,04%) parejas de fármacos.
 - o Contraindicada: 183 (14,94%) IF, 19 (5,96%) parejas de fármacos.

- Nivel de evidencia:
 - o Escasa: 980 (80,00%) IF, 261 (81,82%) parejas de fármacos.
 - o Buena: 160 (13,06%) IF, 38 (11,91%) parejas de fármacos.
 - o Excelente: 85 (6,94%) IF, 20 (6,27%) parejas de fármacos.

- Mecanismo de la IF:
 - o Farmacocinético: 158 (12,90%) IF, 45 (14,11%) parejas de fármacos.
 - o Farmacodinámico: 918 (74,94%) IF, 237 (74,29%) parejas de fármacos.

- Farmacocinético/Farmacodinámico: 49 (4,00%) IF, 12 (3,76%) parejas de fármacos.
- Desconocido: 100 (8,16%) IF, 25 (7,84%) parejas de fármacos.

Los fármacos más implicados en IF en Micromedex® se exponen en la Tabla 35, indicando tanto la implicación en el número de IF totales como en el número de diferentes parejas de IF.

En la Tabla 36 se recogen las IF graves y contraindicadas más frecuentes detectadas con Micromedex®. Las Tablas 37 y 38 muestran todas las IF contraindicadas y las IF graves más frecuentes, respectivamente.

Todas las IF de riesgo elevado detectadas con la base de datos Micromedex® se recogen en el Anexo 4.

| Fármaco | Implicación en IF totales [n (%)*] | Implicación en IF diferentes [n (%)**] | Fármaco | Implicación en IF totales [n (%)*] | Implicación en IF diferentes [n (%)**] |
|----------------|------------------------------------|--|--------------|------------------------------------|--|
| Fluconazol | 330 (26,9%) | 34 (10,7%) | Enoxaparina | 47 (3,8%) | 15 (4,7%) |
| Ondansetrón | 256 (20,9%) | 32 (10,0%) | Metamizol | 42 (3,4%) | 15 (4,7%) |
| Metoclopramida | 231 (18,9%) | 32 (10,0%) | Omeprazol | 42 (3,4%) | 6 (1,9%) |
| Cotrimoxazol | 164 (13,4%) | 17 (5,3%) | Dexametasona | 41 (3,3%) | 11 (3,4%) |
| Lorazepam | 161 (13,1%) | 13 (4,1%) | Gabapentina | 38 (3,1%) | 10 (3,1%) |
| Fentanilo | 130 (10,6%) | 28 (8,8%) | Mirtazapina | 38 (3,1%) | 14 (4,4%) |
| Clorpromazina | 80 (6,5%) | 15 (4,7%) | Tacrolimus | 32 (2,6%) | 8 (2,5%) |
| Amitriptilina | 66 (5,4%) | 15 (4,7%) | Tramadol | 31 (2,5%) | 18 (5,6%) |
| Sertralina | 51 (4,2%) | 21 (6,6%) | Escitalopram | 29 (2,4%) | 8 (2,5%) |
| Metotrexato | 49 (4,0%) | 4 (1,2%) | Codeína | 27 (2,2%) | 15 (4,7%) |

* Respecto al total de IF detectadas.

** Respecto al total de parejas de IF detectadas.

Tabla 35. Fármacos más frecuentemente implicados en IF en Micromedex®.

Resultados

| Pareja de fármacos | Severidad | Mec. | Descripción del efecto potencial | Evidencia | n (%) |
|------------------------------|----------------|-------|---|-----------|------------|
| Fluconazol/ondansetrón | Contraindicada | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT | Escasa | 107 (8,73) |
| Fluconazol/cotrimoxazol | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de cardiotoxicidad (prolongación intervalo QT, <i>torsade de pointes</i> , paro cardíaco) | Escasa | 85 (6,94) |
| Lorazepam/metoclopramida | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de depresión del SNC | Escasa | 85 (6,94) |
| Metotrexato/omeprazol | Grave | PK | Aumento de la concentración plasmática de metotrexato y de su metabolito, incremento del riesgo de toxicidad por metotrexato | Buena | 23 (1,88) |
| Metotrexato/cotrimoxazol | Grave | PK/PD | Incremento del riesgo de toxicidad por metotrexato (mielotoxicidad, pancitopenia, anemia megaloblástica) | Excelente | 22 (1,80) |
| Atorvastatina/fluconazol | Grave | – | Incremento del riesgo de miopatía y rabdomiólisis | Buena | 20 (1,63) |
| Clorpromazina/ondansetrón | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT | Escasa | 20 (1,63) |
| Fentanilo/ondansetrón | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico | Escasa | 20 (1,63) |
| Clorpromazina/metoclopramida | Contraindicada | – | Incremento del riesgo de reacciones extrapiramidales y síndrome neuroléptico maligno | Escasa | 19 (1,55) |
| Fentanilo/lorazepam | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de depresión del SNC | Escasa | 19 (1,55) |
| Gabapentina/lorazepam | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de depresión del SNC | Escasa | 17 (1,39) |
| Dexametasona/fentanilo | Grave | PK | Disminución de la concentración plasmática de fentanilo (inducción CYP3A4) | Excelente | 16 (1,31) |
| Fentanilo/fluconazol | Grave | PK | Incremento del riesgo de toxicidad por fentanilo (inhibición CYP3A4) | Excelente | 16 (1,31) |
| Fentanilo/metoclopramida | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de depresión del SNC | Escasa | 16 (1,31) |
| Clorpromazina/fluconazol | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de cardiotoxicidad (prolongación intervalo QT, <i>torsade de pointes</i> , paro cardíaco) | Escasa | 14 (1,14) |
| Clonazepam/metoclopramida | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de depresión del SNC | Escasa | 14 (1,14) |
| Amitriptilina/ondansetrón | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT | Escasa | 14 (1,14) |
| Clorpromazina/cotrimoxazol | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de cardiotoxicidad (prolongación intervalo QT, <i>torsade de pointes</i> , paro cardíaco) | Escasa | 13 (1,06) |
| Amitriptilina/fluconazol | Grave | PD | Incremento del riesgo de toxicidad por amitriptilina y aumento del riesgo de cardiotoxicidad | Buena | 11 (0,90) |
| Amitriptilina/metoclopramida | Contraindicada | – | Incremento del riesgo de reacciones extrapiramidales y síndrome neuroléptico maligno | Escasa | 10 (0,82) |
| Lorazepam/pregabalina | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de depresión del SNC | Escasa | 10 (0,82) |
| Mirtazapina/ondansetrón | Grave | PD | Incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico | Escasa | 10 (0,82) |

CYP3A4: citocromo P450 3A4; Mec.: mecanismo de la interacción farmacológica; PD: farmacodinámico; PK: farmacocinético; PK/PD: farmacocinético y farmacodinámico; SNC: sistema nervioso central; “–”: desconocido.

Tabla 36. Interacciones farmacológicas graves y contraindicadas más frecuentes detectadas con Micromedex®.

| Pareja de fármacos | Severidad | Mec. | Descripción del efecto potencial | Evidencia | n (%) |
|--------------------------------|----------------|-------|---|-----------|------------|
| Fluconazol/ondansetrón | Contraindicada | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT | Escasa | 107 (8,73) |
| Clorpromazina/metoclopramida | Contraindicada | – | Incremento del riesgo de reacciones extrapiramidales y síndrome neuroléptico maligno | Escasa | 19 (1,55) |
| Amitriptilina/metoclopramida | Contraindicada | – | Incremento del riesgo de reacciones extrapiramidales y síndrome neuroléptico maligno | Escasa | 10 (0,82) |
| Metoclopramida/sertralina | Contraindicada | – | Incremento del riesgo de reacciones extrapiramidales y síndrome neuroléptico maligno | Escasa | 7 (0,57) |
| Fluconazol/tacrolimus | Contraindicada | PK/PD | Incremento de la exposición a tacrolimus (inhibición CYP3A4) y riesgo de toxicidad, incluyendo prolongación del intervalo QT | Excelente | 6 (0,49) |
| Fluconazol/mirtazapina | Contraindicada | PK/PD | Aumento de la concentración plasmática de mirtazapina (inhibición CYP3A4) y aumento del riesgo de prolongación del intervalo QT y arritmias ventriculares | Escasa | 6 (0,49) |
| Escitalopram/fluconazol | Contraindicada | PK/PD | Mayor exposición a escitalopram (inhibición CYP3A4 y CYP2C19) y mayor riesgo de prolongación del intervalo QT | Escasa | 5 (0,41) |
| Escitalopram/metoclopramida | Contraindicada | – | Incremento del riesgo de reacciones extrapiramidales y síndrome neuroléptico maligno | Escasa | 5 (0,41) |
| Duloxetina/metoclopramida | Contraindicada | – | Incremento del riesgo de reacciones extrapiramidales y síndrome neuroléptico maligno | Escasa | 3 (0,24) |
| Metoclopramida/sulpirida | Contraindicada | – | Incremento del riesgo de reacciones extrapiramidales y síndrome neuroléptico maligno | Escasa | 2 (0,16) |
| Metoclopramida/venlafaxina | Contraindicada | – | Incremento del riesgo de reacciones extrapiramidales y síndrome neuroléptico maligno | Escasa | 2 (0,16) |
| Haloperidol/metoclopramida | Contraindicada | – | Incremento del riesgo de reacciones extrapiramidales y síndrome neuroléptico maligno | Escasa | 2 (0,16) |
| Levomepromazina/metoclopramida | Contraindicada | – | Incremento del riesgo de reacciones extrapiramidales y síndrome neuroléptico maligno | Escasa | 2 (0,16) |
| Fluconazol/haloperidol | Contraindicada | PK/PD | Mayor exposición al haloperidol (inhibición CYP3A4) y mayor riesgo de prolongación del intervalo QT | Escasa | 2 (0,16) |
| Metamizol/ketorolaco | Contraindicada | PD | Efecto aditivo: incremento de los efectos adversos gastrointestinales (úlceras pépticas, sangrado gastrointestinal y/o perforación) | Escasa | 1 (0,08) |
| Ondansetrón/posaconazol | Contraindicada | PK/PD | Incremento de la concentración plasmática de ondansetrón (inhibición CYP3A4) y del riesgo de prolongación del intervalo QT | Escasa | 1 (0,08) |
| Amitriptilina/linezolid | Contraindicada | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico (hipertermia, hiperreflexia, mioclonías, cambios en el estado mental) | Buena | 1 (0,08) |
| Defibrotide/enoxaparina | Contraindicada | PD | Incremento del riesgo de hemorragia | Escasa | 1 (0,08) |
| Fluconazol/solifenacina | Contraindicada | PK/PD | Incremento de la concentración plasmática de solifenacina (inhibición CYP3A4) y del riesgo de prolongación del intervalo QT | Escasa | 1 (0,08) |

CYP2C19: citocromo P450 2C19; CYP3A4: citocromo P450 3A4; Mec.: mecanismo de la interacción farmacológica; PD: farmacodinámico; PK: farmacocinético; PK/PD: farmacocinético y farmacodinámico; “–”: desconocido.

Tabla 37. Interacciones farmacológicas contraindicadas detectadas con Micromedex®.

Resultados

| Pareja de fármacos | Severidad | Mec. | Descripción del efecto potencial | Evidencia | n (%) |
|----------------------------|-----------|-------|---|-----------|-----------|
| Lorazepam/metoclopramida | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de depresión del SNC | Escasa | 85 (6,94) |
| Fluconazol/cotrimoxazol | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de cardiotoxicidad (prolongación intervalo QT, <i>torsade de pointes</i> , paro cardíaco) | Escasa | 85 (6,94) |
| Metotrexato/omeprazol | Grave | PK | Aumento de la concentración plasmática de metotrexato y de su metabolito, incremento del riesgo de toxicidad por metotrexato | Buena | 23 (1,88) |
| Metotrexato/cotrimoxazol | Grave | PK/PD | Incremento del riesgo de toxicidad por metotrexato (mielotoxicidad, pancitopenia, anemia megaloblástica) | Excelente | 22 (1,80) |
| Atorvastatina/fluconazol | Grave | – | Incremento del riesgo de miopatía y rabdomiólisis | Buena | 20 (1,63) |
| Clorpromazina/ondansetrón | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT | Escasa | 20 (1,63) |
| Fentanilo/ondansetrón | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico | Escasa | 20 (1,63) |
| Fentanilo/lorazepam | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de depresión del SNC | Escasa | 19 (1,55) |
| Gabapentina/lorazepam | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de depresión del SNC | Escasa | 17 (1,39) |
| Dexametasona/fentanilo | Grave | PK | Disminución de la concentración plasmática de fentanilo (inducción CYP3A4) | Excelente | 16 (1,31) |
| Fentanilo/fluconazol | Grave | PK | Incremento del riesgo de toxicidad por fentanilo (inhibición CYP3A4) | Excelente | 16 (1,31) |
| Fentanilo/metoclopramida | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de depresión del SNC | Escasa | 16 (1,31) |
| Clorpromazina/fluconazol | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de cardiotoxicidad (prolongación intervalo QT, <i>torsade de pointes</i> , paro cardíaco) | Escasa | 14 (1,14) |
| Clonazepam/metoclopramida | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de depresión del SNC | Escasa | 14 (1,14) |
| Amitriptilina/ondansetrón | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT | Escasa | 14 (1,14) |
| Clorpromazina/cotrimoxazol | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de cardiotoxicidad (prolongación intervalo QT, <i>torsade de pointes</i> , paro cardíaco) | Escasa | 13 (1,06) |
| Amitriptilina/fluconazol | Grave | PD | Incremento del riesgo de toxicidad por amitriptilina y aumento del riesgo de cardiotoxicidad | Buena | 11 (0,90) |
| Mirtazapina/ondansetrón | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico | Escasa | 10 (0,82) |
| Lorazepam/pregabalina | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de depresión del SNC | Escasa | 10 (0,82) |
| Amitriptilina/cotrimoxazol | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de cardiotoxicidad (prolongación intervalo QT, <i>torsade de pointes</i> , paro cardíaco) | Buena | 9 (0,73) |
| Metamizol/enoxaparina | Grave | PD | Incremento del riesgo de hemorragia (disminución de la función plaquetaria, disminución de la coagulación) | Buena | 9 (0,73) |
| Ondansetrón/sertralina | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico y del riesgo de prolongación del intervalo QT | Escasa | 9 (0,73) |
| Ondansetrón/tacrolimus | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT | Escasa | 8 (0,65) |
| Metamizol/furosemida | Grave | PD | Reducción de la efectividad del diurético y posible nefrotoxicidad (disminución de la síntesis renal de prostaglandinas) | Buena | 8 (0,65) |
| Enoxaparina/sertralina | Grave | – | Incremento del riesgo de hemorragia | Buena | 8 (0,65) |
| Fluconazol/sertralina | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT | Escasa | 8 (0,65) |
| Cloruro potásico/ramipril | Grave | PD | Riesgo de hiperkalemia (niveles bajos de aldosterona) | Buena | 8 (0,65) |
| Ramipril/cotrimoxazol | Grave | PD | Efecto aditivo: riesgo de hiperkalemia | Escasa | 8 (0,65) |
| Duloxetina/ondansetrón | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico | Escasa | 8 (0,65) |

Mec.: mecanismo de la interacción farmacológica; PD: farmacodinámico; PK: farmacocinético; PK/PD: farmacocinético y farmacodinámico; SNC: sistema nervioso central; “–”: desconocido.

Tabla 38. Interacciones farmacológicas graves más frecuentes detectadas con Micromedex®.

En la Tabla 39 se recoge la mediana de duración de las IF encontradas en Micromedex® de forma más reiterada.

| Pareja de fármacos | n | Severidad | Duración (días) [mediana (rango)] |
|------------------------------|-----|----------------|--------------------------------------|
| Fluconazol/ondansetrón | 107 | Contraindicada | 3 (1 – 9) |
| Lorazepam/metoclopramida | 85 | Grave | 3 (1 – 8) |
| Fluconazol/cotrimoxazol | 85 | Grave | 2 (1 – 7) |
| Metotrexato/omeprazol | 23 | Grave | 1 (1 – 2) |
| Metotrexato/cotrimoxazol | 22 | Grave | 1 (1 – 2) |
| Clorpromazina/ondansetrón | 20 | Grave | 4 (1 – 8) |
| Atorvastatina/fluconazol | 20 | Grave | 3 (1 – 7) |
| Fentanilo/ondansetrón | 20 | Grave | 3 (1 – 7) |
| Clorpromazina/metoclopramida | 19 | Contraindicada | 4 (1 – 8) |
| Fentanilo/lorazepam | 19 | Grave | 3 (1 – 7) |
| Gabapentina/lorazepam | 17 | Grave | 3 (1 – 7) |

Tabla 39. Duración de las IF más frecuentemente detectadas con Micromedex®.

4.5.3. Concordancia entre las IF comunes en ambas bases de datos.

En el total de IF recopiladas, se encontraron 106 parejas de fármacos comunes en ambas BD (61,99% respecto al total de parejas de fármacos en Lexicomp® y 33,23% respecto al total de parejas de fármacos en Micromedex®) (Figura 11). Tras establecer la equivalencia entre los diferentes niveles de riesgo de cada BD, equiparando las IF de riesgo D (Lexicomp®) y graves (Micromedex®) y, del mismo modo, las IF de riesgo X (Lexicomp®) y contraindicadas (Micromedex®), se obtuvo una concordancia en el nivel de riesgo entre estas IF del 84,91%. En cuanto al nivel de evidencia asignado y el mecanismo de IF detallado por las BD, la información coincidía en un 75,47% y 81,13%, respectivamente.

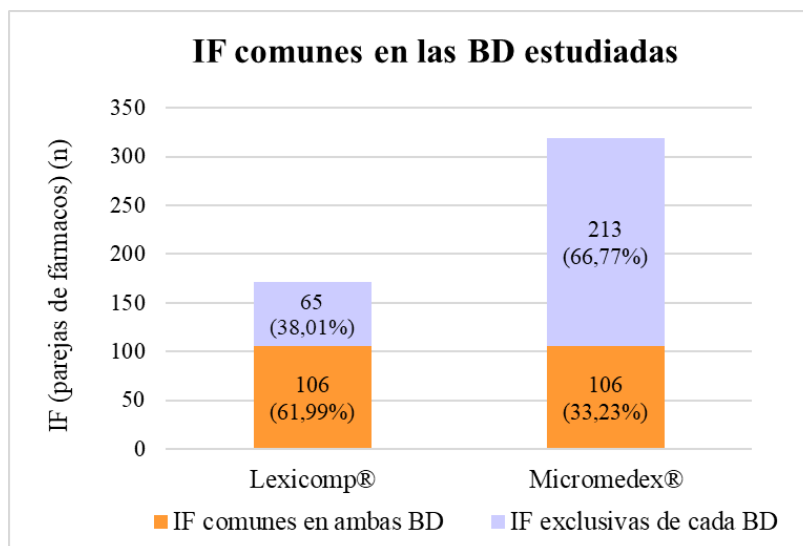


Figura 11. Proporción de IF comunes respecto al total de parejas de IF detectadas en cada base de datos.

4.6. Análisis estadístico de los factores de riesgo asociados a las interacciones farmacológicas detectadas. Estadística inferencial.

4.6.1. Análisis univariante de las variables dependientes categóricas.

Mediante la prueba de chi-cuadrado se estudió la asociación entre las variables dependientes categóricas (presencia/ausencia de IF en cada una de las bases de datos) y las variables independientes categóricas: sexo (hombre/mujer), tipo de TPH (autólogo/alógeno), fuente de progenitores hematopoyéticos (sangre periférica/médula ósea), intensidad del acondicionamiento (mieloablativo/intensidad reducida/no mieloablativo), administración de triple intratecal (sí/no), diagnóstico, índice de Karnofsky, presencia de comorbilidades, índice de Sorrow, estado de la enfermedad (RC/MBRP/RP/refractariedad/recaída).

Se analizó la distribución y la igualdad de varianzas de las variables numéricas independientes mediante la prueba estadística de Kolmogorov-Smirnov y la prueba de Levene, respectivamente. Posteriormente, se utilizó la prueba t de Student (paramétrica) para estudiar la relación entre las variables dependientes categóricas y las variables independientes numéricas con una distribución normal: superficie corporal (m^2) y aclaramiento de creatinina (mL/min). Para el resto de variables numéricas, que no seguían una distribución normal, se utilizó la prueba U de Mann-Whitney (no paramétrica): edad, IMC, bilirrubina total, enzimas hepáticas, duración del acondicionamiento, número de líneas previas de tratamiento, número de TPH previos y número de fármacos prescritos (totales, antineoplásicos e inmunosupresores, soporte y resto).

4.6.1.1. Variable dependiente: presencia/ausencia de IF totales en Lexicomp®.

En la Tabla 40 se muestran los resultados de los análisis entre la variable dependiente cualitativa (presencia o ausencia de IF totales en Lexicomp®) y las variables independientes cualitativas. Posteriormente, se reflejan los datos obtenidos tras analizar la variable dependiente mencionada y las variables independientes cuantitativas en la Tabla 41.

| | | Variable dependiente | | p valor | OR (IC95%) | |
|---|----------------------------------|--------------------------------------|-----|---------|--------------|--------------------------|
| | | Presencia de IF Lexicomp® | | | | |
| | | Sí | No | | | |
| Variables independientes cualitativas | Sexo | Hombre | 53 | 25 | 0,268 | - |
| | | Mujer | 49 | 14 | | |
| | Tipo de TPH | TASPE | 70 | 31 | 0,284 | - |
| | | Alogénico | 32 | 8 | | |
| | Fuente de progenitores | Sangre periférica | 101 | 39 | 1,000 | - |
| | | Médula ósea | 1 | 0 | | |
| | Intensidad del acondicionamiento | Mieloablativo | 77 | 30 | 0,445 | - |
| | | Intensidad reducida | 21 | 9 | | |
| | | No mieloablativo | 4 | 0 | | |
| | TIT | Sí | 26 | 0 | 0,001 | 1,513 (1,327 – 1,725) |
| | | No | 76 | 39 | | |
| | Diagnóstico | Mieloma múltiple | 48 | 17 | 0,209 | - |
| | | N. de células B maduras | 23 | 11 | | |
| | | Linfoma de Hodgkin | 5 | 6 | | |
| | | N. de células T y células NK maduras | 2 | 3 | | |
| Síndrome mielodisplásico | | 3 | 0 | | | |
| Leucemia mieloide aguda | | 9 | 2 | | | |
| N. mieloproliferativas crónicas | | 2 | 0 | | | |
| N. mielodisplásicas/mieloproliferativas | | 1 | 0 | | | |
| Patologías no malignas | | 1 | 0 | | | |
| Tumores sólidos | | 6 | 0 | | | |
| Índice de Karnofsky | 90 – 100 | 71 | 32 | 0,480 | - | |
| | 70 – 80 | 14 | 5 | | | |
| | ≤ 60 | 3 | 0 | | | |
| Presencia de comorbilidades | Sí | 82 | 25 | 0,071 | - | |
| | No | 20 | 14 | | | |
| Índice de Sorror (HCT-CI) | Riesgo bajo (0) | 35 | 20 | 0,180 | - | |
| | Riesgo intermedio (1 – 2) | 33 | 9 | | | |
| | Riesgo alto (≥ 3) | 34 | 10 | | | |
| Estado de la enfermedad | RC | 47 | 24 | 0,131 | - | |
| | MBRP | 23 | 2 | | | |
| | RP | 22 | 10 | | | |
| | Refractariedad | 8 | 2 | | | |
| | Recaída | 1 | 0 | | | |

IF: interacción farmacológica; MBRP: muy buena respuesta parcial; OR: odds ratio; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; TASPE: trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos; TIT: terapia triple intratecal; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Tabla 40. Análisis entre la variable dependiente cualitativa (presencia/ausencia de IF totales en Lexicomp®) y las variables independientes cualitativas.

| | Variable dependiente | | N | Mediana (rango) | P valor |
|---|--|-----|--------------|-----------------------|---------|
| | Presencia de IF Lexicomp® | | | | |
| Variables independientes cuantitativas [Mediana (rango)] | Edad (años) | Sí | 102 | 58 (21 – 75) | 0,807 |
| | | No | 39 | 57 (16 – 74) | |
| | IMC (kg/m ²) | Sí | 102 | 26,90 (15,20 – 47,70) | 0,906 |
| | | No | 39 | 26,80 (15,10 – 53,80) | |
| | Superficie corporal (m ²) (Media±DE) | Sí | 102 | 1,773 ± 0,193 | 0,362 |
| | | No | 39 | 1,808 ± 0,218 | |
| | Aclaramiento de creatinina (mL/min) (Media±DE) | Sí | 102 | 107,594 ± 39,625 | 0,426 |
| | | No | 39 | 101,252 ± 48,403 | |
| | Bilirrubina total (mg/dL) | Sí | 102 | 0,35 (0,11 – 1,13) | 0,331 |
| | | No | 39 | 0,38 (0,15 – 1,39) | |
| | Fosfatasa alcalina (UI/L) | Sí | 100 | 71 (17 – 607) | 0,274 |
| | | No | 38 | 69 (30 – 125) | |
| | GOT/AST (U/L) | Sí | 100 | 17 (8 – 47) | 0,103 |
| | | No | 37 | 20 (10 – 37) | |
| | GPT/ALT (U/L) | Sí | 102 | 18 (4 – 84) | 0,695 |
| No | | 39 | 16 (10 – 47) | | |
| Duración acondicionamiento (días) | Sí | 102 | 6 (2 – 8) | 0,660 | |
| | No | 39 | 6 (2 – 9) | | |
| Líneas previas (n) | Sí | 102 | 1 (0 – 4) | 0,798 | |
| | No | 39 | 1 (0 – 5) | | |
| TPH previos (n) | Sí | 102 | 0 (0 – 2) | 0,504 | |
| | No | 39 | 0 (0 – 2) | | |
| Fármacos totales (n) | Sí | 102 | 23 (15 – 36) | < 0,001 | |
| | No | 39 | 20 (16 – 30) | | |
| Fármacos antineoplásicos e inmunosupresores (n) | Sí | 102 | 2 (1 – 5) | 0,424 | |
| | No | 39 | 3 (1 – 4) | | |
| Fármacos soporte (n) | Sí | 102 | 15 (11 – 20) | 0,457 | |
| | No | 39 | 15 (13 – 20) | | |
| Resto fármacos (n) | Sí | 102 | 5 (0 – 18) | < 0,001 | |
| | No | 39 | 3 (0 – 13) | | |

DE: desviación estándar; GOT/AST: Aspartato-aminotransferasa; GPT/ALT: Alanina-aminotransferasa; IF: interacción farmacológica; IMC: índice de masa corporal; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Tabla 41. Análisis entre la variable dependiente cualitativa (presencia/ausencia de IF totales en Lexicomp®) y las variables independientes cuantitativas.

4.6.1.2. Variable dependiente: presencia/ausencia de IF totales en Micromedex®.

La prevalencia de IF de riesgo elevado en Micromedex® (graves y contraindicadas) fue del 100%. Todos los pacientes tuvieron al menos una interacción de este tipo, por lo que no se analizó la asociación entre la presencia o ausencia de estas IF con las variables independientes categóricas y numéricas mencionadas anteriormente para la base de datos Micromedex®.

4.6.2. Análisis multivariante de las variables dependientes categóricas.

4.6.2.1. Variable dependiente: presencia/ausencia de IF totales en Lexicomp®.

Se llevó a cabo un análisis multivariante para determinar los factores de riesgo de sufrir una interacción farmacológica. Se realizó un análisis de regresión logística entre la variable dependiente “presencia/ausencia de IF en Lexicomp®” y las variables predictoras con significancia estadística (p valor $< 0,05$) en el análisis univariante previo (“TIT”, “fármacos totales” y “resto de fármacos”) (Tabla 42).

| | | | Variable dependiente | | p valor | OR (IC95%) |
|--------------------------|----------------------|----------|---------------------------|--------------|-------------------|--------------------------|
| | | | Presencia de IF Lexicomp® | | | |
| | | | Sí | No | | |
| Variables independientes | TIT | Sí No | 26 76 | 0 39 | 0,998 | - |
| | Fármacos totales (n) | | 23 (15 – 36) | 20 (16 – 30) | 0,153 | - |
| | Resto fármacos (n) | | 5 (0 – 18) | 3 (0 – 13) | < 0,001 | 1,558 (1,292 – 1,879) |

IF: interacción farmacológica; OR: odds ratio; TIT: terapia triple intratecal.

Tabla 42. Análisis multivariante entre la variable dependiente cualitativa (presencia/ausencia de IF totales en Lexicomp®) y las variables independientes con $p < 0,05$.

Se observó significancia estadística con la variable “resto de fármacos”, obteniéndose la ecuación del modelo, que se muestra a continuación, para predecir la probabilidad de sufrir una IF. El valor de R^2 de Nagelkerke fue de 0,302, lo que sugiere que el modelo podría explicar el 30,2% de la variabilidad en la presencia de IF.

$$P(\text{probabilidad de presentar una IF}) = \frac{1}{1 + e^{(0,888 - 0,444 * N^{\circ} \text{ resto de fármacos})}}$$

Si $P < 0,5$: Presencia de IF en Lexicomp de cualquier nivel = NO

Si $P \geq 0,5$: Presencia de IF en Lexicomp de cualquier nivel = SÍ

$$r^2 (\text{Nagelkerke}) = 0,302$$

4.6.3. Análisis univariante de las variables dependientes numéricas.

Se estudió la distribución y la igualdad de varianzas de las variables numéricas dependientes y se empleó, según el resultado, la prueba t de Student (paramétrica) o U de Mann-Whitney (no paramétrica) para la comparación con las variables independientes categóricas mencionadas anteriormente: sexo (hombre/mujer), tipo de TPH (autólogo/allogénico), fuente de progenitores hematopoyéticos (sangre periférica/médula ósea), administración de triple intratecal (sí/no) y presencia de comorbilidades. Además, se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis para las variables con tres o más grupos: intensidad del acondicionamiento (mieloablativo/intensidad reducida/no mieloablativo), diagnóstico, índice de Karnofsky, índice de Sorrow y estado de la enfermedad (RC/MBRP/ RP/refractariedad/recaída).

Para analizar la asociación entre variables cuantitativas dependientes e independientes se realizó un estudio de correlación bivariada, calculando el coeficiente de correlación de Pearson (paramétrica) o de Spearman (no paramétrica), según correspondiera. Las variables independientes numéricas con una distribución normal fueron: superficie corporal (m²) y aclaramiento de creatinina (mL/min). El resto de variables numéricas, que no seguían una distribución normal fueron: edad, IMC, bilirrubina total, enzimas hepáticas, duración del acondicionamiento, número de líneas previas de tratamiento, número de TPH previos y número de fármacos prescritos (totales, antineoplásicos e inmunosupresores, soporte y resto).

4.6.3.1. Variable dependiente: número de IF totales en Lexicomp®.

En la Tabla 43 se muestran los resultados de los análisis entre la variable dependiente cuantitativa (número de IF totales en Lexicomp®) y las variables independientes cualitativas. Posteriormente, se reflejan los datos obtenidos tras analizar la variable dependiente mencionada y las variables independientes cuantitativas en la Tabla 45.

Se determinó que existía relación entre la variable dependiente numérica (número de IF en Lexicomp®) y las variables independientes “tipo de TPH realizado”, “administración de TIT”, y “estado de la enfermedad”. Para establecer, en la variable politómica, entre qué grupos existían diferencias significativas se utilizó la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney (Tabla 44).

| | | N | Variable dependiente | P valor | |
|---|----------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|---------------|----------------|
| | | | Nº de IF Lexicomp® [mediana (rango)] | | |
| Variables independientes cualitativas | Sexo | Hombre | 78 | 2 (0 – 11) | 0,066 |
| | | Mujer | 63 | 3 (0 – 22) | |
| | Tipo TPH | TASPE | 101 | 2 (0 – 22) | 0,046 |
| | | Alogénico | 40 | 3 (0 – 13) | |
| | Fuente de progenitores | Sangre periférica | 140 | 2 (0 – 22) | 0,095 |
| | | Médula ósea | 1 | 12 | |
| | TIT | Sí | 26 | 3,50 (2 – 9) | < 0,001 |
| | | No | 115 | 2 (0 – 22) | |
| | Presencia de comorbilidades | Sí | 107 | 2 (0 – 22) | 0,170 |
| | | No | 34 | 2 (0 – 13) | |
| | Intensidad del acondicionamiento | Mieloablativo | 107 | 2 (0 – 22) | 0,676 |
| | | Intensidad reducida | 30 | 2,50 (0 – 13) | |
| | | No mioablativo | 4 | 3 (2 – 6) | |
| | Diagnóstico | Mieloma múltiple | 65 | 2 (0 – 22) | 0,114 |
| | | Neoplasias de células B maduras | 34 | 2 (0 – 8) | |
| | | Linfoma de Hodgkin | 11 | 0 (0 – 4) | |
| Neoplasias de células T y células NK maduras | | 5 | 0 (0 – 6) | | |
| Síndrome mielodisplásico | | 3 | 4 (3 – 8) | | |
| Leucemia mieloide aguda | | 11 | 3 (0 – 7) | | |
| Neoplasias mieloproliferativas crónicas | | 2 | 3 | | |
| Neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas | | 1 | 3 | | |
| Patologías no malignas | | 1 | 12 | | |
| Tumores sólidos | | 6 | 4 (1 – 7) | | |
| Índice de Karnofsky | 90 – 100 | 103 | 2 (0 – 17) | 0,468 | |
| | 70 – 80 | 19 | 3 (0 – 22) | | |
| | ≤ 60 | 3 | 2 (2 – 8) | | |
| Índice de Sorrow (HCT-CI) | Riesgo bajo (0) | 55 | 2 (0 – 13) | 0,069 | |
| | Riesgo intermedio (1 – 2) | 42 | 3,50 (0 – 22) | | |
| | Riesgo alto (≥ 3) | 44 | 2,50 (0 – 12) | | |
| Estado de la enfermedad | RC | 71 | 2 (0 – 22) | 0,049 | |
| | MBRP | 25 | 4 (0 – 13) | | |
| | RP | 32 | 2 (0 – 10) | | |
| | Refractariedad | 10 | 3,50 (0 – 12) | | |
| | Recaída | 1 | 5 | | |

IF: interacción farmacológica; MBRP: muy buena respuesta parcial; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; TASPE: trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos; TIT: terapia triple intratecal; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Tabla 43. Análisis entre la variable dependiente cuantitativa (nº de IF totales en Lexicomp®) y las variables independientes cualitativas.

| | | Variable dependiente | P valor |
|---|-------------------------|---------------------------------|--------------|
| | | Nº de IF Lexicomp® | |
| Variable independiente cualitativa politómica | Estado de la enfermedad | RC frente a MBRP | 0,015 |
| | | RC frente a RP | 0,790 |
| | | RC frente a refractariedad | 0,127 |
| | | RC frente a recaída | 0,333 |
| | | MBRP frente a RP | 0,022 |
| | | MBRP frente a refractariedad | 0,815 |
| | | MBRP frente a recaída | 0,846 |
| | | RP frente a refractariedad | 0,122 |
| | | RP frente a recaída | 0,364 |
| | | Refractariedad frente a recaída | 0,909 |

IF: interacción farmacológica; MBRP: muy buena respuesta parcial; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial.

Tabla 44. Análisis entre la variable dependiente cuantitativa (nº de IF en Lexicomp®) y las variables independientes cualitativas politómicas con diferencias significativas entre los grupos.

| | | | Variable dependiente | ρ (rho de Spearman) | P valor |
|---|---|--------------------------|---|---------------------|-------------------|
| | | | Nº de IF Lexicomp® [Mediana (rango)] | | |
| Variables independientes cuantitativas [Mediana (rango)] | Edad (años) | 58 (16 – 75) | 2 (0 – 22) | 0,035 | 0,676 |
| | IMC (kg/m ²) | 26,80 (15,10 – 53,80) | | - 0,019 | 0,822 |
| | Superficie corporal (m ²) (media ± DE) | 1,78 ± 0,20 | | - 0,075 | 0,378 |
| | Aclaramiento de creatinina (mL/min) (media ± DE) | 105,84 ± 42,15 | | 0,021 | 0,801 |
| | Bilirrubina total (mg/dL) | 0,35 (0,11 – 1,39) | | - 0,095 | 0,261 |
| | Fosfatasa alcalina (UI/L) | 71 (17 – 607) | | 0,201 | 0,018 |
| | GOT/AST (U/L) | 18 (8 – 47) | | - 0,182 | 0,033 |
| | GPT/ALT (U/L) | 17 (4 – 84) | | - 0,028 | 0,743 |
| | Duración acondicionamiento (días) | 6 (2 – 9) | | - 0,031 | 0,717 |
| | Líneas previas (n) | 1 (0 – 5) | | - 0,070 | 0,412 |
| | TPH previos (n) | 0 (0 – 2) | | - 0,013 | 0,882 |
| | Fármacos totales (n) | 22 (15 – 36) | | 0,514 | < 0,001 |
| | Fármacos antineoplásicos e inmunosupresores (n) | 2 (1 – 5) | | 0,084 | 0,323 |
| | Fármacos soporte (n) | 15 (11 – 20) | | - 0,016 | 0,851 |
| Resto fármacos (n) | 5 (0 – 18) | 0,546 | < 0,001 | | |

DE: desviación estándar; GOT/AST: Aspartato-aminotransferasa; GPT/ALT: Alanina-aminotransferasa; IF: interacción farmacológica; IMC: índice de masa corporal; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Tabla 45. Análisis de correlación bivariada entre la variable dependiente cuantitativa (nº de IF totales en Lexicomp®) y las variables independientes cuantitativas.

4.6.3.2. Variable dependiente: número de IF totales en Micromedex®.

En la Tabla 46 se muestran los resultados de los análisis entre la variable dependiente cuantitativa (número de IF totales en Micromedex®) y las variables independientes cualitativas. Posteriormente, se reflejan los datos obtenidos tras analizar la variable dependiente mencionada y las variables independientes cuantitativas en la Tabla 48.

| | | | N | Variable dependiente Nº de IF Micromedex® [mediana (rango)] | P valor |
|---|----------------------------------|--|----------------|--|--------------|
| Variables independientes cualitativas | Sexo | Hombre | 78 | 6 (1 – 22) | 0,002 |
| | | Mujer | 63 | 9 (3 – 49) | |
| | Tipo TPH | TASPE | 101 | 6 (1 – 49) | 0,009 |
| | | Alogénico | 40 | 9 (2 – 33) | |
| | Fuente de progenitores | Sangre periférica | 140 | 6 (1 – 49) | 0,094 |
| | | Médula ósea | 1 | 33 | |
| | TIT | Sí | 26 | 9,50 (4 – 19) | 0,015 |
| | | No | 115 | 6 (1 – 49) | |
| | Presencia de comorbilidades | Sí | 107 | 7 (1 – 49) | 0,368 |
| | | No | 34 | 6 (2 – 22) | |
| | Intensidad del acondicionamiento | Mieloablativo | 107 | 6 (1 – 49) | 0,420 |
| | | Intensidad reducida | 30 | 6,50 (2 – 22) | |
| | | No mieloablativo | 4 | 9,50 (9 – 11) | |
| | Diagnóstico | Mieloma múltiple | 65 | 8 (1 – 49) | 0,143 |
| | | Neoplasias de células B maduras | 34 | 5,50 (1 – 19) | |
| | | Linfoma de Hodgkin | 11 | 4 (2 – 15) | |
| | | Neoplasias de células T y células NK maduras | 5 | 4 (3 – 16) | |
| Síndrome mielodisplásico | | 3 | 10 (9 – 17) | | |
| Leucemia mieloide aguda | | 11 | 9 (2 – 15) | | |
| Neoplasias mieloproliferativas crónicas | | 2 | 6 (4 – 8) | | |
| Neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas | | 1 | 7 | | |
| Patologías no malignas | | 1 | 33 | | |
| Tumores sólidos | | 6 | 6 (3 – 13) | | |
| Índice de Karnofsky | 90 – 100 | 103 | 6 (1 – 35) | 0,102 | |
| | 70 – 80 | 19 | 7 (3 – 49) | | |
| | ≤ 60 | 3 | 14 (9 – 18) | | |
| Índice de Sorror (HCT-CI) | Riesgo bajo (0) | 55 | 6 (2 – 22) | 0,042 | |
| | Riesgo intermedio (1 – 2) | 42 | 10,50 (1 – 49) | | |
| | Riesgo alto (≥ 3) | 44 | 6 (1 – 33) | | |
| Estado de la enfermedad | RC | 71 | 6 (2 – 49) | 0,023 | |
| | MBRP | 25 | 11 (2 – 23) | | |
| | RP | 32 | 6 (1 – 19) | | |
| | Refractariedad | 10 | 13 (3 – 33) | | |
| | Recaída | 1 | 6 | | |

IF: interacción farmacológica; MBRP: muy buena respuesta parcial; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; TASPE: trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos; TIT: terapia triple intratecal; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Tabla 46. Análisis entre la variable dependiente cuantitativa (nº de IF totales en Micromedex®) y las variables independientes cualitativas.

Resultados

Se determinó que existía relación entre la variable dependiente numérica (número de IF en Micromedex®) y las variables independientes “sexo”, “tipo de TPH realizado”, “administración de TIT”, “índice de Sorrow (HCT-CI)” y “estado de la enfermedad”. Para establecer, en las variables politómicas, entre qué grupos existían diferencias significativas se utilizó la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney (Tabla 47).

| | | Variable dependiente | P valor |
|---|---------------------------|---|--------------|
| | | Nº de IF Micromedex® | |
| Variables independientes cualitativas politómicas | Índice de Sorrow (HCT-CI) | Riesgo bajo (0) frente a Riesgo intermedio (1 – 2) | 0,017 |
| | | Riesgo bajo (0) frente a Riesgo alto (≥ 3) | 0,854 |
| | | Riesgo intermedio (1 – 2) frente a Riesgo alto (≥ 3) | 0,049 |
| | Estado de la enfermedad | RC frente a MBRP | 0,017 |
| | | RC frente a RP | 0,529 |
| | | RC frente a refractariedad | 0,034 |
| | | RC frente a recaída | 0,923 |
| | | MBRP frente a RP | 0,011 |
| | | MBRP frente a refractariedad | 0,742 |
| | | MBRP frente a recaída | 0,504 |
| | | RP frente a refractariedad | 0,021 |
| | | RP frente a recaída | 0,958 |
| | | Refractariedad frente a recaída | 0,426 |

IF: interacción farmacológica; MBRP: muy buena respuesta parcial; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial.

Tabla 47. Análisis entre la variable dependiente cuantitativa (nº de IF en Micromedex®) y las variables independientes cualitativas politómicas con diferencias significativas entre los grupos.

| | | | Variable dependiente | ρ (rho de Spearman) | P valor |
|---|--|-----------------------|---|--------------------------|-------------------|
| | | | Nº de IF Micromedex® [Mediana (rango)] | | |
| Variables independientes cuantitativas [Mediana (rango)] | Edad (años) | 58 (16 – 75) | 6 (1 – 49) | 0,051 | 0,545 |
| | IMC (kg/m ²) | 26,80 (15,10 – 53,80) | | - 0,050 | 0,559 |
| | Superficie corporal (m ²) (media \pm DE) | 1,78 \pm 0,20 | | - 0,150 | 0,075 |
| | Aclaramiento de creatinina (mL/min) | 105,84 \pm 42,15 | | - 0,012 | 0,884 |
| | Bilirrubina total (mg/dL) | 0,35 (0,11 – 1,39) | | - 0,082 | 0,332 |
| | Fosfatasa alcalina (UI/L) | 71 (17 – 607) | | 0,085 | 0,319 |
| | GOT/AST (U/L) | 18 (8 – 47) | | - 0,140 | 0,103 |
| | GPT/ALT (U/L) | 17 (4 – 84) | | - 0,023 | 0,791 |
| | Duración acondicionamiento (días) | 6 (2 – 9) | | - 0,086 | 0,311 |
| | Líneas previas (n) | 1 (0 – 5) | | - 0,028 | 0,744 |
| | TPH previos (n) | 0 (0 – 2) | | 0,005 | 0,951 |
| | Fármacos totales (n) | 22 (15 – 36) | | 0,513 | < 0,001 |
| | Fármacos antineoplásicos e inmunosupresores (n) | 2 (1 – 5) | | 0,000 | 1,000 |
| | Fármacos soporte (n) | 15 (11 – 20) | | 0,123 | 0,146 |
| | Resto fármacos (n) | 5 (0 – 18) | | 0,529 | < 0,001 |

DE: desviación estándar; GOT/AST: Aspartato-aminotransferasa; GPT/ALT: Alanina-aminotransferasa; IF: interacción farmacológica; IMC: índice de masa corporal; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Tabla 48. Análisis de correlación bivariada entre la variable dependiente cuantitativa (nº de IF totales en Micromedex®) y las variables independientes cuantitativas.

4.6.4. Análisis multivariante de las variables dependientes numéricas.

Se realizó un análisis multivariante, mediante regresión lineal múltiple, para determinar los factores de riesgo relacionados con el número de IF en las bases de datos Lexicomp® y Micromedex®. En el análisis ejecutado para cada base de datos se incluyó la variable dependiente “número de IF” y las variables predictoras con significancia estadística (p valor < 0,05) en el análisis univariante previo, siendo para cada una de ellas:

- Lexicomp®: “tipo de TPH”, “TIT”, “estado de la enfermedad”, “fosfatasa alcalina”, “GOT/AST”, “fármacos totales” y “resto de fármacos” (Tabla 49).
- Micromedex®: “sexo”, “tipo de TPH”, “TIT”, “índice de Sorrow (HCT-CI)”, “estado de la enfermedad”, “fármacos totales” y “resto de fármacos” (Tabla 50).

4.6.4.1. Variable dependiente: número de IF totales en Lexicomp®.

| | | | | Variable dependiente | P valor | Coeficiente de correlación del modelo | Coeficiente de determinación (R ²) |
|--------------------------|-----------------------------|----------------|-------|--------------------------------------|--------------|---------------------------------------|--|
| | | | | Nº IF Lexicomp® [Mediana (rango)] | | | |
| Variables independientes | Tipo TPH (n) | TASPE | 101 | 2 (0 – 22) | 0,880 | 0,593 | 0,351 |
| | | Alogénico | 40 | 3 (0 – 13) | | | |
| | TIT (n) | Sí | 26 | 3,50 (2 – 9) | 0,008 | | |
| | | No | 115 | 2 (0 – 22) | | | |
| | Estado de la enfermedad (n) | RC | 71 | 2 (0 – 22) | 0,297 | | |
| | | MBRP | 25 | 4 (0 – 13) | | | |
| | | RP | 32 | 2 (0 – 10) | | | |
| | | Refractariedad | 10 | 3,50 (0 – 12) | | | |
| | | Recaída | 1 | 5 | | | |
| | Fosfatasa alcalina (UI/L) | | 71 | 2 (0 – 22) | 0,235 | | |
| [Mediana (rango)] | | (17 – 607) | | | | | |
| GOT/AST (U/L) | | 18 | 0,804 | | | | |
| [Mediana (rango)] | | (8 – 47) | | | | | |
| Fármacos totales (n) | | 22 | | 0,887 | | | |
| [Mediana (rango)] | | (15 – 36) | | | | | |
| Resto fármacos (n) | | 5 | | < 0,001 | | | |
| [Mediana (rango)] | | (0 – 18) | | | | | |

GOT/AST: Aspartato-aminotransferasa; IF: interacción farmacológica; MBRP: muy buena respuesta parcial; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; TASPE: trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos; TIT: terapia triple intratecal; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Tabla 49. Análisis multivariante entre la variable dependiente cuantitativa (nº de IF totales en Lexicomp®) y las variables independientes con $p < 0,05$.

Se observó significancia estadística con las variables “resto fármacos” y “TIT”, obteniéndose la ecuación del modelo que se muestra a continuación para predecir el número de IF. De los coeficientes de regresión de esta ecuación, se interpreta que por cada unidad de aumento en el número de fármacos en la categoría “resto de fármacos”, el número de IF aumenta en 0,575 unidades, independientemente de que se haya administrado o no TIT; la diferencia de haber recibido TIT supondrá un aumento de 1,691 en el número de IF, cuando el número de fármacos se mantenga constante. El coeficiente de determinación (R cuadrado) representa la proporción de la varianza total de la variable dependiente que estaría explicada por la variable independiente, en este caso, el 35,1%.

Ecuación del modelo:

$$y = 0,575 x \text{ "número de resto de fármacos" } + 1,691 x \text{ "TIT"}$$

$$r^2 = 0,351$$

Variable "TIT (Profilaxis del SNC)":

Si administración de TIT: TIT = 1

Si **no** administración de TIT: TIT = 0

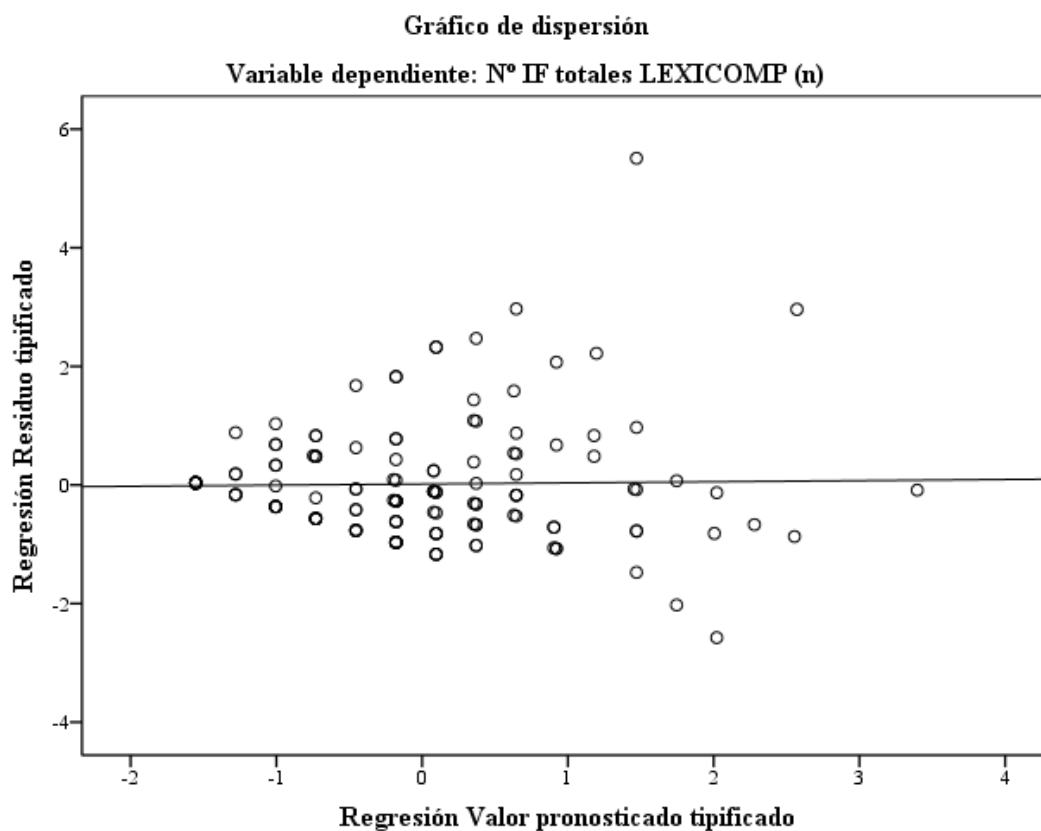


Figura 12. Gráfico de dispersión del valor residual tipificado frente al valor pronosticado tipificado (Lexicomp®).

4.6.4.2. Variable dependiente: número de IF totales en Micromedex®.

| | | | | Variable dependiente | P valor | Coeficiente de correlación del modelo | Coeficiente de determinación (R ²) |
|--------------------------|---------------------------|---------------------------|-------------|--|---------|---------------------------------------|--|
| | | | | Nº IF Micromedex® [Mediana (rango)] | | | |
| Variables independientes | Sexo (n) | Hombre | 78 | 6 (1 – 22) | <0,001 | 0,658 | 0,433 |
| | | Mujer | 63 | 9 (3 – 49) | | | |
| | Tipo TPH (n) | TASPE | 101 | 6 (1 – 49) | 0,002 | | |
| | | Alogénico | 40 | 9 (2 – 33) | | | |
| | TIT (n) | Sí | 26 | 9,50 (4 – 19) | 0,692 | | |
| | | No | 115 | 6 (1 – 49) | | | |
| | Índice de Sorror (HCT-CI) | Riesgo bajo (0) | 55 | 6 (2 – 22) | 0,145 | | |
| | | Riesgo intermedio (1 – 2) | 42 | 10,50 (1 – 49) | | | |
| Riesgo alto (≥ 3) | | 44 | 6 (1 – 33) | | | | |
| Estado enfermedad | RC | 71 | 6 (2 – 49) | 0,072 | | | |
| | MBRP | 25 | 11 (2 – 23) | | | | |
| | RP | 32 | 6 (1 – 19) | | | | |
| | Refractariedad | 10 | 13 (3 – 33) | | | | |
| | Recaída | 1 | 6 | | | | |
| Fármacos totales (n) | | 22 | 6 (1 – 49) | 0,554 | | | |
| [Mediana (rango)] | | (15 – 36) | | | | | |
| Resto fármacos (n) | | 5 | 6 (1 – 49) | <0,001 | | | |
| [Mediana (rango)] | | (0 – 18) | | | | | |

IF: interacción farmacológica; MBRP: muy buena respuesta parcial; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; TASPE: trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos; TIT: terapia triple intratecal; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Tabla 50. Análisis multivariante entre la variable dependiente cuantitativa (nº de IF totales en Micromedex®) y las variables independientes con $p < 0,05$ (regresión lineal múltiple).

En el caso de Micromedex®, se obtuvo significancia estadística para las variables independientes “resto de fármacos”, “sexo”, y “tipo TPH”. La ecuación del modelo que se extrae del análisis para la estimación del número de IF presenta un coeficiente de regresión de 1,168 para la variable “resto de fármacos”, es decir, por cada unidad de aumento en el número de fármacos en la categoría “resto de fármacos” el número de IF aumenta en 1,168 unidades, independientemente del sexo o el tipo de TPH realizado; para la variable “sexo”, sin tener en cuenta el tipo de TPH llevado a cabo y con un número de fármacos constante, el número de IF aumentará en 4,001 unidades en el caso de las mujeres; para los trasplantes alogénicos, el número de IF se incrementará en 3,163 unidades. El coeficiente de determinación (R cuadrado) indica que el modelo explica el 43,3% de la variabilidad en el número de IF.

Ecuación del modelo:

$$y = 1,168 x \text{ "número de resto de fármacos" } + 4,001 x \text{ "sexo" } + 3,163 x \text{ "Tipo TPH"}$$

$$r^2 = 0,433$$

Variable "sexo" → Si Hombre: "sexo" = 0; Si mujer: "sexo" = 1

Variable "tipo TPH" → Si TASPE: "tipo TPH" = 0; Si alogénico: "tipo TPH" = 1

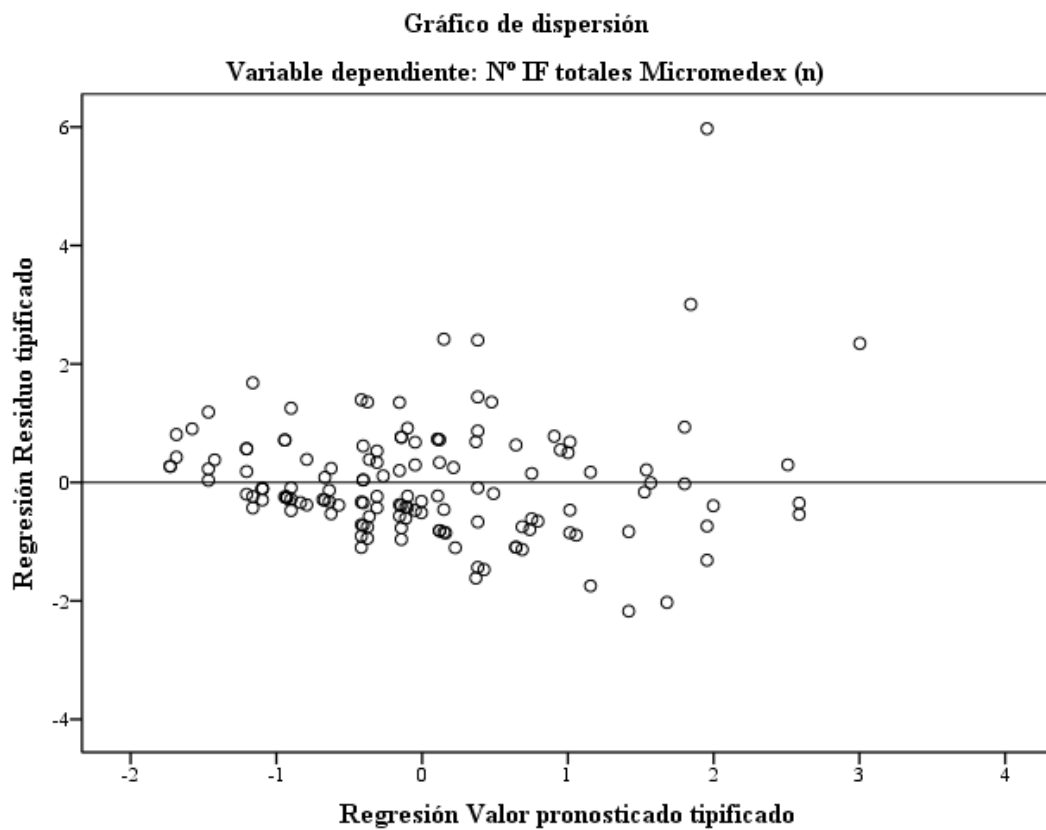


Figura 13. Gráfico de dispersión del valor residual tipificado frente al valor pronosticado tipificado (Micromedex®).

5. DISCUSIÓN

5.1. Características de la población y del ámbito clínico del estudio.

El estudio llevado a cabo estuvo centrado en el periodo pre-trasplante comprendido entre el día de inicio del esquema de acondicionamiento hasta el día de la infusión de las CPH. Se analizaron 141 tratamientos, correspondientes a un total de 134 pacientes. Esta discrepancia es debida a que cada episodio de TPH se describió y analizó como un paciente distinto, puesto que se realizaron en periodos de tiempo diferentes, pudiendo variar el tipo de trasplante realizado, el esquema de acondicionamiento utilizado o la medicación crónica habitual del paciente y, en consecuencia, las IF presentes.

En la bibliografía se encuentran diferentes estudios de IF en pacientes que reciben un TPH. Al igual que en la actual investigación, Valverde y col. analizan la fase previa a la realización del TPH, durante el acondicionamiento (Valverde 2018). Guastaldi y col. describen solamente el día previo de la infusión de los progenitores (día -1) y Trevisan y col. el mismo día de la infusión (día 0) (Guastaldi 2011; Trevisan 2015). Gholaminezhad y col. se centran en el periodo previo y posterior al trasplante, mientras que Jaklič y col. revisan el periodo post-TPH, durante los 21 días posteriores a la infusión (Gholaminezhad 2014; Jaklič 2013). Otros autores no especifican un periodo concreto del TPH (Egger 2010; Guastaldi y Secoli 2011; Sánchez 2019). Por otra parte, el estudio de Fernández de Palencia y col. incluye algunos pacientes en contexto de TPH, aunque no necesariamente se encontraban en periodo pre-trasplante (Fernández de Palencia 2017). El número de pacientes incluidos en los diversos estudios epidemiológicos, con la excepción del publicado por Gholaminezhad y col en 2014 que incluye 384 pacientes, es inferior al del presente estudio, oscilando entre 30 (Sánchez 2019) y 132 (Hadjibabaie 2013).

En lo que se refiere a datos demográficos, la proporción entre ambos sexos estuvo bastante igualada, aunque fue ligeramente superior en hombres (55,3% hombres frente al 44,7% mujeres), con una mediana de edad de 58 años (rango: 16 – 75). El estudio no incluyó población pediátrica.

En la mayoría de los estudios mencionados también se observa una proporción más o menos equiparada entre hombres y mujeres, a excepción de los de Gholaminezhad y col. y Jaklič y col., donde se advierte una diferencia más pronunciada entre ambos grupos, siendo superior la proporción de hombres incluidos (63,5% y 62%, respectivamente) (Jaklič 2013; Gholaminezhad 2014). La mediana de edad en varios de estos estudios es semejante a la que se extrajo en el presente trabajo (Jaklič 2013; Fernández de Palencia Espinosa 2017; Sánchez 2019). Otros, sin embargo, muestran cifras inferiores, en torno a 30 y 40 años (Guastaldi 2011; Guastaldi y Secoli 2011; Hadjibabaie 2013; Gholaminezhad 2014). La inclusión de población pediátrica en algunos de estos estudios (Guastaldi y Secoli 2011; Hadjibabaie 2013; Gholaminezhad 2014) podría justificar la disminución de la mediana de edad respecto al actual análisis. Otro estudio que

también incluye población pediátrica en sus evaluaciones es el de Fernández de Palencia y col. (Fernández de Palencia Espinosa 2017).

En este trabajo se ha empleado el índice de comorbilidad del TPH o índice de Sorror (HCT-CI), utilizado para predecir la supervivencia en pacientes con neoplasias hematológicas después de recibir un trasplante de células progenitoras. La mayoría de los pacientes incluidos en el estudio presentaba un riesgo bajo (HCT-CI = 0; 39,0%) o intermedio (HCT-CI = 1 – 2; 29,8%), con una mediana calculada de dos comorbilidades por paciente (rango: 0 – 7). Las comorbilidades más frecuentemente recogidas fueron: hipertensión arterial, dislipemia, diabetes mellitus tipo II y síndrome ansioso-depresivo. También se registró el *performance status* de acuerdo con el índice de Karnofsky (KPS), obteniendo un $KPS \geq 80$ en el 85,8% de los casos. Se incluyeron dos pacientes con KPS de 50, que sufrían paraplejía y no presentaban total independencia funcional, en ambos casos secundaria a masas paravertebrales que precisaron laminectomía descompresiva y asociada a sus respectivos diagnósticos de mieloma múltiple y LDCGB.

Únicamente una referencia recoge el HCT-CI (Jaklič 2013) y, al contrario de lo observado en el presente estudio, incluye una mayor proporción de pacientes con un $HCT-CI \geq 3$ (HCT-CI = 0: 10%; HCT-CI = 1–2: 15%; HCT-CI = 3–4: 37%; HCT-CI ≥ 5 : 36%). Esta disparidad podría estar explicada por las diferencias entre las poblaciones incluidas en los estudios. El estudio de Jaklič y col. se centra exclusivamente en pacientes sometidos a trasplante alogénico tratados con regímenes no mieloablativos, que suelen emplearse en pacientes más añosos y frágiles, con mayor número de comorbilidades (Jaklič 2013). En cambio, en este estudio, como se comenta más adelante, la población recibió mayoritariamente trasplante autólogo y se empleó un mayor número de tratamientos mieloablativos, estando su uso limitado a pacientes más jóvenes y con mejor estado general, dada su elevada toxicidad. Trevisan y col. recopilan datos sobre las comorbilidades de los pacientes, de los que más de la mitad (52,5%) presentan al menos una comorbilidad, siendo las más frecuentes hipotiroidismo, insuficiencia renal crónica, insuficiencia cardíaca y diabetes mellitus tipo II (Trevisan 2015). En la distribución en el número de comorbilidades del trabajo de Fernández de Palencia y col. destaca la mayor presencia de pacientes con 1 o 2 comorbilidades (24,1% y 20,7%, respectivamente), con proporciones similares a las que se encontraron en este estudio. Tan solo se encontró información sobre el estado funcional (*performance status*) en el estudio de Fernández de Palencia y col., que utiliza la clasificación de la *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) y donde predomina un ECOG 1 en la mayoría de los pacientes, resultados comparables con los de la actual investigación (Fernández de Palencia Espinosa 2017).

El diagnóstico predominante en los pacientes sometidos a TPH fue el mieloma múltiple y otras gammapatías monoclonales, en el 46,1% de los episodios, seguido de las neoplasias de células B

maduras (excluyendo el mieloma múltiple) (24,1%), el linfoma de Hodgkin (7,8%) y la leucemia mieloide aguda (7,8%). Se llevaron a cabo 101 trasplantes autólogos de progenitores hematopoyéticos (71,6%), en relación con los diagnósticos mayoritarios incluidos de mieloma múltiple y diversos linfomas. Dentro del trasplante alogénico, la modalidad más frecuente fue el TPH haploidéntico (62,5%), práctica que está teniendo un considerable incremento en los últimos años (Ciceri 2020). La intensidad del acondicionamiento fue, en su gran mayoría, mieloablativo (75,9%), en concordancia con la mayor proporción de trasplantes autólogos realizados. Se administró quimioterapia intratecal como profilaxis de infiltración en el sistema nervioso central en el 18,4% de los procedimientos, resultados correlacionados con la baja proporción de pacientes con leucemias agudas o linfomas no Hodgkin agresivos, patologías donde es mayor el riesgo (Olmos-Jiménez 2017).

Los diagnósticos o enfermedades de base mayoritarios en la literatura descrita son la leucemia mieloide aguda (Hadjibabaie 2013; Gholaminezhad 2014; Sánchez 2019) y el linfoma (Guastaldi 2011; Guastaldi y Secoli 2011; Jaklič 2013; Trevisan 2015; Fernández de Palencia Espinosa 2017), apareciendo siempre el mieloma múltiple en menor proporción. Los trabajos que recogen el tipo de TPH realizado incluyen tanto trasplantes alogénicos como autólogos, excepto el de Jaklič y col. que únicamente estudia el trasplante alogénico. En dos de ellos predomina el TASPE (Guastaldi 2011; Guastaldi y Secoli 2011) y en otros tres, el trasplante alogénico (Gholaminezhad 2014; Trevisan 2015; Sánchez 2019).

En cuanto al estado de la enfermedad en el momento de la realización del trasplante, el 50,4% se encontraba en respuesta completa. Algunos pacientes presentaron muy buena respuesta parcial (17,7%) o respuesta parcial (22,7%), de los cuales un 77,2% se correspondía a pacientes con mieloma múltiple. Esto se debe a que esta categoría de “MBRP” se utiliza básicamente en la evaluación de la respuesta en esta patología, mientras que no se emplea en otras indicaciones, como linfomas o leucemias (Kumar 2016; Bladé 2019). El TPH está indicado, mayoritariamente, cuando la enfermedad está en situación de respuesta completa, donde su eficacia es claramente superior (Kim 2009). Sin embargo, en el mieloma múltiple, está indicado también en presencia de RP o MBRP, donde también ha demostrado incremento en la supervivencia global (SG) (Moreau 2011; Ciftciler 2019).

La mediana de líneas previas recibidas fue de una, con un rango que oscila entre cero y cinco. La mayoría de los pacientes había recibido una línea de tratamiento antes de someterse al TPH (55,3%), en las que el propio trasplante podía formar parte del protocolo de consolidación del tratamiento de primera línea (en particular en los pacientes diagnosticados de mieloma múltiple). Se registraron dos pacientes con amiloidosis que no habían recibido ninguna línea de tratamiento previa. El procedimiento supuso el segundo y el tercer TPH en el 17,0% y el 2,1% de los casos,

respectivamente, todos ellos TASPE. Los trabajos publicados no incluyen información sobre estos aspectos (estado de la enfermedad previo al trasplante o las líneas previas de tratamiento recibidas).

5.2. Esquemas de acondicionamiento empleados.

Los regímenes de acondicionamiento mieloablativos más utilizados fueron: melfalán a dosis altas en mieloma múltiple; el esquema BEAM en neoplasias de células B maduras y linfoma de Hodgkin, basado en carmustina, etopósido, citarabina y melfalán; también en las neoplasias de células B, carmustina-tiotepa (en concreto, para linfoma cerebral primario) o ciclofosfamida combinada con ICT; los esquemas basados en busulfán, en leucemia mieloide aguda, junto con etopósido y citarabina en trasplante autólogo o con fludarabina en trasplante alogénico. En el caso de los tumores sólidos, los esquemas estuvieron compuestos por carboplatino, en diferentes combinaciones que incluyen tiotepa, etopósido o ciclofosfamida.

En cuanto a los esquemas de acondicionamiento de intensidad reducida, destaca el uso de regímenes basados en fludarabina, ciclofosfamida y melfalán, asociados a ICT, empleados en la mayoría de trasplantes alogénicos. La combinación de fludarabina, ciclofosfamida, busulfán e ICT se utilizó en pacientes con síndrome mielodisplásico y leucemia linfoblástica aguda, mientras que el esquema basado en tiotepa, fludarabina y busulfán se empleó en dos pacientes con linfoma (LDCGB y linfoma cerebral primario). Se consideraron de intensidad reducida, los acondicionamientos para TASPE con melfalán a dosis menores de 140 mg/m² llevados a cabo en cinco pacientes con edad superior a 73 años.

En el estudio de Gholaminezhad y col. se enumeran los esquemas de acondicionamiento empleados durante la fase pre-trasplante, administrándose con mayor frecuencia tratamientos mieloablativos con busulfán-ciclofosfamida y lomustina-etopósido-citarabina-melfalán (Gholaminezhad 2014). Valverde y col. también analizan una mayor proporción de protocolos mieloablativos, siendo los más usados los esquemas de carmustina-etopósido-ciclofosfamida y melfalán a dosis altas. En el estudio de Jaclik y col., sin embargo, los regímenes utilizados son no mieloablativos, aunque no se especifica el régimen concreto (Jaclik 2013).

Cabe indicar que el uso de diferentes acondicionamientos, incluso en el mismo diagnóstico y/o situación clínica, es una realidad habitual, ya que existen pocos estudios comparativos que permitan establecer la superioridad de unos esquemas frente a otros, de modo que distintos hospitales o grupos de trabajo pueden utilizar diferentes alternativas. Una excepción es el TASPE en pacientes con mieloma múltiple, contexto en el que la monoterapia con dosis altas de melfalán

se considera el estándar y otros esquemas más tóxicos, como su asociación con busulfán o ICT, no han demostrado superioridad (Nagler y Shimoni 2019; Lahuerta Palacios 2022).

5.3. Bases de datos de IF utilizadas.

Para el estudio de las IF se emplearon las BD Lexicomp® y Micromedex® ([online]) (Lexicomp® Drug Interactions; Micromedex® Drug Interactions), puesto que se tratan de bases internacionales, conocidas por los profesionales sanitarios y referenciadas en diferentes trabajos, que cumplen los criterios establecidos por Rodríguez-Terol (Rodríguez-Terol 2009); un factor decisivo en su selección, dentro de los descritos, fue su disponibilidad en los recursos propios del sistema sanitario público en el que se llevó a cabo el estudio. Autores como Hadjibabaie y col., Gholaminezhad y col., Jaklič y col., Valverde y col. o Fernández de Palencia y col. también utilizan Lexicomp® o Micromedex® para el análisis de IF en pacientes sometidos a TPH. Otras BD empleadas en diversos estudios en el mismo contexto son Drug Interactions Facts® (Fernández de Palencia 2017; Guastaldi y Secoli 2011), Drug-Reax® (Egger 2010; Guastaldi 2011; Trevisan 2015), Drug Interactions Handbook® (Guastaldi y Secoli 2011), University of Washington Drug Interaction Database (Jaklič 2013), Stockley's Drug Interactions (Jaklič 2013) y Theriaque® (Sánchez 2019).

La base de datos utilizada tiene una gran influencia en los resultados obtenidos, como ponen de manifiesto los estudios de Fernández de Palencia y col. y Sánchez y col. (Fernández de Palencia Espinosa 2015, 2017; Sánchez 2019). La selección y calidad de las fuentes de información, la metodología de identificación y evaluación, así como la frecuencia de actualización de cada una de las bases de datos puede generar múltiples discrepancias entre ellas. La diferencia entre bases de datos llega al extremo de haberse descrito concordancia leve e, incluso, nula entre los resultados obtenidos de presencia, severidad y evidencia en la misma población en bases de datos distintas (Vitry 2007; Fernández de Palencia Espinosa 2016; Günay 2022). El hecho de que existan estas discrepancias aconseja el uso de al menos dos BD distintas cuando se evalúan posibles IF en el ámbito asistencial, en particular en escenarios donde posibles modificaciones del tratamiento, en base a este riesgo, pueden tener una elevada repercusión, como es el ámbito del tratamiento oncohematológico en general y el TPH en particular.

5.4. Prevalencia de las interacciones farmacológicas detectadas.

La prevalencia global de IF potenciales de riesgo alto fue elevada para las BD estudiadas. Esta prevalencia global fue superior en el caso de Micromedex[®], que fue del 100%, mientras que para Lexicomp[®] fue del 71,6%.

Desglosada por nivel de riesgo, la prevalencia de IF de riesgo X en Lexicomp[®] o contraindicadas en Micromedex[®] fue del 31,2% y 87,2%, respectivamente, lo que refleja una mayor proporción de pacientes con IF de este nivel en Micromedex[®]. Por otro lado, la prevalencia de IF de riesgo D en Lexicomp[®] o graves en Micromedex[®] fue del 70,2% y 100,0%, respectivamente. Todos los tratamientos analizados presentaron al menos una IF grave con Micromedex[®].

Aunque las metodologías empleadas en la literatura sobre IF en TPH son muy variables, en la mayoría de estudios se obtuvo una prevalencia global de IF elevada que oscila entre el 56,8 y el 100%. Sánchez y col. proporcionan información desglosada de la prevalencia de IF en su población, obteniendo en todos los pacientes al menos una IF del nivel más leve recogido (clasificadas como “a tener en cuenta”), mientras que la prevalencia fue del 33% para aquellas más graves (clasificadas como “asociación no recomendada” y “contraindicada”) (Sánchez 2019). Guastaldi y col. señalan una prevalencia del 21,4% para IF graves, mientras que Trevisan y col. obtienen un 80,9% empleando la misma base de datos, aunque se analizan días diferentes del proceso de TPH (día -1 y día 0, respectivamente) (Guastaldi 2011; Trevisan 2015). Por otra parte, cabe destacar la diferencia en las prevalencias obtenidas en el estudio de Fernández de Palencia y col., dependiendo de la BD utilizada (74,1% con Micromedex[®] y 56,8% con Drug-Interaction Facts[®]) (Fernández de Palencia 2017). Estos datos reflejan la gran disparidad de prevalencias existente en la literatura, haciendo complicada la comparación entre estudios y la evaluación de las IF obtenidas.

A la disparidad observada en los distintos estudios contribuyen múltiples factores; como se ha comentado previamente, la base de datos empleada condiciona los resultados, con concordancia pobre o incluso nula entre ellas. A esta falta de concordancia contribuye el pobre nivel de evidencia que suele acompañar a la información disponible sobre la mayoría de las IF, como también ha quedado patente en los resultados del presente estudio. Existe una falta de consenso acerca de la clasificación y metodología que permita valorar la relevancia clínica real de las IF reportadas, lo que puede resultar en una sobredetección de IF con relevancia limitada (Fernández de Palencia 2016). Además, algunos estudios incluyen IF de cualquier nivel de gravedad, mientras otros se centran solo en las IF más graves, como se hizo en este estudio, y otros ponen el foco exclusivamente en grupos de fármacos concretos, como se describe en el siguiente apartado.

5.5. Fármacos prescritos e implicación en las interacciones farmacológicas detectadas.

La investigación incluyó todos los fármacos prescritos durante el periodo de estudio analizado, clasificándolos en tres grupos: fármacos antineoplásicos e inmunosupresores, fármacos de soporte y resto de fármacos para el tratamiento de las distintas comorbilidades.

Fernández de Palencia y col. hacen una clasificación similar de los fármacos estudiados, agrupándolos también en tres grupos (agentes antineoplásicos, fármacos de soporte y una gran variedad de fármacos para el tratamiento de comorbilidades). Sánchez y col. clasificaron los fármacos estudiados en fármacos sistémicos antineoplásicos y no antineoplásicos (Sánchez 2019).

Aunque la mayoría de estudios analizan el global de fármacos empleados, otros estudios analizan las IF producidas entre grupos de fármacos concretos: el estudio de Valverde y col. detalla las IF producidas entre antiinfecciosos, antineoplásicos e inmunomoduladores (Valverde 2018); otros trabajos tienen en cuenta solo IF relacionadas con antifúngicos (Egger 2010) o antibióticos (Guastaldi y Secoli 2011); Jaklič y col. únicamente consideran las posibles IF que pudieran alterar la farmacocinética del ácido micofenólico (Jaklič 2013). Todo ello dificulta la comparación de resultados.

Los fármacos más prescritos durante el periodo de estudio fueron los clasificados como medicación de soporte, comunes en la mayoría de protocolos del hospital, destinados a reducir las complicaciones derivadas del trasplante y aumentar la tolerancia al tratamiento de acondicionamiento (prevención de infecciones, enfermedad tromboembólica, SOS, toxicidad del tratamiento antineoplásico, etc.). Algunos de estos fármacos de uso rutinario en el TPH se encuentran entre los más implicados en IF, como cotrimoxazol, dexclorfeniramina, enoxaparina, fluconazol, lorazepam, metoclopramida, omeprazol y ondansetrón. Otros, en cambio, como aciclovir, meropenem o rifaximina no estuvieron implicados en ninguna IF.

En Lexicomp®, nueve de los fármacos que más veces estuvieron implicados en una IF, se encuentran entre los fármacos más prescritos (dexclorfeniramina, metoclopramida, fluconazol, lorazepam, enoxaparina, furosemida, cotrimoxazol, omeprazol y ondansetrón). En el caso de Micromedex®, se encontraron ocho de los fármacos con mayor número de IF entre los fármacos más prescritos (fluconazol, ondansetrón, metoclopramida, cotrimoxazol, lorazepam, enoxaparina, omeprazol y dexametasona). De estos fármacos con mayor implicación en la aparición de IF, 16 coinciden en las dos bases de datos, de los cuales siete están entre los más prescritos (metoclopramida, fluconazol, lorazepam, enoxaparina, cotrimoxazol, omeprazol y ondansetrón). Por tanto, actuar sobre este grupo reducido de fármacos podría reducir mucho la aparición de IF

potenciales, como se describe en el apartado 5.8. (“*Análisis y propuesta de alternativas de las interacciones farmacológicas de riesgo elevado más frecuentes*”).

Por lo que respecta al grupo de antineoplásicos e inmunosupresores, en Lexicomp® se registró al menos una IF con cada fármaco, excepto con carmustina, tiotepa y la inmunoglobulina antitumoral. Cabe destacar que todos, excluyendo tacrolimus, interaccionaban con metamizol, viéndose aumentado el riesgo de agranulocitosis y pancitopenia, efecto relevante en un contexto de uso habitual de estos fármacos, pero de significado incierto en un contexto de acondicionamiento para TPH, donde se va a realizar infusión de progenitores. Por otro lado, con Micromedex® solo se registraron interacciones con ciclofosfamida, ciclosporina, metotrexato y tacrolimus, todas clasificadas como graves, excepto la interacción entre tacrolimus y fluconazol que se clasificó como contraindicada. El fármaco antineoplásico más utilizado durante el estudio fue melfalán, con el que únicamente se detectó la interacción de riesgo X con metamizol, en Lexicomp®, en tres ocasiones y cuyos posibles efectos, como se ha señalado anteriormente, están relacionados con un mayor riesgo de aplasia medular; en Micromedex®, sin embargo, no se identificó ninguna IF que implicara a melfalán. Gholaminezhad y col. no identifican ninguna IF entre fármacos antineoplásicos, aunque sí entre antineoplásicos y otros fármacos, como ciclofosfamida y fenitoína o busulfán y metronidazol. En este mismo estudio, se determina que el 61,5% de las IF se deben a medicación relacionada con el TPH, pero solo un 1,54% del total de IF detectadas está relacionado con alguno de los componentes del esquema de acondicionamiento (Gholaminezhad 2014).

Algunos de los fármacos clasificados como “resto de fármacos”, que forman parte del tratamiento crónico domiciliario de los pacientes o bien se incorporan para el tratamiento de complicaciones concretas, con los que más IF se registraron fueron: clorpromazina, fentanilo, amitriptilina, metamizol, tramadol, codeína, sertralina, comunes en las dos bases de datos. Las IF desencadenadas por estos fármacos pueden estar relacionadas con mayor riesgo de hemorragia, prolongación del intervalo QT, síndrome serotoninérgico, reacciones extrapiramidales, síndrome neuroléptico maligno, mielotoxicidad, potenciación del efecto depresor del SNC y potenciación de los efectos tóxicos de los AINE.

En los estudios recopilados, se observan similitudes en cuanto a algunos fármacos más frecuentemente implicados en las IF, como los antifúngicos azólicos (Hadjibabaie 2013; Fernández de Palencia 2017; Guastaldi y Secoli 2011; Guastaldi 2011; Gholaminezhad 2014; Trevisan 2015), inmunosupresores (Fernández de Palencia 2017; Jaklič 2013; Sánchez 2019; Guastaldi 2011; Gholaminezhad 2014) e inhibidores de la bomba de protones (Jaklič 2013; Sánchez 2019). Otros autores describen las fluoroquinolonas (Trevisan 2015), no empleadas habitualmente en el tratamiento de soporte en el centro donde se realizó el presente estudio; o los

antiepilépticos, como la fenitoína, siendo común su uso para prevenir las convulsiones producidas por busulfán (Gholaminezhad 2014; Guastaldi 2011), mientras que los protocolos empleados en el presente estudio incluyeron clonazepam como profilaxis. Los datos disponibles respaldan el uso de benzodiazepinas como tratamiento profiláctico, ya que la fenitoína presenta un riesgo potencial de interactuar con múltiples componentes del régimen de acondicionamiento, como puede ser el aumento del aclaramiento del busulfán (Díaz-Carrasco 2013; Eberly 2008).

Cabe destacar, además, la elevada implicación del metamizol, analgésicos opioides, metoclopramida o dexclorfeniramina, que serán discutidos en el apartado 5.8. (*“Análisis y propuesta de alternativas de las interacciones farmacológicas de riesgo elevado más frecuentes”*).

5.6. Características de las IF detectadas: nivel de riesgo, evidencia y mecanismo.

En Micromedex[®] se detectó un mayor número de IF totales respecto a Lexicomp[®] (1.225 IF en 319 parejas de fármacos frente a 451 IF en 171 parejas), siendo también más elevada la mediana del número de IF registradas por paciente en Micromedex[®] [6 (rango: 1 – 49) frente a 2 (rango: 0 – 22)]. La frecuencia relativa de IF por nivel de riesgo fue similar en ambas bases de datos, que fue de alrededor de un 85% para las IF graves en Micromedex[®] y de riesgo D en Lexicomp[®] y de un 15% para las IF contraindicadas en Micromedex[®] y de riesgo X en Lexicomp[®]. En Lexicomp[®], además de la clasificación por nivel de riesgo (D o X), se emplea el nivel de severidad para categorizar las IF en leves, moderadas, graves y contraindicadas. Con esta clasificación, las IF recogidas se distribuyen de manera que las frecuencias registradas son del 23,3% para las IF moderadas y 76,7% para las IF graves. Ninguna de las IF detectadas se tipificó como leve o contraindicada según esta agrupación, lo que aparentemente resulta incongruente, puesto que en la descripción del riesgo X se explica que estas IF se consideran generalmente contraindicadas debido a que los riesgos asociados superan los posibles beneficios. Una posible explicación podría encontrarse en las diferencias entre las definiciones de nivel de riesgo y severidad. El nivel de riesgo muestra el riesgo potencial de una IF al evaluar los posibles riesgos y beneficios inherentes a la combinación estudiada y, por otra parte, el nivel de severidad representa la gravedad de los efectos adversos que podrían darse en el paciente.

Otros estudios que emplean Lexicomp[®] (o Lexi-Interact[®]), recogieron las IF basándose únicamente en el nivel de severidad, por lo que los resultados no pueden relacionarse con los del presente estudio, que se basó en el nivel de riesgo para la detección y recopilación de las IF potenciales. La frecuencia de IF moderadas fue del 38,4% para Hadjibabaie y col. y del 81,8%

Discusión

para Gholaminezhad y col., mientras que la frecuencia de IF graves fue del 61,6% y del 18,2%, respectivamente (Hadjibabaie 2013; Gholaminezhad 2014). Las diferencias entre estos dos estudios, a pesar de utilizar la misma base de datos, podrían deberse al periodo y ámbito de estudio, ya que Gholaminezhad y col. estudian las etapas previas e inmediatas tras el TPH y, por otra parte, Hadjibabaie y col. evalúan a los pacientes ingresados en una unidad onco-hematológica durante seis meses, incluyendo gran variedad de diagnósticos como es la EICR, en la que se emplean numerosos fármacos que pueden estar implicados en interacciones graves, como los inmunosupresores.

Respecto a la información disponible sobre las IF, la evidencia se clasifica como escasa en un amplio porcentaje de las interacciones detectadas, tanto en Micromedex[®] como en Lexicomp[®], aproximadamente en el 80%. Un nivel de evidencia escaso hace referencia a que la BD ha definido la existencia de la IF en base a la farmacología de los fármacos implicados y la comunicación en uno o más casos clínicos o series de casos, estudios retrospectivos, estudios piloto, datos de seguimiento de seguridad u otras fuentes no definitivas científicamente. El bajo nivel de evidencia que soporta la mayoría de IF es uno de los factores que contribuye a la elevada variabilidad en su clasificación entre distintas bases de datos (Fernández de Palencia Espinosa 2016), Gholaminezhad y col. y Trevisan y col. indican un nivel de evidencia bueno o excelente en una proporción similar de IF, superior al 50%, y Hadjibabaie y col. observan un nivel de evidencia escaso en el 60,5% de las IF (Gholaminezhad 2014; Trevisan 2015; Hadjibabaie 2013). Ha de tenerse en cuenta que la información contenida en las BD sobre las IF a menudo se basa en estudios observacionales, con importantes limitaciones en cuanto a causalidad y generalización de los resultados. Asimismo, estos estudios frecuentemente se llevan a cabo en muestras pequeñas o pueden presentar sesgos de selección o sesgos asociados a otros factores, lo que puede influir en los resultados. De cara a mejorar la seguridad del paciente, se plantea la necesidad de llevar a cabo estudios con un adecuado diseño que permitan evaluar la incidencia y relevancia clínica de las IF, así como los posibles factores de riesgo individuales asociados al paciente; además, es recomendable la adopción de un proceso sistemático de análisis de la evidencia que permita asignar la gravedad y los riesgos asociados a cada IF. Estas consideraciones permitirían integrar la información disponible de las BD con los sistemas de ayuda a la toma de decisiones evitando generar fatigas por alerta en los profesionales sanitarios (Hines 2012; Fernández de Palencia Espinosa 2016).

En lo referente al mecanismo de las IF, en el estudio realizado predominó el mecanismo farmacodinámico (72,5% en Lexicomp[®] y 74,9% en Micromedex[®]) y menos de una quinta parte de las IF detectadas en ambas BD se clasificó como IF de mecanismo farmacocinético (18,2% en Lexicomp[®] y 12,9% en Micromedex[®]). Los posibles efectos derivados de las IF farmacodinámicas fueron, de mayor a menor frecuencia, el incremento del riesgo de depresión

del SNC, prolongación del intervalo QT, aumento del efecto anticoagulante, potenciación de los efectos adversos de los antipsicóticos, síndrome serotoninérgico y potenciación de los efectos tóxicos de los mielosupresores. De las IF farmacocinéticas destacan las relacionadas con el sistema de citocromo P450, especialmente con la inhibición de las isoenzimas CYP3A4 y CYP2C19, alterando el metabolismo de los fármacos involucrados.

A diferencia de lo observado en el presente estudio, en la mayoría de los artículos que recogen el mecanismo de las IF destacan las de tipo farmacocinético (Hadjibabaie 2013; Gholaminezhad 2014; Guastaldi 2011), en relación a los medicamentos más implicados en estos estudios, que son los antifúngicos azólicos y los inmunosupresores, ambos grupos con alto riesgo de IF a nivel del metabolismo. Sánchez y col. también registran un mayor número de IF farmacodinámicas, aunque las IF de mayor gravedad (contraindicadas) son farmacocinéticas (Sánchez 2019). Algunos de los efectos derivados de las IF recopilados en la bibliografía fueron: alteración del metabolismo de los fármacos implicados, cardiotoxicidad, nefrotoxicidad, sedación, aumento de la toxicidad producida por fenitoína y rabdomiólisis.

El presente estudio no registró los posibles eventos que pudieran ocurrir derivados de las IF producidas. En cambio, Valverde y col. (N=53) determinan que el 97,3% de los pacientes incluidos en su estudio presentó algún síntoma que podría haber estado relacionado con las IF detectadas, siendo la más grave la IF producida entre ciclofosfamida y ciclosporina.

5.7. Comparación entre las interacciones farmacológicas detectadas por las bases de datos utilizadas.

5.7.1. Interacciones farmacológicas detectadas en ambas bases de datos.

Similitudes y discrepancias encontradas.

En las IF detectadas por ambas bases de datos se observó una concordancia del 84,9% en el nivel de gravedad asignado a dichas IF, entendiendo como equivalentes las IF de nivel D en Lexicomp® y graves en Micromedex® y, por otra parte, las IF de nivel X en Lexicomp® y contraindicadas en Micromedex®. Entre aquellas IF comunes, el nivel de evidencia y mecanismo reportado por cada una de las bases de datos coincidía en una proporción considerable (75,5% y 81,1%, respectivamente).

Del total de IF detectadas, en cuanto a parejas de fármacos, únicamente seis coincidían en el nivel de riesgo más elevado (nivel X y contraindicada para Lexicomp® y Micromedex®, respectivamente), con un mismo nivel de evidencia (amitriptilina-linezolid, clorpromazina-metoclopramida, haloperidol-metoclopramida, levomepromazina-metoclopramida, metamizol-

Discusión

ketorolaco y sulpirida-metoclopramida). Más de la mitad de estas interacciones implicaban a la metoclopramida y estaban relacionadas con un aumento de la toxicidad de los antipsicóticos (reacciones extrapiramidales o síndrome neuroléptico maligno).

Para la interacción entre tacrolimus y fluconazol, aunque la evidencia en ambos casos fue excelente, la clasificación del riesgo difiere según la base de datos consultada (riesgo D en Lexicomp® y contraindicada en Micromedex®). Parece más coherente la clasificación que hace Lexicomp® (riesgo D) al no contraindicar la combinación, puesto que podría controlarse el probable aumento en las concentraciones séricas de tacrolimus inducido por fluconazol mediante su monitorización farmacocinética.

La mayor parte de las IF de riesgo X detectadas en Lexicomp® en el momento del análisis presentaban una evidencia escasa y solamente dos IF ofrecían una evidencia buena: amitriptilina/linezolid y lorazepam/olanzapina. La IF entre amitriptilina y linezolid se halla también registrada en Micromedex® y concuerda en el nivel de gravedad y evidencia, aunque se detectaron algunas diferencias en cuanto al manejo: mientras que Micromedex® da la posibilidad de asociar ambos fármacos monitorizando estrechamente la aparición de posibles signos y síntomas relacionadas con el síndrome serotoninérgico, Lexicomp® recomienda suspender el antidepressivo tricíclico inmediatamente tras iniciar linezolid, cuando no sea posible utilizar otras alternativas, para evitar una potenciación de los efectos serotoninérgicos. Mientras tanto, la IF entre lorazepam y olanzapina se clasificaba como grave y con nivel de evidencia escaso en Micromedex®. Ambas bases de datos convienen en que el riesgo de sedación o depresión cardiorrespiratoria es mayor cuando se administran ambos fármacos por vía parenteral. En la etapa de discusión se advirtió una modificación en su nivel de riesgo en Lexicomp® a riesgo C, también con una evidencia buena, y mantuvo su clasificación en Micromedex® (grave y con evidencia escasa). Este hecho estaría justificado, como se ha comentado en apartados anteriores, por el carácter cambiante de las bases de datos al actualizar su contenido de forma periódica.

La mitad de las IF graves con evidencia excelente en Micromedex® y con nivel de riesgo equivalente en Lexicomp® (riesgo D), detectadas durante el periodo de recogida de datos, presentaban un nivel de evidencia escaso en Lexicomp® (clopidogrel/omeprazol, fluconazol/fentanilo y lisinopril/irbesartán). Por ejemplo, para la IF entre fluconazol y fentanilo, con una frecuencia considerable de aparición en los tratamientos estudiados, ambas bases de datos comparten la mayoría de referencias bibliográficas. Sin embargo, las posibles discrepancias en la interpretación de la información disponible por los diferentes grupos evaluadores podrían explicar esta diferencia. Por otra parte, la frecuencia de actualización de cada base de datos o la selección de los estudios para la evaluación de una IF, también podría influir en las diferencias encontradas. Un claro ejemplo de este caso sería la interacción entre clopidogrel y omeprazol, que a la hora de

discutir los resultados obtenidos se advirtió una actualización en Lexicomp® en la valoración de la evidencia, pasando a tener un nivel de evidencia bueno; esta actualización también ha supuesto un cambio en su nivel de riesgo (actualmente, riesgo X), pero no en su nivel de severidad (actualmente, grave).

Cabe destacar también la interacción entre metamizol y ciclosporina, que, aunque coincidían en la gravedad (grave y nivel D) y evidencia (excelente) asignadas, se apreciaron diferencias en el mecanismo propuesto. Ambas BD tienen en cuenta el mecanismo farmacodinámico debido a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas renales por parte del metamizol, que podría aumentar el riesgo de nefrotoxicidad inducida por ciclosporina, así como alterar su efecto inmunosupresor; pero en Lexicomp®, además, se contempla la vía farmacocinética, donde la ciclosporina podría inhibir el metabolismo enzimático del metamizol mediado por CYP3A4. Estas disimilitudes podrían deberse a la extrapolación que se hace del mecanismo de otros AINE y las discrepancias en la clasificación del metamizol como tal, dependiendo del país. Por otra parte, aunque se referencian las fichas técnicas de otros AINE en la literatura de dicha IF, ninguna de las BD estudiadas tiene en cuenta la información contenida en la ficha técnica de metamizol, donde se señala su capacidad para inducir el CYP3A4, con una consecuente disminución de la concentración plasmática de ciertos fármacos como la ciclosporina.

La interacción entre cotrimoxazol y metotrexato en Micromedex® se definió con mecanismo tanto farmacocinético como farmacodinámico, al señalar como probable mecanismo la actividad sinérgica antifolato (inhibición de la dihidrofolato-reductasa) de metotrexato y trimetoprima o el aumento de las concentraciones séricas de metotrexato producido por sulfametoxazol al desplazar el metotrexato de su sitio de unión a proteínas plasmáticas o disminuir su eliminación tubular renal. No obstante, Lexicomp® definió como poco claro el mecanismo de esta IF, así como la posibilidad de que los efectos sobre el metotrexato se deban a sulfametoxazol, a trimetoprima o a la combinación de ambos.

5.7.2. Interacciones farmacológicas detectadas únicamente en una de las bases de datos.

Es importante resaltar el elevado número de IF graves o contraindicadas que se detectaron con Micromedex® que, por el contrario, no aparecían o no se les confería un nivel de riesgo elevado (D o X) en Lexicomp® (dos tercios del total de IF en Micromedex®). En concreto, podría destacarse que las tres interacciones más repetidas en Micromedex® se encontraban en este grupo de IF, aunque con un nivel de evidencia escaso: fluconazol/ondansetrón (contraindicada), fluconazol/cotrimoxazol (grave) y lorazepam/metoclopramida (grave). Todas las IF

Discusión

contraindicadas involucraban a un antifúngico azólico (fluconazol o posaconazol) y estaban relacionadas con la prolongación del intervalo QT y/o la inhibición del CYP3A4, alterando el metabolismo de fármacos como ondansetrón, mirtazapina, escitalopram, haloperidol y solifenacina; todas ellas también con evidencia escasa. En cuanto a las IF graves, los efectos derivados y fármacos implicados eran más variables e incluían: prolongación del intervalo QT (fluconazol/cotrimoxazol, amitriptilina/ondansetrón, clorpromazina/cotrimoxazol, amitriptilina/fluconazol), inhibición/inducción del CYP3A4 (atorvastatina/fluconazol, dexametasona/fentanilo) y efectos aditivos serotoninérgicos (fentanilo/ondansetrón, amitriptilina/ondansetrón, mirtazapina/ondansetrón, ondansetrón/sertralina) o depresivos sobre el SNC (lorazepam/metoclopramida, gabapentina/lorazepam, fentanilo/metoclopramida, clonazepam/metoclopramida, lorazepam/metoclopramida). La mayoría de estas IF, tanto graves como contraindicadas, presentaban un nivel de certeza escaso; solo una pequeña proporción se consideraba de evidencia excelente, como la IF entre dexametasona y fentanilo (inducción del metabolismo de fentanilo mediado por CYP3A4) o entre fluoroquinolonas y corticoides (mayor riesgo de roturas tendinosas).

En el caso de Lexicomp[®], la porción de IF de riesgo elevado (D o X) que no se encontraron en Micromedex[®] con un nivel de severidad similar fue menor (un tercio del total de IF en Lexicomp[®]). Por lo que respecta a las IF de riesgo X, la mayoría se debía a combinaciones entre el metamizol y antineoplásicos, que aumentaban el riesgo de toxicidad (agranulocitosis y pancitopenia) de los agentes mielosupresores. La única referencia en cada una de estas IF fue la ficha técnica de metamizol, estableciendo un nivel de certeza escaso. Por otra parte, es probable que este tipo de IF no se encontrara en Micromedex[®] debido a que aquellas que implicaban a metamizol se inferían de la información disponible de otros AINE. En este grupo de IF halladas exclusivamente en Lexicomp[®], solamente tres poseían una evidencia excelente (todas riesgo D): levofloxacino/calcio carbonato, que produciría una disminución de la absorción de las quinolonas administradas vía oral cuando se administran junto con sales de calcio orales; metotrexato/triflusal, que podría provocar un aumento en las concentraciones séricas de metotrexato, aunque es menos probable cuando los salicilatos se administran a dosis profilácticas de eventos cardiovasculares, como es el caso; pirimetamina/ácido fólico, que podría disminuir la eficacia del antipalúdico, especialmente cuando se emplean dosis elevadas de ácido fólico. Aunque se especifica que, probablemente, la dosis de 0,5 mg diarios no afectaría a la eficacia de pirimetamina, la información de esta última interacción es incompleta respecto a la información proporcionada en ficha técnica, puesto que no tendría sentido utilizar el ácido fólico como suplemento de forma simultánea con la pirimetamina, debido a su acción sobre el metabolismo del ácido fólico (inhibición de la enzima dihidrofolato-reductasa). En su lugar, debería emplearse

ácido folínico para evitar la carencia de folatos y prevenir la toxicidad hematológica (Ficha Técnica, Daraprim®).

5.7.3. Interacciones farmacológicas detectadas con mayor frecuencia en la literatura.

Con respecto a otros estudios, las IF registradas con mayor frecuencia son fluconazol-cotrimoxazol (Hadjibabaie 2013; Gholaminezhad 2014; Guastaldi 2011), fluconazol-granisetron, fenitoína-fluconazol (Gholaminezhad 2014), voriconazol-ciclosporina (Egger 2010), ciclosporina-ácido micofenólico (Jaklič 2013), diazepam-fentanilo, fluconazol-levofloxacino y fluconazol-fentanilo (Guastaldi 2011). Se observan algunas concordancias con los resultados obtenidos, como la IF entre fluconazol y cotrimoxazol, que también fue una de las más repetidas en Micromedex®; cabe destacar que Hadjibabaie y col. y Gholaminezhad y col. también emplean Lexicomp® (o Lexi-Interact®) y, sin embargo, en el presente estudio no se tuvo en cuenta dicha IF en esta BD puesto que se clasificaba como riesgo C (en el momento de la discusión de los resultados, riesgo B). No se registró ninguna IF entre fluconazol y granisetron, puesto que en el centro en el que se llevó a cabo el estudio no se empleó granisetron como tratamiento antiemético; el antagonista de los receptores de serotonina que se utilizó fue ondansetron, que también reportó un número importante de IF de riesgo elevado con fluconazol, de nuevo solo en Micromedex® (riesgo C en Lexicomp®).

Por otra parte, pueden señalarse algunas discrepancias observadas con estos otros estudios. Como se mencionó anteriormente, para la prevención de las crisis epilépticas asociadas al uso de busulfán se utilizó clonazepam, por lo que no se registró ninguna IF con fenitoína. El número de IF con ciclosporina fue bajo en la investigación llevada a cabo; el periodo de estudio podría explicar las diferencias con Egger y col., que no especifican una etapa concreta del TPH, y Jaklič y col., que estudian la etapa temprana post-TPH, en la que se emplea un mayor número de inmunosupresores; también la inclusión mayoritaria de procedimientos TASPE, a diferencia de Jaklič y col., que únicamente incluyeron alo-trasplantes. Sí se registraron las IF mencionadas con fentanilo en ambas BD, aunque no fueron las más frecuentes en el estudio, ya que este fármaco únicamente se prescribió en 19 pacientes. La IF entre fluconazol y levofloxacino, que únicamente se registró en Micromedex® (riesgo C en Lexicomp®), solo se dio en dos ocasiones dado que el levofloxacino no se encuentra entre los fármacos de soporte en el centro analizado.

5.8. Descripción, análisis y propuesta de alternativas de las interacciones farmacológicas de riesgo elevado más frecuentes.

5.8.1. Potenciación del efecto depresor del sistema nervioso central.

Una de las consecuencias potenciales de IF con mayor peso en los resultados del estudio fue el incremento del riesgo de depresión respiratoria, debido a la combinación de diferentes fármacos con actividad sinérgica depresora del SNC o a la inhibición del metabolismo de estos fármacos sedantes, con el consecuente aumento de su concentración sérica y mayor exposición al fármaco y sus efectos adversos. Habitualmente, este efecto se ve producido por la asociación entre fármacos del mismo grupo terapéutico o entre fármacos con características depresoras del SNC similares, como los opioides (fentanilo, morfina, petidina, oxicodona, codeína, etc.), benzodiazepinas (alprazolam, bromazepam, clonazepam, lorazepam, etc.), antipsicóticos o neurolepticos (haloperidol, quetiapina, olanzapina, clorpromazina, levomepromazina, sulpirida, metoclopramida, etc.), antidepresivos (amitriptilina, mirtazapina, etc.), relajantes musculares de acción central (biperideno, ciclobenzaprina, etc.) o antihistamínicos (dexclorfeniramina, hidroxizina, etc.). Los fármacos que se encontraron que, por otra parte, podían afectar al metabolismo de estos fármacos depresores (en concreto, de fentanilo) fueron el fluconazol y la ranitidina, por inhibición del metabolismo mediado por CYP3A4.

- Opioides con otros fármacos.

Prácticamente todos los pacientes a los que se administraron opiáceos durante el periodo de estudio presentaban diagnóstico de mieloma múltiple y la mayoría de estos fármacos formaban parte de su tratamiento domiciliario. El dolor óseo es característico del mieloma múltiple, secundario a la enfermedad ósea osteolítica y constituyendo normalmente uno de los primeros síntomas clínicos de esta patología. También es frecuente en estos pacientes el dolor neuropático o neuropatía periférica inducidos por la afectación sensorial secundaria al tratamiento antineoplásico previo recibido (sobre todo, se asocia a los inhibidores del proteasoma, como bortezomib) o a la compresión medular. Además, durante el acondicionamiento del TPH los pacientes pueden experimentar dolor debido a la aparición de mucositis y otros efectos adversos derivados de estos regímenes. El control/manejo del dolor es imprescindible para la mejora de la calidad de vida de los pacientes con mieloma múltiple; ello hace necesaria una valoración exhaustiva y clasificación del dolor que permita seleccionar el tratamiento analgésico adecuado (Coluzzi 2019). La asociación de opiáceos con otros fármacos depresores del SNC puede ocasionar hipotensión, depresión respiratoria y sedación profunda, pudiendo conducir al coma o, incluso, la muerte (Micromedex®). Puesto que en la mayoría de ocasiones se hace inevitable el uso combinado de estos fármacos, es importante emplear las dosis mínimas

eficaces y monitorizar la aparición de posibles eventos adversos (Lexicomp®). La asociación de estos fármacos durante el acondicionamiento, administrado en régimen de ingreso hospitalario, permite la monitorización estrecha de posibles síntomas, mientras que el riesgo potencial es mayor si se usan en régimen ambulatorio, sin este control directo.

Opioides – benzodiazepinas

Los pacientes sometidos a acondicionamiento de TPH, pueden sufrir numerosas reacciones psicológicas derivadas de la incertidumbre o expectativas previas al trasplante, como ansiedad, angustia, insomnio, depresión o miedo, además de los efectos derivados del tratamiento como dolor, náuseas o crisis convulsivas (Polomeni 2020).

Los fármacos de soporte de los protocolos de acondicionamiento utilizados en el centro incluyen lorazepam (benzodiazepina de acción corta con propiedades ansiolíticas, sedantes e hipnóticas) para disminuir algunos de los síntomas psicológicos asociados al periodo pre y post-TPH y mejorar el descanso de los pacientes durante el ingreso hospitalario (Adult Cancer Pain - NCCN Guidelines 2023). Si bien es cierto que este uso de benzodiazepinas puede estar totalmente justificado, también cabe indicar que su uso indiscriminado en todos los pacientes puede no ser necesario y podría valorarse un uso condicionado a los síntomas o las necesidades concretas del paciente, en especial cuando coincidan en la prescripción con otros fármacos depresores del SNC.

En el caso de los acondicionamientos que incluyen busulfán, la benzodiazepina empleada es clonazepam que, como se ha comentado en el apartado 5.5. (*“Fármacos prescritos e implicación en las interacciones farmacológicas detectadas”*), se utiliza además para prevenir las crisis convulsivas secundarias a la toxicidad neurológica por busulfán.

La IF entre fentanilo y lorazepam se registró en 19 casos, siendo la IF entre opioides y benzodiazepinas más frecuente en ambas BD. Otras combinaciones, menos frecuentes (cuatro casos), que se dieron en las dos BD fueron lorazepam con morfina, tramadol y codeína. En Lexicomp® se registraron IF entre lormetazepam y otros opioides o fármacos relacionados con las benzodiazepinas (fentanilo, codeína y zolpidem), mientras que en Micromedex® el lormetazepam no aparecía en el buscador de fármacos.

Opioides – inhibidores de la enzima CYP3A4 (mecanismo farmacocinético)

La combinación entre fentanilo y fluconazol fue la única IF con riesgo de potenciación de la depresión del SNC que se registró, tanto en Lexicomp® (riesgo D) como en Micromedex® (grave) (16 casos), con mecanismo farmacocinético. En Micromedex®, además, se detectó la IF grave entre fentanilo y ranitidina (un caso), mientras que en Lexicomp® no se contempla dicha interacción.

Ambas IF se basan en la inhibición, por parte del fluconazol o ranitidina, del metabolismo de fentanilo mediado por monooxigenasas de función mixta (CYP3A4); de esta forma, se produce una mayor exposición a fentanilo, aumentando el riesgo de sedación y depresión respiratoria.

El fluconazol se emplea como profilaxis antifúngica y su uso se recomienda durante la fase neutropénica, preinjerto, en pacientes sometidos a alo-TPH con bajo riesgo de infecciones fúngicas invasivas (Maertens 2019). Actualmente, en el centro donde se ha llevado a cabo el estudio, su uso se inicia el mismo día de la infusión de progenitores, tanto en trasplantes alogénicos como autólogos. En el trasplante autólogo la evidencia de beneficio es inferior, pero puede estar indicado especialmente en aquellos acondicionamientos asociados con mucositis severa (Maertens 2018). En caso de precisarse la asociación con fentanilo deberán seguirse las medidas generales indicadas; podría estar indicada una reducción de la dosis de fentanilo y sería imprescindible la monitorización estrecha de posibles síntomas. A las asociaciones de fentanilo con otros antifúngicos triazólicos (con indicación autorizada para profilaxis antifúngica: posaconazol y voriconazol) se les asocia el mismo mecanismo y nivel de riesgo (riesgo D para Lexicomp® y grave para Micromedex®). En el caso de las equinocandinas, no se detectó ninguna IF con fármacos opioides; tan sólo la micafungina tiene indicación autorizada en ficha técnica para profilaxis antifúngica en alo-TPH o cuando se prevén neutropenias prolongadas. La decisión de emplear micafungina en lugar de los derivados triazólicos en pacientes con riesgo de depresión respiratoria, debe considerar la ausencia de una formulación alternativa a la vía parenteral, además de basarse en criterios de eficiencia. La evidencia respalda su uso como alternativa a fluconazol como profilaxis en aquellos centros con una incidencia baja de infecciones fúngicas invasivas (Maertens 2018).

La ranitidina se utilizó en la mayoría de casos en lugar del omeprazol (fármaco de soporte protocolizado), bien por alergia o porque formaba parte del tratamiento crónico del paciente. En el momento de desarrollo de este apartado, se encuentra suspendida la comercialización de ranitidina. En caso de alergia a omeprazol, podría emplearse famotidina (anti-H₂), que no interacciona con fentanilo al no haberse identificado interacciones importantes a nivel de CYP3A4; aunque sí debe tenerse en cuenta el riesgo de prolongación del intervalo QT cuando se administra con fluconazol (IF solo detectada con Micromedex®, clasificada como grave).

La morfina no presenta estas IF con inhibidores de la enzima CYP3A4, por lo que podría ser el opioide de elección cuando se precise su uso concomitante.

Opioides – dexclorfeniramina

Los antihistamínicos, en el contexto del TPH, se utilizan usualmente como premedicación para prevenir o disminuir las reacciones de hipersensibilidad antes de la infusión de los progenitores hematopoyéticos o de la administración de fármacos antineoplásicos del régimen de acondicionamiento con alta incidencia de reacciones infusionales (Ayuk y Savani 2019; Castells 2023).

Cabe destacar las IF por efectos sinérgicos sedantes de dexclorfeniramina y los opiáceos como fentanilo (19), morfina (5), codeína (4), tramadol (4), oxicodona (2), petidina (1) o tapentadol (1), que se contemplan en Lexicomp®, como riesgo D y evidencia escasa, pero no en Micromedex®.

Lexicomp® incluye en dicha IF todos los antihistamínicos como depresores del SNC, independientemente del fármaco del que se trate. Sin embargo, podrían considerarse más seguros en este aspecto los antihistamínicos de última generación, como la loratadina, ebastina o cetirizina, que presentan actividad selectiva sobre los receptores H₁ periféricos y, por tanto, los efectos sedantes no son significativos (Ficha Técnica, Loratadina Cinfa®). Bien es cierto que cuando se utiliza la dexclorfeniramina como premedicación se administra por vía parenteral en dosis única, lo que es posible que disminuya la probabilidad de aparición de efectos adversos al no mantenerse la combinación en el tiempo; además, se debe tener en cuenta que la dexclorfeniramina es el único antihistamínico con presentación inyectable comercializado en España. Por tanto, cuando se administre junto con opioides, se podría mantener el uso puntual de dexclorfeniramina para premedicación y valorar el uso de antihistamínicos de última generación si se necesita un tratamiento más prolongado durante el resto del acondicionamiento.

- **Antipsicóticos o neurolépticos con otros fármacos.**

La metoclopramida se incluye en los protocolos de acondicionamiento de TPH como tratamiento antiemético de rescate, en caso de que el uso programado de ondansetrón sea insuficiente. Su efecto sedante producido por el aumento de dopamina puede verse potenciado cuando se administra con opioides, benzodiazepinas/ansiolíticos o antihistamínicos sedantes. La IF entre metoclopramida y lorazepam se registró en 85 ocasiones en Micromedex® como grave y escaso nivel de certeza. Con la misma clasificación de riesgo y evidencia, también se encontraron IF entre metoclopramida y fentanilo (16), clonazepam (14), diazepam (7), alprazolam (5), bromazepam (5), morfina (3) y otros fármacos pertenecientes a los mismos grupos terapéuticos. No obstante, y a pesar de que la fuente bibliográfica referenciada es la misma (ficha técnica de metoclopramida), Lexicomp® clasifica todas ellas como riesgo C. Puesto que la gravedad

es variable dependiendo de la base de datos consultada y, tanto la metoclopramida como las benzodiazepinas y opioides, son a menudo fármacos imprescindibles en el ámbito estudiado, se debería tener en cuenta el riesgo de IF y monitorizar los posibles signos de somnolencia y depresión del SNC cuando se administren conjuntamente.

Algunos antipsicóticos que se prescribieron en menor proporción (clorpromazina, haloperidol, sulpirida, levomepromazina, olanzapina y quetiapina) interaccionaron con el mismo tipo de fármacos que metoclopramida en ambas BD, coincidiendo en el nivel de severidad (grave y riesgo D en Micromedex® y Lexicomp®, respectivamente).

Sí se puede señalar que en Micromedex® se observó un mayor riesgo de depresión del SNC cuando se administra haloperidol junto a opioides o benzodiazepinas y, en cambio, en Lexicomp® se detectaba dicha IF entre haloperidol y opioides, pero no en combinación con benzodiazepinas. Lo contrario ocurre en el caso de la levomepromazina, en Lexicomp® figura la interacción tanto con opioides como con benzodiazepinas y en Micromedex® solo se da la IF con opiáceos.

Una situación a tener en cuenta, como se indicará más adelante, es el uso simultáneo de metoclopramida con fármacos antipsicóticos, como haloperidol, clorpromazina u olanzapina, los cuales pueden utilizarse a su vez como antieméticos de rescate en situaciones refractarias. Ello, unido al uso habitual en el centro de la asociación de metoclopramida con dexclorfeniramina, hace que en muchas ocasiones el riesgo de IF sea mucho más elevado, al presentarse de forma múltiple. Estas combinaciones presentan un elevado riesgo de eventos adversos, en los cuales la IF es relevante, por lo que debería limitarse al máximo su uso.

5.8.2. Prolongación del intervalo QT.

La prolongación del intervalo QT consiste en una variación en el tiempo de repolarización miocárdica, pudiendo llegar a producir taquicardia ventricular polimórfica (*torsade de pointes*) y muerte súbita. Esta alteración electrocardiográfica puede ser congénita o adquirida; esta última, entre otros factores, puede estar producida por la administración de multitud de fármacos de uso común durante el acondicionamiento de TPH, como los antimicrobianos, antihistamínicos o antieméticos, que se agrupan en distintos niveles de riesgo según la evidencia disponible (Woosley 2023). Aunque en la mayoría de los casos este síndrome es asintomático, se debe tener precaución al prescribir este tipo de fármacos y utilizarlos a las dosis recomendadas, sobre todo, en pacientes que presenten factores de riesgo (mujeres, mayores de 65 años, cardiopatía estructural, insuficiencia renal o hepática, entre otros), por la gravedad de las posibles consecuencias. Por tanto, siempre que sea posible, se deberá evitar la administración conjunta de

determinados fármacos con capacidad de prolongar el intervalo QT o de estos fármacos junto con inhibidores de su metabolismo que puedan aumentar sus concentraciones plasmáticas (CADIME 2017). Es importante, en situaciones de riesgo, monitorizar y corregir los niveles séricos de magnesio y potasio antes de iniciar y durante el tratamiento con estos agentes y realizar seguimiento mediante electrocardiograma.

En este tipo de IF, destaca la gran variabilidad de detección y clasificación del riesgo en cada base de datos; el riesgo de prolongación del intervalo QT es la IF más recurrente en Micromedex® (410 IF totales), aunque en Lexicomp® se presenta con un número muy inferior (37).

- **Antifúngicos azólicos con otros fármacos.**

Las infecciones por *Candida spp* presentaban una prevalencia en torno a un 18% antes del empleo de forma generalizada de fluconazol como profilaxis antifúngica. Desde su introducción, se ha visto reducida la incidencia de infecciones sistémicas producidas por *Candida spp* así como la mortalidad asociada (Maertens 2019; Wingard 2023).

Las fases del TPH con mayor riesgo de infecciones fúngicas invasivas son: la etapa previa al injerto (RAN > 500/ μ L), en la que el paciente presenta una neutropenia profunda y mayor afectación de las mucosas, y el periodo post-injerto, tanto temprano como tardío, debido al uso de inmunosupresores o a una reconstitución inmunológica tardía (Maertens 2019).

Como se ha indicado previamente, en el trasplante autólogo la evidencia de beneficio es inferior, pero puede estar indicado especialmente en aquellos acondicionamientos asociados con mucositis severa (Maertens 2018); actualmente, en el centro donde se ha llevado a cabo el estudio, su uso se inicia el mismo día de la infusión de progenitores, tanto en trasplantes alogénicos como autólogos.

Fluconazol – ondansetrón

El ondansetrón se incluye entre los fármacos de soporte como profilaxis antiemética durante todo el acondicionamiento del TPH.

Tanto el fluconazol como el ondansetrón se encuentran entre los fármacos que con mayor frecuencia se han relacionado con una prolongación del intervalo QT, incluyéndose en los listados del *Center for Education and Research on Therapeutics* de la Universidad de Arizona (AZCERT) en los que se le asigna un riesgo definido de *torsade de pointes* incluso cuando se utilizan a las dosis recomendadas (Woosley 2023).

En Micromedex® se detectó esta IF contraindicada con mecanismo farmacocinético y farmacodinámico en 107 ocasiones. Además de los efectos aditivos conocidos sobre el alargamiento del intervalo QT, el riesgo se ve aumentado debido a la inhibición del metabolismo del ondansetrón provocada por fluconazol (inhibición CYP3A4), que

incrementaría su concentración plasmática. En el manejo de esta interacción, Micromedex® recomienda monitorizar mediante electrocardiograma (ECG) la aparición de eventos adversos cuando se decida administrar ambos fármacos concomitantemente. Por otra parte, en Lexicomp®, aunque se describe un mecanismo similar, se asigna un nivel de riesgo C a la interacción entre fluconazol y ondansetrón; asimismo, se señala que dicha IF podría implicar un mayor riesgo cuando se administra el ondansetrón por vía intravenosa, como ocurrió en la mayoría de casos del estudio. Ambas BD clasifican la evidencia sobre esta IF como escasa.

Puesto que en Micromedex® se asigna un nivel de severidad elevado (contraindicada) y en Lexicomp® se advierte de un efecto más significativo cuando se administra el ondansetrón vía intravenosa (a pesar de asignar un nivel de riesgo C), sería conveniente valorar de forma individualizada la realización de un ECG en pacientes con factores de riesgo predisponentes cuando se administren ambos fármacos de forma simultánea (antes y durante el tratamiento, cuando se calcule que ambos fármacos alcancen el estado estacionario). Además, se recomienda corregir aquellos factores de riesgo modificables como son las alteraciones electrolíticas (hipopotasemia, hipomagnesemia e hipocalcemia), la bradicardia y el hipotiroidismo (CADIME 2017).

Como alternativa a ondansetrón, podría considerarse el uso de palonosetrón, con indicación autorizada para la prevención de náuseas y vómitos asociados a quimioterapia moderada y altamente emetógena. No se objetivó IF entre fluconazol y palonosetrón en ninguna de las BD estudiadas, posiblemente, debido a las diferencias en las vías de biotransformación y eliminación del fármaco. Palonosetrón se elimina en una proporción considerable en orina de forma inalterada y un 50% se metaboliza principalmente por la isoenzima CYP2D6 y, a diferencia de ondansetrón, la inhibición por parte de fluconazol del CYP3A4 no afectaría a la eliminación de palonosetrón, ya que esta isoenzima participa en menor medida en su metabolismo. Sin embargo, el palonosetrón se recoge en los listados AZCERT como fármaco con riesgo posible de generar un alargamiento en el intervalo QT, aunque la evidencia disponible es insuficiente para afirmar que pueda causar *torsade de pointes* y su experiencia de uso es mucho menor que con ondansetrón. De nuevo, podría plantearse la posibilidad de utilizar micafungina como alternativa a fluconazol, puesto que no se identificaron estas IF en ninguna de las BD. Respecto al uso de otros azoles, la información difiere dependiendo de la base de datos consultada; posaconazol interacciona con ondansetrón, según Micromedex®, con el mismo nivel de gravedad que fluconazol (contraindicada), aunque en Lexicomp® no se recoge, y, por otra parte, la IF entre voriconazol y ondansetrón se clasifica como grave en Micromedex® y riesgo C en Lexicomp® (igual que fluconazol).

Fluconazol – cotrimoxazol

El cotrimoxazol (sulfametoxazol/trimetoprima) es el fármaco de elección para la profilaxis primaria de las infecciones por *Pneumocystis jirovecii*. En el centro de estudio se incluye como medicación de soporte desde el inicio del acondicionamiento hasta el día -2, inclusive, debido a su potencial toxicidad medular que puede retrasar el injerto. Posteriormente, se reintroduce en el momento que se produce el injerto, manteniéndose durante al menos seis meses o mientras se mantiene la inmunosupresión, ya que se trata del periodo de mayor riesgo (Tomblyn 2009; Maertens 2016; Maertens 2019).

La interacción entre fluconazol y cotrimoxazol se registró en Micromedex[®], como grave y evidencia escasa, en 85 ocasiones en el análisis realizado. El mecanismo de esta IF hace referencia al efecto aditivo en la alteración del electrocardiograma; no obstante, la evidencia referenciada por Micromedex[®] sobre el efecto del cotrimoxazol en el intervalo QT proviene de un único caso clínico, en el que el paciente presentó prolongación del intervalo QT y *torsade de pointes* en dos ocasiones tras la administración del fármaco (Lopez 1987).

Lexicomp[®], sin embargo, no contempla el mayor riesgo de prolongación del intervalo QT al usar de forma concomitante ambos fármacos, sino que, incluso, plantea la posibilidad de que su asociación sea beneficiosa. La probable inhibición del CYP2C9, producida por fluconazol, podría disminuir la concentración plasmática del metabolito tóxico del sulfametoxazol (hidroxilamina), aunque se desconoce si minimizaría la toxicidad asociada a este fármaco. Esta IF se clasificaba en Lexicomp[®] con riesgo C durante la recogida de datos y, posteriormente, con riesgo B durante el desarrollo de esta discusión (evidencia buena).

El cotrimoxazol se incluye en los listados AZCERT dentro de los fármacos que no alteran el intervalo QT por ellos mismos, pero que pueden suponer un riesgo en pacientes con síndrome de QT largo congénito por su actividad farmacológica (Woosley 2023).

Cabe indicar que esta interacción entre fluconazol y cotrimoxazol se registró, principalmente, en los procedimientos llevados a cabo hasta mediados de 2017, fecha en la que se produjo una actualización en los protocolos de TPH; el fluconazol pasó de administrarse desde que el paciente ingresaba para el acondicionamiento a prescribirse a partir del día de la infusión (día 0), por lo que la detección de esta IF se redujo considerablemente.

- **Antipsicóticos o neurolépticos con otros fármacos.**

De este grupo de fármacos, la clorpromazina fue el más implicado en las IF relacionadas con la prolongación del intervalo QT. Ejerce su acción mediante el bloqueo de los

receptores de dopamina en el SNC, lo que le confiere, además de sus propiedades neurolépticas y antipsicóticas, actividad antiemética y ansiolítica.

Se detectaron IF en Micromedex® entre clorpromazina y ondansetrón (20), fluconazol (14), cotrimoxazol (13), mirtazapina (3), escitalopram (2), amitriptilina (1), hidroxizina (1), levofloxacino (1) y sertralina (1), todas ellas graves y de escasa certeza. Otros antipsicóticos que interaccionaron, en menor medida, con el mismo tipo de fármacos en Micromedex® fueron haloperidol, sulpirida, levomepromazina, olanzapina, risperidona y trazodona.

Por otra parte, en Lexicomp®, todas las IF registradas relacionadas con la alteración del intervalo QT fueron entre clorpromazina y otros fármacos, todos mencionados anteriormente. En esta BD se detectaron únicamente cuatro IF diferentes, de riesgo D y evidencia escasa, entre clorpromazina y ondansetrón (20), fluconazol (14), escitalopram (2) y levofloxacino (1).

Tanto los antipsicóticos mencionados como los fármacos con los que interaccionaron, a excepción de olanzapina y trazodona, figuran en los listados AZCERT de fármacos con riesgo conocido de *torsade de pointes* cuando se emplean a las dosis recomendadas. No se ha evidenciado que la olanzapina por sí sola pueda prolongar el intervalo QT, pero se le asocia un mayor riesgo de *torsade de pointes* cuando se utilizan con otros fármacos con riesgo definido o en caso de hipopotasemia o hipomagnesemia. En el caso de la trazodona, se ha relacionado con un mayor riesgo en caso de bradicardia (CADIME 2017).

Las IF con fluconazol presentan un riesgo añadido por aumento de la exposición de aquellos antipsicóticos sustratos del CYP3A4 (haloperidol y trazodona) debido a su inhibición mediada por el antifúngico. En este caso, podría plantearse el uso de micafungina en pacientes con un riesgo pronunciado de presentar alteraciones electrocardiográficas, ya que no interaccionó con ninguno de los neurolépticos descritos en las BD estudiadas; se debe tener en cuenta, sin embargo, que únicamente está aprobado su uso como profilaxis de la infección por *Candida* en el caso del trasplante alogénico y que, además, presenta un coste más elevado que fluconazol.

Algunos antipsicóticos (olanzapina, haloperidol y clorpromazina) se incluyen en el protocolo de antiemesis del hospital, utilizándose en la prevención y en el tratamiento de rescate de las náuseas y vómitos inducidos por antineoplásicos. Se recomienda asociar olanzapina a la profilaxis antiemética en caso de un control insuficiente o en pacientes de alto riesgo. En estos pacientes que precisen la administración de antipsicóticos y que, además, presenten mayor riesgo de prolongación del intervalo QT, se podría valorar el intercambio terapéutico de ondansetrón por palonosetrón para minimizar el riesgo. De nuevo, debe tenerse en cuenta que la menor asociación de palonosetrón con el

alargamiento del intervalo QT puede ser debida a la menor experiencia de uso de este fármaco, en comparación con ondansetrón.

En caso de emplearse como tratamiento del hipo persistente y siempre que el paciente tolere la vía oral, cabe mencionar posibles alternativas a clorpromazina, como gabapentina y baclofeno, con las que no se evidenciaron IF relevantes al combinarse con los principales fármacos mencionados (a excepción de la IF entre gabapentina e hidroxizina, grave en Micromedex®, con riesgo de depresión del SNC). Aunque la clorpromazina se ha empleado extensamente en esta indicación, se ha cuestionado su uso como primera opción debido a su perfil de seguridad (Lembo 2023). Teniendo en cuenta los datos limitados de seguridad y eficacia, tras una revisión sistemática publicada en 2015 las recomendaciones convienen en considerar el baclofeno y la gabapentina tratamientos de primera línea, dejando en un segundo plano otras opciones como metoclopramida y clorpromazina (Steger 2015).

5.8.3. Síndrome serotoninérgico.

El síndrome serotoninérgico se origina por un aumento de la actividad serotoninérgica en el sistema nervioso central. Los síntomas de esta afectación incluyen alteraciones neuromusculares (hiperreflexia, *clonus*, rigidez muscular y temblores), desequilibrio del sistema nervioso autónomo (taquicardia, hipertensión, hipertermia, diaforesis y midriasis), alteraciones del estado mental (delirios, alucinaciones, agitación y confusión) y trastornos gastrointestinales (diarrea, náuseas y vómitos). El grupo de fármacos más típicamente asociados al síndrome serotoninérgico son los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) (sertralina, fluoxetina, etc.), aunque las formas más graves son más frecuentes con los fármacos inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) (selegilina o rasagilina); en un nivel de riesgo intermedio entre los ISRS e IMAO se encuentran los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) (duloxetina, venlafaxina, desvenlafaxina, etc.). El síndrome serotoninérgico ocurre especialmente cuando se combinan diferentes agentes implicados en la modulación serotoninérgica, como los ISRS, IRSN, IMAO, antidepresivos tricíclicos, triptanes (antimigrañosos) y antagonistas dopaminérgicos que también pueden interferir en la neurotransmisión de serotonina (Boyer 2023). Los antagonistas de los receptores 5-HT₃, al alterar la recaptación de serotonina desde la hendidura sináptica hacia la neurona presináptica, se han asociado con riesgo potencial de desarrollar o contribuir a la aparición de este síndrome, aunque sin evidencia definitiva de su implicación.

En Micromedex® se detectaron múltiples IF diferentes, relacionadas con el mayor riesgo de desarrollar toxicidad serotoninérgica, entre ondansetrón, opiáceos, antidepresivos y antibióticos,

Discusión

pudiendo destacar: fentanilo/ondansetrón (20), mirtazapina/ondansetrón (10), ondansetrón/sertralina (9), duloxetina/ondansetrón (8), amitriptilina/fentanilo (7), morfina/ondansetrón (6), codeína/ondansetrón (5), ondansetrón/tramadol (4), amitriptilina/mirtazapina (3), fentanilo/morfina (3), amitriptilina/sertralina (2), amitriptilina/linezolid (1) y fentanilo/linezolid (1). Todas estas interacciones fueron graves, a excepción de la que tuvo lugar entre amitriptilina y linezolid, que se consideró contraindicada.

En cambio, en Lexicomp® las únicas IF relacionadas con esta alteración de la serotonina que coincidieron con Micromedex® en nivel de riesgo fueron las producidas entre amitriptilina/linezolid (1) y fentanilo/linezolid (1). El resto se clasificaba como riesgo C o, en caso de incluirse como riesgo D, no se hacía referencia al síndrome serotoninérgico, sino al mayor riesgo de depresión del SNC derivado de las distintas combinaciones. Se observaron discrepancias en cuanto a la clasificación que cada base de datos hacía de las IF entre metoclopramida y los distintos antidepresivos prescritos; Micromedex® las categorizó como contraindicadas y las relacionó con la aparición de reacciones extrapiramidales y desarrollo de síndrome neuroléptico maligno, mientras que Lexicomp®, con un nivel de riesgo D (posteriormente, se modificó a riesgo C), contempla un mayor riesgo de toxicidad por serotonina. Lexicomp® señala que, aunque la metoclopramida se ha asociado más comúnmente con el síndrome neuroléptico maligno, también se han notificado casos de síndrome serotoninérgico cuando se administra concomitantemente con ISRS (Fisher y Davis 2002; Harada 2017; Aussedat 2020).

El planteamiento de otras opciones de tratamiento antieméticas distintas a ondansetrón es complicado. El riesgo de esta IF se mantiene con palonosetrón o granisetron y, por otra parte, los antagonistas selectivos de los receptores de la sustancia P neurocinina 1 (NK1) humana (aprepitant, fosaprepitant o netupitant) no aumentan el riesgo de IF a nivel de síndrome serotoninérgico, pero sí pueden potenciar el efecto depresor del SNC de los opioides al inhibir su metabolismo (inhibición CYP3A4); se trata de una IF grave en Micromedex® para fentanilo (nivel de evidencia excelente), tramadol y codeína (nivel de evidencia escaso), en combinación con cualquiera de los tres fármacos mencionados y, en cambio, en Lexicomp® solo se detecta al asociarse con aprepitant y netupitant (riesgo D con fentanilo y riesgo C con codeína y tramadol, todas de escasa evidencia), aunque es probable que la IF también se dé con fosaprepitant al tratarse del profármaco de aprepitant (Ficha Técnica, Ivemend®). Se debe tener en cuenta, además, que netupitant se comercializa junto con palonosetrón, por lo que no podría considerarse una alternativa adecuada al ondansetrón, en este riesgo concreto. Así pues, a la hora de plantear un intercambio, cabe advertir la mayor concordancia entre las BD en la detección y descripción del mecanismo de las IF que implican a los antagonistas de los receptores NK1, así como la mejor evidencia en caso de su IF con fentanilo en Micromedex® (a la IF entre fentanilo y ondansetrón

se le asigna un nivel de certeza escaso). En cuanto al empleo de fármacos pertenecientes a otros grupos farmacoterapéuticos, como la metoclopramida u otros neurolépticos (olanzapina o clorpromazina) podría conllevar, como se discute más adelante, otras IF consideradas contraindicadas (síndrome neuroléptico maligno). Por tanto, en caso de no poder evitar la asociación y puesto que estas IF con ondansetrón son categorizadas, en el momento de la discusión, con un nivel de severidad inferior (riesgo C en Lexicomp® o graves en Micromedex®) que las asociadas al síndrome neuroléptico maligno, se recomienda realizar un seguimiento estricto del paciente para poder detectar de forma temprana cualquier posible evento adverso relacionado con esta interacción.

Por otra parte, el linezolid es un antibacteriano con efecto bacteriostático frente a microorganismos gram-positivos; inhibe de forma reversible y no selectiva la monoaminoxidasa, aunque no presenta efecto antidepresivo a las dosis empleadas para el tratamiento antibiótico (Ficha Técnica, Linezolid Aurovitas®). Tanto Micromedex® como Lexicomp® recomiendan evitar la combinación de linezolid con antidepresivos; no obstante, como se comentó en el apartado 5.7.1. (“*Interacciones farmacológicas detectadas en ambas bases de datos. Similitudes y discrepancias encontradas*”), Lexicomp® no contraindica totalmente la asociación y recomienda monitorizar de forma estrecha la aparición de signos y síntomas de síndrome serotoninérgico si su uso concomitante es imprescindible.

Dada la gravedad potencial de este síndrome y el buen nivel de evidencia que respalda estas IF, sería conveniente plantear una alternativa a linezolid en aquellos pacientes que precisen tratamiento con fármacos moduladores de serotonina. Otros antibióticos de espectro similar a linezolid que podrían plantearse como alternativas, y que no interaccionan con este grupo de fármacos, son vancomicina, teicoplanina y daptomicina; así pues, deberán tenerse en cuenta otros factores como las posibles resistencias a vancomicina, función renal, coste e indicaciones aprobadas en ficha técnica.

5.8.4. Potenciación de los efectos tóxicos de los agentes neurolépticos (reacciones extrapiramidales y síndrome neuroléptico maligno).

Los síntomas extrapiramidales consisten en alteraciones neurológicas secundarias a un desequilibrio en la transmisión dopaminérgica, caracterizándose por acatisia, distonía y discinesias tardías (Lavonas 2023). Estos efectos indeseables se asocian principalmente con aquellos fármacos neurolépticos antagonistas de los receptores de dopamina centrales tipo 2 (D2), como los antipsicóticos (haloperidol o clorpromazina) o algunos antieméticos como la metoclopramida. Un trastorno extrapiramidal potencialmente mortal, asociado al tratamiento con

Discusión

antipsicóticos, es el síndrome neuroléptico maligno, caracterizado por alteración de la conciencia, rigidez muscular, hipertermia e inestabilidad del sistema nervioso autónomo (Wijdicks 2023).

Se detectaron IF entre metoclopramida y los antipsicóticos clorpromazina (19), haloperidol (2), levomepromazina (2) y sulpirida (2), todas ellas contraindicadas (Micromedex[®]) o de riesgo X (Lexicomp[®]). A su vez, en Micromedex[®] también se registró este tipo de IF entre metoclopramida y algunos antidepresivos, como amitriptilina (10), sertralina (7), escitalopram (5), duloxetina (3) y venlafaxina (2), clasificadas igualmente como contraindicadas; en Lexicomp[®], sin embargo, no se contemplaban los síntomas extrapiramidales como posible efecto adverso de dicha combinación, sino que se asociaba con un mayor riesgo de síndrome serotoninérgico.

En el centro estudiado, es frecuente el empleo de dexclorfeniramina para minimizar los efectos extrapiramidales de la metoclopramida. En cambio, la evidencia que apoya el uso de antihistamínicos con propiedades anticolinérgicas como profilaxis de las reacciones extrapiramidales asociados a los neurolépticos es controvertida (Kreyenbuhl 2010; D'Souza 2018; Mokhtari 2021). Su efecto anticolinérgico sobre el SNC y su capacidad para unirse a los receptores de dopamina, aunque con un efecto antidopaminérgico mucho menos potente que el de los antipsicóticos o la metoclopramida, puede ser una buena opción para prevenir la aparición de estos síntomas cuando se requiera terapia de rescate antiemética con metoclopramida, según algunos autores (Eseverri y Marín 2000; D'Souza 2018).

Si es inevitable el uso de antipsicóticos junto con metoclopramida, podría plantearse priorizar el empleo de los antipsicóticos atípicos, dependiendo de la indicación, como olanzapina (tratamiento de rescate antiemético y tratamiento antipsicótico) o clozapina (tratamiento antipsicótico). Estos fármacos, cuando se combinan con metoclopramida, también generan IF clasificadas de riesgo X y contraindicadas en Lexicomp[®] y Micromedex[®], respectivamente; no obstante, presentan una menor afinidad y, por tanto, bloquean de forma más débil los receptores dopaminérgicos D₂, de modo que presentan una menor incidencia de reacciones extrapiramidales (Ficha Técnica, Leponex[®]; Ficha Técnica, Zyprexa[®]). Debe tenerse en cuenta, sin embargo, el riesgo asociado a clozapina de agranulocitosis a la hora de administrarse junto con antineoplásicos. Así pues, se deberá valorar el balance beneficio-riesgo individual a la hora de asociar los fármacos comentados.

En cualquier caso, debería reducirse en lo posible el uso de los fármacos asociados a mayor riesgo potencial de este efecto adverso, en concreto haloperidol y clorpromazina, también en otros usos, como el tratamiento del hipo refractario, ya comentado previamente.

5.8.5. Interacciones en las que estuvieron implicados los antineoplásicos.

- Metotrexato con otros fármacos

El antineoplásico que en más ocasiones estuvo implicado en una IF fue el metotrexato (65 IF totales en Lexicomp® y 51 IF totales en Micromedex®), que en todos los casos se administró vía intratecal, junto con citarabina e hidrocortisona, como prevención de la afectación del SNC. Se detectaron IF entre metotrexato y omeprazol (24), cotrimoxazol (23), furosemida (14) (solo en Lexicomp®), metamizol (3), levetiracetam (1) (solo en Micromedex®) y triflusal (1) (solo en Lexicomp®). Todas estas interacciones se clasificaron como riesgo D en Lexicomp® o graves en Micromedex®, excepto la que tuvo lugar entre metotrexato y metamizol en Lexicomp®, que fue riesgo X.

La administración intratecal de metotrexato permite alcanzar una concentración elevada de fármaco en el líquido cefalorraquídeo, disminuyendo el riesgo de efectos adversos sistémicos, por lo que se esperaría que el riesgo de IF con fármacos que se administran por otra vía (por ejemplo, oral o intravenosa) fuera menor. Sin embargo, se debe tener en cuenta que, aunque la exposición sistémica de metotrexato es limitada, también pueden producirse interacciones a nivel local en el SNC. Por tanto, se deberá prestar atención a las IF mencionadas con cotrimoxazol, inhibidores de la bomba de protones o metamizol, ya que pueden aumentar el riesgo de aparición de estos eventos adversos (Uchiyama 2018).

La IF entre metotrexato y cotrimoxazol se clasifica con evidencia excelente en Micromedex® y buena en Lexicomp®. Como se comentó en el apartado 5.7.1. (*“Interacciones farmacológicas detectadas en ambas bases de datos. Similitudes y discrepancias encontradas”*), ambas BD coinciden en que ambos fármacos presentan acción sinérgica antifolato, lo que podría afectar a la actividad de la médula ósea; también se hace referencia a que cotrimoxazol podría provocar una mayor exposición a metotrexato, aumentando así su toxicidad. Micromedex® añade, además, la posibilidad de que se vea disminuida la eficacia de metotrexato debido a que esta IF puede alterar la formación de su metabolito activo.

La información sobre la IF entre metotrexato y omeprazol (evidencia buena en Micromedex® y escasa en Lexicomp®) recoge una mayor exposición y riesgo de toxicidad por metotrexato secundario al enlentecimiento en su eliminación renal, sobre todo, cuando se administra a dosis altas. En este caso, se recomienda la suspensión temporal de omeprazol durante el tratamiento con metotrexato; una alternativa terapéutica podría ser la famotidina (anti-H₂), con la que no se evidencia IF con metotrexato en ninguna de las BD estudiadas. No obstante, como se ha comentado en párrafos anteriores, puesto que la exposición sistémica con la

administración intratecal de metotrexato es muy inferior, podría mantenerse el uso simultáneo de ambos fármacos, monitorizando los posibles signos y síntomas de toxicidad.

Por otra parte, la asociación entre metotrexato y furosemida únicamente generó IF en Lexicomp® durante la recogida de datos y se registró como riesgo D (evidencia escasa). Posteriormente, durante el desarrollo de esta discusión, se observó un cambio en el riesgo de esta IF en Lexicomp® a riesgo C y, además, en Micromedex® se encontró esta IF clasificada como grave (evidencia escasa). El uso concomitante de metotrexato y furosemida puede provocar una elevación de las concentraciones séricas de ambos fármacos y, por consiguiente, de su toxicidad, al competir por la secreción tubular renal. En Lexicomp® se especifica que dicha IF presenta mayor relevancia con dosis elevadas de metotrexato, aunque este aspecto no se menciona en Micromedex®. Por tanto, esta combinación de fármacos deberá emplearse con precaución para evitar la acumulación sistémica de metotrexato y la aparición de eventos adversos. En caso de plantear alguna alternativa, también se debe tener precaución con los diuréticos tiazídicos (hidroclorotiazida, clortalidona o indapamida), ya que en Lexicomp® no se evidencia ninguna IF al asociarse con metotrexato (excepto con hidroclorotiazida, riesgo C) pero en Micromedex® todos suponen una interacción grave con un buen nivel de evidencia, provocando también un mayor riesgo de toxicidad por metotrexato. No se encontraron IF, sin embargo, con los diuréticos ahorradores de potasio (eplerenona o espironolactona); en cualquier caso, a la hora de valorar si existe una indicación clara para cambiar de diurético, se debe tener en cuenta la farmacología de estos fármacos y el aumento de los niveles séricos de potasio.

- **Antineoplásicos y metamizol**

En Lexicomp® se detectaron IF entre el metamizol y fludarabina (5), metotrexato (3), busulfán (3), citarabina (3), melfalán (3), ciclofosfamida (2), carboplatino (1) y etopósido (1), todas ellas de riesgo X y evidencia escasa. En Micromedex®, la única IF registrada entre metamizol y un antineoplásico fue con metotrexato (grave y evidencia buena).

El metamizol se relaciona de forma independiente con el desarrollo de agranulocitosis o neutropenia, reacción con una frecuencia muy baja pero con consecuencias muy graves que pueden ocasionar la muerte del paciente y que, habitualmente, se ha relacionado más frecuentemente con la población del norte de Europa (Hedenmalm 2002; Ibáñez et al. 2005). Debe evitarse el uso de metamizol con otros fármacos supresores de la médula ósea, como los antineoplásicos, para evitar un aumento del riesgo de agranulocitosis o pancitopenia con dicha combinación. Se desconoce la relevancia de este efecto en contexto de

acondicionamiento para TPH, o su posible efecto sobre el injerto de los progenitores hematopoyéticos infundidos.

En Lexicomp® todas las IF mencionadas entre metamizol y antineoplásicos tenían como única referencia bibliográfica la ficha técnica de metamizol, a excepción de la IF con metotrexato en la que también se señalaban otras fuentes. En esta última IF, en ambas BD, se advierte de la capacidad de metamizol para alterar la farmacocinética del metotrexato, aunque se menciona que este hecho no se ha estudiado específicamente con esta combinación y se referencian múltiples estudios y series de casos que respaldan la IF entre otros AINE y metotrexato.

La evidencia acerca del empleo de los AINE durante el TPH es limitada y, aunque en ninguna de las BD se encontró IF alguna entre otros antiinflamatorios y los antineoplásicos descritos (excepto con metotrexato), sería conveniente evitar su uso concomitante debido a la toxicidad de la mucosa gástrica y nefrotoxicidad asociadas a este tipo de fármacos (Ficha Técnica, Ibuprofeno Cinfa®). Una alternativa al metamizol podría ser el paracetamol, excepto quizás en el caso de busulfán, ya que el paracetamol puede reducir su aclaramiento y aumentar así su concentración plasmática (IF riesgo C en Lexicomp® y moderada en Micromedex®), si bien esta IF presenta menor riesgo que la descrita con metamizol y podría minimizarse con monitorización farmacocinética del busulfán. En caso de precisar un efecto antiinflamatorio, podría valorarse el uso de inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) (por ejemplo, etoricoxib o celecoxib), enzima responsable de los procesos antiinflamatorios y piréticos, reduciendo así los efectos adversos sobre estómago y riñón (COX-1) (Ficha Técnica, Arcoxia®). Asimismo, como se describe en el siguiente apartado, deben considerarse los últimos datos publicados acerca del riesgo cardiovascular de tipo aterotrombótico asociado a estos fármacos.

5.8.6. Aumento del riesgo de hemorragia.

El TPH es un proceso asociado a diversas complicaciones hemorrágicas y trombóticas con una importante morbilidad y mortalidad, como el sangrado asociado al daño en la mucosa gastrointestinal, el SOS, la trombosis asociada al catéter venoso central y la microangiopatía trombótica (Chaturvedi 2019).

En ambas BD se encontraron IF relacionadas con el mayor riesgo de hemorragia, que incluían distintas combinaciones entre heparinas de bajo peso molecular (HBPM) (enoxaparina y bempiparina), AINE (ibuprofeno, ketorolaco y metamizol) y antidepresivos ISRS e IRSN

Discusión

(fluoxetina, sertralina, escitalopram, paroxetina y duloxetina), todas de riesgo D o graves, dependiendo de la BD analizada (las IF que implicaban a las HBPM cambiaron de riesgo C a riesgo D en Lexicomp® durante la recogida de datos); no obstante, en Lexicomp® no se registró ninguna IF entre AINE y antidepresivos. También fueron comunes en las dos BD, las IF derivadas de la asociación de HBPM con uroquinasa (tres casos, riesgo X en Lexicomp® y grave en Micromedex®) y defibrotide (un caso, riesgo D en Lexicomp® y contraindicada en Micromedex®). En Micromedex®, además, se hallaron IF entre las HBPM o AINE mencionados y corticoides (IF grave), como dexametasona, hidrocortisona o metilprednisolona, asociándose a un mayor riesgo de úlcera o hemorragia gastrointestinal.

Aunque existe un mayor riesgo de desarrollar SOS en trasplante alogénico, acondicionamientos mieloablativos y en aquellos tratamientos que incluyen busulfán (Mohty 2016), la enoxaparina se administra de forma protocolizada en el centro de estudio en todos los tratamientos de acondicionamiento de TPH como profilaxis del SOS, junto con el ácido ursodesoxicólico, pese a que la información disponible no aporta datos concluyentes acerca la eficacia de dichos fármacos (Carreras 2015). Las recomendaciones sobre la profilaxis del SOS, que se recogen en la guía del grupo de trabajo formado por el *Haemato-oncology subgroup of the British Committee for Standards in Haematology* (BCSH) y el *British Society for Blood and Marrow Transplantation* (BSBMT), no incluyen el uso de HBPM debido al riesgo de toxicidad asociado, asignándole un grado moderado (2B) a la calidad de la evidencia disponible; por el contrario, sí se sugiere el empleo del ácido ursodesoxicólico en esta indicación, aunque la calidad de la evidencia fue de certeza moderada (2C) (Dignan 2013; Ruutu y Carreras 2019). Una revisión sistemática que incluyó 14 ensayos clínicos aleatorizados analizó el efecto de tratamientos profilácticos en la incidencia de SOS, SG, mortalidad, calidad de vida y seguridad de estos tratamientos en pacientes sometidos a TPH. De los resultados del meta-análisis se infiere que no existen datos suficientes que apoyen el uso de HBPM como profilaxis del SOS, puesto que no se observan diferencias significativas al compararse con heparina no fraccionada o placebo; por otra parte, y aunque la calidad de los datos es limitada, se determina que el ácido ursodesoxicólico reduce la incidencia de SOS y la mortalidad asociada, así como la mortalidad por cualquier causa; (Cheuk 2015). Por consiguiente, puesto que el uso de enoxaparina en este escenario es controvertido, podría valorarse limitar su uso a pacientes con factores de riesgo de tromboembolismo venoso.

Por lo que respecta al mayor riesgo de toxicidad gastrointestinal asociada al trasplante, también se incluye en los protocolos del TPH la administración diaria de un IBP (omeprazol), para minimizar los efectos sobre la mucosa gástrica, lo que también podría reducir el riesgo de las IF mencionadas. En el caso de los AINE, además de los eventos adversos gastrointestinales conocidos, presentan efecto antiplaquetario secundario a la inhibición de la COX-1 presente en las plaquetas, pudiendo producir alteraciones en la coagulación cuando se administran junto con

anticoagulantes orales o parenterales. Como se comentó en párrafos anteriores, sería aconsejable evitar el uso de los AINE durante el acondicionamiento debido a la escasa evidencia disponible, planteando alternativas como el paracetamol o los opioides débiles. Por lo que respecta a los AINE inhibidores selectivos de la COX-2, en este aspecto su uso genera mayor controversia, ya que la inhibición selectiva de esta enzima a nivel endotelial podría conllevar un efecto protrombótico (Cleland 2001; Prozzi 2018). Desde la suspensión de comercialización de rofecoxib en 2001, por motivos de seguridad, hasta 2015 se han revisado los datos disponibles y actualizado las recomendaciones del Comité de Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia Europeo respecto a los riesgos de tipo aterotrombótico asociados a los inhibidores selectivos de la COX-2 y AINE tradicionales. En las Notas Informativas publicadas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), se determina que existe un mayor riesgo aterotrombótico en los pacientes que reciben tratamiento con un inhibidor de la COX-2, en comparación con los que no se trataron con estos fármacos (Nota informativa 2006/10). No obstante, los resultados de la revisión sobre el riesgo cardiovascular de ibuprofeno concluyen que el riesgo asociado a su administración sistémica a dosis elevadas (iguales o superiores a 2400 mg diarios) es similar al observado con los inhibidores de la COX-2 a las dosis estándar (Nota informativa MUH (FV), 4/2015). Por tanto, a la hora de seleccionar el fármaco adecuado, deberá evaluarse cada paciente de forma individual, teniendo en cuenta el mayor riesgo trombótico o hemorrágico; así como emplear las dosis mínimas eficaces y durante el menor tiempo posible para el control de los síntomas.

En cuanto a la IF identificada entre enoxaparina y defibrotide (un caso), la asociación de estos fármacos fue puntual, coincidiendo únicamente un día del acondicionamiento, ya que la enoxaparina se suspendió tras iniciar el tratamiento con defibrotide. El defibrotide, empleado para el tratamiento del SOS, presenta actividad antitrombótica, fibrinolítica, antiadhesiva y antiinflamatoria; no se recomienda su uso concomitante con fármacos que incrementan el riesgo de hemorragia, como las HBPM, al menos durante las 24 horas posteriores a la administración de defibrotide (EMA 2018).

Por último, cabe destacar la IF entre enoxaparina y uroquinasa, que tuvo lugar en tres ocasiones, pero la administración se produjo en todos los casos por vía intracateter como tratamiento trombolítico. En Lexicomp[®], aunque dicha IF se describe como riesgo X, se puntualiza que los efectos indeseables de la combinación de ambos fármacos únicamente son esperables cuando la uroquinasa se administra de forma sistémica.

5.8.7. Duración de las IF más frecuentemente detectadas.

En el estudio llevado a cabo se consideró que existía riesgo de IF cuando los fármacos implicados aparecían prescritos el mismo día, estableciendo así la duración de dicha interacción en función de los días que ambos coincidían en la prescripción. Por lo general, las IF más frecuentes en cada base de datos presentaron una mediana de duración entre uno y cuatro días, siendo la mediana de duración de los acondicionamientos analizados de seis días (rango: 2 – 9). De estas IF, en Lexicomp[®], destacan con una mayor duración clorpromazina/metoclopramida (riesgo X), ondansetrón/clorpromazina (riesgo D) y las combinaciones de fentanilo con lorazepam y fluconazol (riesgo D). Por otra parte, en Micromedex[®] se pueden mencionar las IF entre ondansetrón y clorpromazina (grave), fentanilo (grave) o fluconazol (contraindicada), además de las combinaciones de lorazepam/metoclopramida y atorvastatina/fluconazol (graves). La duración corta de las IF recopiladas puede sugerir un efecto transitorio; no obstante, incluso en periodos breves de tiempo, se debe tener en cuenta que algunas IF pueden provocar efectos adversos indeseados e irreversibles si no se identifican y abordan de manera temprana. Es fundamental considerar, además, los múltiples factores que pueden influir en la duración real de una IF, como son las características farmacocinéticas de los fármacos (por ejemplo, la semivida de eliminación), la función renal y hepática del paciente, la frecuencia de administración (dosis únicas o pautas mantenidas en el tiempo), etc.

5.9. Factores de riesgo asociados a las interacciones farmacológicas detectadas.

En el análisis multivariante, la presencia y el número de IF detectadas se han asociado con el número de fármacos prescritos para el tratamiento de las comorbilidades y otros síntomas (“resto de fármacos”). Para la base de datos Lexicomp[®], se ha observado que existe relación con el número de fármacos pertenecientes a este grupo tanto para la variable dependiente categórica (presencia/ausencia de IF) como numérica (número de IF). Con Micromedex[®], únicamente se determinó asociación de esta variable con la variable dependiente cuantitativa “número de IF”; no pudieron determinarse los factores riesgo relacionados con la presencia de IF en esta BD, puesto que todos los pacientes presentaron al menos una IF de riesgo D o X.

Por otra parte, además de con el número de fármacos para el tratamiento de las comorbilidades, el número de IF en Lexicomp[®] se asoció a la administración de terapia triple intratecal (metotrexato, citarabina e hidrocortisona vía intratecal) para la profilaxis de la infiltración en el SNC, probablemente, debido a la alta implicación del metotrexato en las IF registradas. En cuanto a Micromedex[®], el número de IF, adicionalmente, se relacionó con el sexo y el tipo de TPH

llevado a cabo, siendo mayor el riesgo en el alo-TPH. La mayor complejidad y toxicidad inherente, con una mayor mediana de fármacos administrados, así como el empleo de fármacos inmunosupresores (tacrolimus, ciclosporina y micofenolato) para la prevención del EICR en el trasplante alogénico podría explicar las diferencias en el número de IF en función del tipo de TPH. La influencia del sexo en el número de IF, podría atribuirse a múltiples factores, como las comorbilidades más frecuentes en cada grupo. Por ejemplo, en el presente estudio, el 68,2% de los pacientes que sufría algún trastorno psiquiátrico fueron mujeres (del total de pacientes, el 20,6% de las mujeres sufría algún trastorno psiquiátrico frente al 7,7% de los hombres), donde los fármacos empleados para su tratamiento se encontraban en numerosas ocasiones implicados en IF.

Los datos obtenidos sugieren que la probabilidad de sufrir una IF en Lexicomp® y el número de IF detectadas por ambas BD, aumentan con un mayor número de fármacos prescritos en la categoría de “resto de fármacos”. En suma, el número de IF en Lexicomp® puede verse incrementado en los pacientes que se administre TIT y, en Micromedex®, será mayor en caso de que se trate de una mujer o se someta a un trasplante alogénico.

En los estudios disponibles, el número de fármacos también es un factor importante vinculado con el riesgo de producirse IF. Fernández de Palencia y col., determinan asociación con el número de fármacos no antineoplásicos, que puede englobar medicación relacionada con el TPH y con el tratamiento de las comorbilidades (Fernández de Palencia 2017). Otros estudios relacionan el riesgo de producirse una IF con el número total de fármacos prescritos (Guastaldi y Secoli 2011; Hadjibabaie 2013; Gholaminezhad 2014). En el estudio de Gholaminezhad y col. se observa también asociación con el tipo de TPH, siendo mayor el riesgo cuando se realiza un trasplante alogénico (Gholaminezhad 2014); estos autores también asocian sus resultados con un mayor número de fármacos prescritos en el contexto alogénico y el uso de inmunosupresores, de forma similar al presente estudio. Los resultados obtenidos difieren, sin embargo, con los de Guastaldi y Secoli, que identifican como factor de riesgo el sexo masculino (Guastaldi y Secoli 2011), sin discutir posibles causas de este hallazgo.

Para las variables independientes “TIT” y “número total de fármacos”, aunque en el análisis univariante se detectó asociación, finalmente, en el análisis multivariante no se observó una relación estadísticamente significativa con la presencia de IF en Lexicomp®. Lo mismo ocurre con las variables “tipo de TPH”, “estado de la enfermedad”, “GOT/AST”, “fosfatasa alcalina” y “número total de fármacos” para la variable dependiente “número de IF” en Lexicomp®. En el caso de Micromedex®, en el análisis multivariante se determinó que no existía asociación entre el número de IF y las variables independientes “TIT”, “índice de Sorrow (HCT-CI)”, “estado de la enfermedad” y “número total de fármacos”.

Discusión

Los valores de los coeficientes de determinación obtenidos (proporción de la varianza total de la variable dependiente que estaría explicada por las variables independientes) en ambas bases de datos sugieren que los modelos tienen una capacidad razonable para estimar la probabilidad y el número de IF que pueden producirse en un paciente. Sin embargo, estos resultados reflejan que es posible que existan otras variables independientes que no se incluyeron en el análisis que también podrían ser importantes para predecir la presencia y el número de IF. Por tanto, es conveniente interpretar dichos resultados con precaución y considerar la posibilidad de llevar a cabo análisis más amplios.

Los gráficos de dispersión permiten evaluar si el modelo de regresión construido presenta un buen ajuste a los datos del estudio. Un modelo de regresión lineal asume que:

- La relación entre las variables es lineal.
- Los residuos siguen una distribución normal.
- La varianza de los residuos es constante.

En las dos bases de datos estudiadas, los gráficos de dispersión representados muestran una ligera tendencia en forma de “abanico”, menos pronunciada con Micromedex[®], de lo que se infiere que la varianza de los residuos podría no ser constante en todo el rango de valores pronosticados. Los modelos que se han construido se ajustan peor a los valores medidos con valores altos de las variables predictoras.

En resumen, considerando que se trata de un problema complejo que puede estar influenciado por varios factores, los datos sugieren que el número de fármacos, en concreto, los empleados para el tratamiento de las comorbilidades, puede ser un predictor importante de la presencia de IF. Por otra parte, además del número de fármacos, el sexo, el tipo de TPH realizado y la administración de terapia triple intratecal para la profilaxis de la infiltración en el SNC, pueden ser relevantes a la hora de predecir el número de IF producidas en este contexto. Aunque los resultados coinciden parcialmente con los de otros estudios, son necesarias más investigaciones para confirmar estos resultados y determinar la relevancia clínica de los factores de riesgo identificados.

Los resultados del estudio invitan a maximizar el esfuerzo de detección y manejo preventivo de IF, de forma individualizada, en el contexto del TPH alogénico y en pacientes que llegan al trasplante con comorbilidades, en particular psiquiátricas, y en tratamiento crónico con opiáceos, ya que estos tratamientos, dentro del grupo de “resto de fármacos”, son los implicados con mayor frecuencia en IF graves, aunque no se hayan estudiado expresamente como factor de riesgo, sino incluidos en el global. Es fundamental, pues, incorporar el análisis rutinario de IF potenciales, actividad ampliamente desarrollada por los farmacéuticos de los equipos de TPH, al igual que en otras áreas terapéuticas, y reflejada en los estándares JACIE (FACT-JACIE 2021).

5.10. Fortalezas y limitaciones del estudio.

Las principales fortalezas que pueden destacarse del estudio son:

- Estudio realizado en un entorno clínico real, que proporciona un conocimiento más exhaustivo sobre las IF en el contexto del acondicionamiento de trasplante de progenitores hematopoyéticos, estudiando toda la medicación prescrita durante dicho periodo. Sus resultados son directamente aplicables al entorno estudiado.
- Para el desarrollo del estudio se emplearon dos bases de datos, ampliamente utilizadas en práctica asistencial, lo que permitió obtener información más completa sobre las IF potenciales, identificando IF en una base de datos que podrían no detectarse en la otra. Contrastar la información proporcionada en las distintas fuentes permite valorar mejor el alcance potencial de cada IF y pone de manifiesto las contradicciones en la información disponible.
- Se seleccionaron las IF clínicamente más relevantes detectadas en cada base de datos, excluyendo del análisis aquellas clasificadas con un nivel de riesgo C (Lexicomp®) o moderado (Micromedex®) e inferiores, poniendo así el foco en las de mayor gravedad potencial, donde deberían focalizarse los esfuerzos de prevención.
- Este trabajo incorpora la propuesta de alternativas y estrategias de reducción del riesgo que podrían minimizar los efectos indeseados de las IF más frecuentemente detectadas.

Las principales limitaciones observadas se enumeran a continuación:

- Al tratarse de un estudio unicéntrico podría dificultarse la generalización de los resultados. Es probable que los fármacos protocolizados durante el acondicionamiento varíen en función de la práctica clínica y la epidemiología de cada centro, por ejemplo, en cuanto al tratamiento profiláctico antimicrobiano.
- La extrapolación de los resultados y la aplicación de las alternativas propuestas queda limitada a las opciones incluidas en la Guía Farmacoterapéutica de cada centro.
- Estudio retrospectivo, por lo que no fue posible evaluar los posibles efectos derivados de las IF potenciales detectadas. Además, el diseño retrospectivo favorece la aparición de sesgos, pudiendo limitar la calidad de los datos.
- Acceso a la información: aunque se seleccionaron las BD que habitualmente son accesibles a los profesionales sanitarios, es probable que algunos centros de diferentes comunidades autónomas o países no tengan acceso a dichos recursos.
- Puesto que las fuentes de información empleadas se actualizan con cierta periodicidad, se han observado cambios en la clasificación de las IF detectadas durante el desarrollo del estudio.

6. CONCLUSIONES

1. La prevalencia de IF potenciales clínicamente más relevantes, durante la fase de acondicionamiento en pacientes sometidos a TPH, fue elevada en las dos bases de datos estudiadas, siendo del 100% con Micromedex® y del 71,6% con Lexicomp®. Destaca la diferencia de prevalencia en las IF potenciales de mayor nivel de riesgo, siendo del 87,2% para las IF contraindicadas en Micromedex®, mientras que en Lexicomp® la prevalencia de IF de riesgo X fue solo del 31,2%.
2. La frecuencia absoluta de IF totales en Micromedex® fue mayor respecto a Lexicomp® (1.225 IF en 319 parejas de fármacos frente a 451 IF en 171 parejas), siendo similar la frecuencia relativa por nivel de riesgo en ambas bases de datos.
3. Las IF potenciales más frecuentes estuvieron relacionadas con un mayor riesgo de depresión del SNC, secundario a distintas combinaciones entre opioides, benzodiazepinas, dexclorfeniramina y neurolépticos; prolongación del intervalo QT, siendo los fármacos más implicados fluconazol, ondansetrón, cotrimoxazol y clorpromazina; síndrome serotoninérgico, debido a la asociación de diferentes fármacos moduladores de serotonina, incluyendo el fentanilo; reacciones extrapiramidales y síndrome neuroléptico maligno, donde la metoclopramida, los antipsicóticos y antidepresivos se identificaron como los principales responsables, y el incremento del riesgo de hemorragia, relacionada con HBPM, AINE y antidepresivos.
4. El principal factor identificado como predictor de la presencia y/o frecuencia de IF fue el número de fármacos prescritos para el tratamiento de las comorbilidades y otros síntomas. Otros factores, identificados por alguna de las BD, fueron el sexo femenino, el TPH alogénico y la administración de terapia triple intratecal para la profilaxis de la infiltración en el SNC.
5. Las principales alternativas farmacológicas propuestas, en aquellas situaciones con un elevado riesgo de IF con efectos potencialmente graves, fueron: considerar micafungina, en lugar de fluconazol, en combinación con fentanilo (por el riesgo de depresión del SNC) y con fármacos que aumenten el riesgo de prolongación del intervalo QT; palonosetrón se considera un fármaco más seguro que ondansetrón, en este mismo contexto; valorar emplear antihistamínicos de última generación en lugar de dexclorfeniramina; plantear el empleo de los antipsicóticos atípicos como alternativa a los antipsicóticos clásicos, para reducir el riesgo de aparición de reacciones extrapiramidales o síndrome neuroléptico maligno, particularmente cuando se asocian a metoclopramida; considerar gabapentina o baclofeno en lugar de clorpromazina, para el tratamiento del hipo persistente; reemplazar metamizol por paracetamol y limitar el uso de HBPM a pacientes con factores de riesgo de

Conclusiones

tromboembolismo venoso, con intención de minimizar el riesgo de mielotoxicidad o hemorragia.

6. Dada la alta prevalencia y frecuencia de IF potenciales en el entorno estudiado, con implicación de fármacos no protocolizados, se hace necesaria la revisión sistemática prospectiva de las mismas, para la detección y manejo preventivo, de forma individualizada, priorizando el contexto del TPH alogénico y en pacientes que llegan al trasplante con comorbilidades, en particular psiquiátricas, y en tratamiento crónico con opiáceos.

7. RESUMEN

Los regímenes de acondicionamiento de los trasplantes de progenitores hematopoyéticos (TPH) son complejos e incluyen múltiples fármacos, tanto antineoplásicos e inmunosupresores como tratamiento de soporte, lo que conlleva un riesgo elevado de interacciones farmacológicas (IF). Los estudios de interacciones en este campo son reducidos y, además, presentan diferentes metodologías, por lo que las estrategias para el manejo de los posibles riesgos no están bien definidas. Un mejor conocimiento de las interacciones más comúnmente producidas en este entorno ayudaría a mejorar la seguridad del paciente, minimizar las posibles complicaciones y optimizar los resultados del tratamiento.

Es por ello que el objetivo principal del estudio fue determinar la prevalencia de IF potenciales, clínicamente más relevantes, en pacientes hematológicos sometidos a TPH, durante la fase de acondicionamiento, utilizando las bases de datos Micromedex® y Lexicomp®. Como objetivos secundarios se propuso determinar la frecuencia de las IF más relevantes y los posibles factores de riesgo asociados a la presencia y frecuencia de estas IF, así como describir las más frecuentemente detectadas y proponer alternativas farmacológicas o estrategias de reducción del riesgo para reducir la probabilidad de IF.

Se diseñó un estudio observacional, retrospectivo y descriptivo, incluyendo a todos los pacientes adultos ingresados para TPH a cargo del Servicio de Hematología del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca que hubieran recibido tratamiento de acondicionamiento durante los años 2016 a 2018, registrando toda la medicación recibida desde el día de inicio del esquema hasta el día de la infusión de los progenitores. Se recopiló la información necesaria para caracterizar a los pacientes, la patología asociada y el tratamiento prescrito durante el acondicionamiento. Se describieron y analizaron las IF potenciales detectadas por ambas bases de datos, se calculó su prevalencia y se realizó un análisis estadístico de los factores de riesgo asociados a las IF.

Durante el periodo de estudio se llevaron a cabo 141 TPH, en un total de 134 pacientes. Cada episodio de TPH se describió y analizó como un paciente distinto. El 55,3% fueron hombres, siendo la mediana de edad de 58 años (16 – 75). La mayoría de los pacientes incluidos en el estudio presentaba un HCT-CI de riesgo bajo (0; 39,0%) o intermedio (1 – 2; 29,8%). El 85,8% de los casos presentaba un *performance status* de acuerdo con el índice de Karnofsky igual o superior a 80. El diagnóstico predominante fue el mieloma múltiple, en el 46,1% de los episodios, y el 71,6% de los procedimientos fueron TASPE; dentro del trasplante alogénico, la modalidad más frecuente fue el TPH haploidéntico (62,5%). La intensidad del acondicionamiento fue, en su gran mayoría, mieloablativo (75,9%), en concordancia con la mayor proporción de trasplantes autólogos realizados. Se administró quimioterapia intratecal como profilaxis de infiltración en el sistema nervioso central en el 18,4% de los procedimientos. El 50,6% de los pacientes se

Resumen

encontraba en respuesta completa y la mediana de líneas previas recibidas fue de una, con un rango que oscila entre cero y cinco.

Los regímenes de acondicionamiento mieloablativos más utilizados fueron: melfalán a dosis altas (mieloma múltiple); esquema BEAM (neoplasias de células B maduras y linfoma de Hodgkin); carmustina-tiotepa (linfoma cerebral primario) o ciclofosfamida combinada con irradiación corporal total (ICT) (neoplasias de células B); esquemas basados en busulfán (leucemia mieloide aguda), con etopósido y citarabina (trasplante autólogo) o con fludarabina (trasplante alogénico).

La prevalencia global de IF fue superior en Micromedex® (100%) que en Lexicomp® (71,6%). La prevalencia de IF de riesgo X en Lexicomp® o contraindicadas en Micromedex® fue del 31,2% y 87,2%, respectivamente; por otro lado, la prevalencia de IF de riesgo D en Lexicomp® o graves en Micromedex® fue del 70,2% y 100,0%, respectivamente.

En Micromedex® se detectó un mayor número de IF totales respecto a Lexicomp® (1.225 IF en 319 parejas de fármacos frente a 451 IF en 171 parejas), siendo también más elevada la mediana de IF registradas por paciente en Micromedex® [6 (rango: 1 – 49) frente a 2 (rango: 0 – 22)]. La frecuencia relativa de IF por nivel de riesgo fue similar en ambas bases de datos, alrededor de un 85% para las IF graves en Micromedex® y de riesgo D en Lexicomp® y de un 15% para las IF contraindicadas en Micromedex® y de riesgo X en Lexicomp®. Las IF detectadas, tanto en Micromedex® como en Lexicomp®, se clasificaban con un nivel de evidencia escaso en el 80% de los casos, aproximadamente, y poseían de forma mayoritaria mecanismo farmacodinámico. Entre ambas BD se observó una concordancia del 84,9% en el nivel de gravedad asignado a las IF comunes detectadas.

Los fármacos más prescritos y con mayor implicación en la aparición de IF, en ambas BD, fueron metoclopramida, fluconazol, lorazepam, enoxaparina, cotrimoxazol, omeprazol y ondansetrón. Concretamente, de los fármacos que formaban parte del tratamiento crónico domiciliario de los pacientes, o bien se incorporaron para el tratamiento de complicaciones concretas, con los que más IF se registraron fueron: clorpromazina, fentanilo, amitriptilina, metamizol, tramadol, codeína y sertralina, comunes en las dos bases de datos.

Las IF más frecuentemente detectadas estuvieron relacionadas con mayor riesgo de potenciación del efecto depresor del SNC (combinación entre opioides, benzodiazepinas, dexclorfeniramina y neurolépticos), prolongación del intervalo QT (fluconazol, ondansetrón, cotrimoxazol y clorpromazina), síndrome serotoninérgico (fármacos moduladores de serotonina), potenciación de los efectos tóxicos de los agentes neurolépticos (metoclopramida, antipsicóticos y antidepresivos) y hemorragia (heparinas de bajo peso molecular, antiinflamatorios no esteroideos y antidepresivos). Las estrategias de reducción del riesgo propuestas incluyen, en la medida de

los posible, alternativas a los fármacos relacionados con las IF mencionadas: micafungina, en lugar de fluconazol, en combinación con fentanilo o con fármacos que aumenten el riesgo de prolongación del intervalo QT (ondansetrón o clorpromazina), siendo otra opción, en este último contexto, la sustitución de ondansetrón por palonosetrón; antihistamínicos de última generación para disminuir el riesgo de depresión del SNC; antipsicóticos atípicos, especialmente cuando se combinen con metoclopramida, al presentar una menor incidencia de reacciones extrapiramidales que los antipsicóticos clásicos; gabapentina o baclofeno, en lugar de clorpromazina, para el tratamiento del hipo persistente; reemplazar metamizol por paracetamol y limitar el uso de HBPM a pacientes con factores de riesgo de tromboembolismo venoso, con intención de minimizar el riesgo de mielotoxicidad o hemorragia.

Los resultados del estudio sugieren que el número de fármacos, en particular, los empleados para el tratamiento de las comorbilidades y otros síntomas, puede ser un predictor importante de la presencia y frecuencia de IF.

8. ABSTRACT

The conditioning regimens for hematopoietic stem cell transplantations (HSCT) are complex, involving multiple drugs, including antineoplastic and immunosuppressive agents, as well as supportive treatment. This complexity poses a high risk of drug interactions (DI). Studies on interactions in this field are limited and present different methodologies, making it challenging to define strategies for managing potential risks. A better understanding of the most commonly occurring interactions in this setting would help improve patient safety, minimize potential complications, and optimize treatment outcomes.

Hence, the main objective of this study was to determine the prevalence of potential clinically relevant DIs in hematologic patients undergoing HSCT during the conditioning phase, using Micromedex® and Lexicomp® databases. Secondary objectives included determining the frequency of the most relevant DIs, identifying possible risk factors associated with the presence and frequency of these DIs, describing the most frequently detected DIs, and proposing pharmacological alternatives or risk reduction strategies to decrease the likelihood of DIs.

The study design was observational, retrospective, and descriptive, including all adult patients admitted for HSCT under the care of the Hematology Department at Virgen de la Arrixaca University Hospital from 2016 to 2018. Information was collected to characterize patients, their associated pathology, and the prescribed treatment during conditioning. Potential DIs detected by both databases were described and analyzed, with prevalence calculations and statistical analyses of associated risk factors.

During the study period, 141 HSCTs were performed in 134 patients. Of these, 55.3% were male, with a median age of 58 years. Most patients included in the study had a low or intermediate Hematopoietic Cell Transplantation–Comorbidity Index (HCT-CI; 39.0% and 29.8%, respectively). In 85.8% of cases, the performance status was in accordance with a Karnofsky index equal to or greater than 80. The predominant diagnosis was multiple myeloma (46.1%), and 71.6% of the procedures were autologous stem cell transplants (ASCT). Among allogeneic transplants, the most frequent modality was haploidentical HSCT (62.5%). The conditioning intensity was mostly myeloablative (75.9%), consistent with the higher proportion of autologous transplants performed. Intrathecal chemotherapy was administered for central nervous system infiltration prophylaxis in 18.4% of procedures. Half of the patients were in complete response, with a median of one previous lines of treatment received, ranging from zero to five.

The most commonly used myeloablative conditioning regimens were high-dose melphalan (multiple myeloma), BEAM regimen (mature B-cell neoplasms and Hodgkin lymphoma), carmustine-thiotepa (primary brain lymphoma), or cyclophosphamide combined with total body irradiation (B-cell neoplasms). Conditioning regimens based on busulfan (acute myeloid

Abstract

leukemia) were also common, either with etoposide and cytarabine for autologous transplants or with fludarabine for allogeneic transplants.

The overall prevalence of DIs was higher in Micromedex® (100%) than in Lexicomp® (71.6%). The prevalence of X-risk DIs in Lexicomp® or contraindicated in Micromedex® was 31.2% and 87.2%, respectively. On the other hand, the prevalence of D-risk DIs in Lexicomp® or major in Micromedex® was 70.2% and 100.0%, respectively.

Micromedex® detected a higher number of total DIs compared to Lexicomp® (1,225 DIs in 319 drug pairs versus 451 DIs in 171 pairs). The median number of DIs per patient recorded in Micromedex® was also higher [6 (range: 1 – 49) compared to 2 (range: 0 – 22)] in Lexicomp®. The relative frequency of DIs by risk level was similar in both databases, around 85% for major DIs in Micromedex® and D-risk in Lexicomp®, and 15% for contraindicated DIs in Micromedex® and X-risk in Lexicomp®. The detected DIs in both Micromedex® and Lexicomp® were classified as having a low level of evidence in approximately 80% of cases and were predominantly pharmacodynamic in mechanism. There was an 84.9% agreement between both databases regarding the assigned severity level of common detected DIs.

The most prescribed drugs with a significant implication in the occurrence of DIs, in both databases, were metoclopramide, fluconazole, lorazepam, enoxaparin, cotrimoxazole, omeprazole, and ondansetron. Specifically, among the drugs forming part of patients' chronic home treatment or introduced for the treatment of specific complications, those with the highest number of recorded DIs were chlorpromazine, fentanyl, amitriptyline, metamizole, tramadol, codeine, and sertraline, common to both databases.

The most frequently detected DIs were associated with an increased risk of central nervous system depressant effect potentiation (combination of opioids, benzodiazepines, dexchlorpheniramine, and neuroleptics), prolonged QT interval (fluconazole, ondansetron, cotrimoxazole, and chlorpromazine), serotonin syndrome (serotonin modulating drugs), potentiation of toxic effects of neuroleptic agents (metoclopramide, antipsychotics, and antidepressants), and bleeding (low molecular weight heparins, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and antidepressants). Proposed risk reduction strategies include, where possible, alternatives to drugs related to the mentioned DIs: micafungin instead of fluconazole, in combination with fentanyl or with drugs that increase the risk of prolonged QT interval (ondansetron or chlorpromazine) (another option in this context is replacing ondansetron with palonosetron); next-generation antihistamines to reduce the risk of central nervous system depression; atypical antipsychotics, especially when combined with metoclopramide, as they have a lower incidence of extrapyramidal reactions than classical antipsychotics; gabapentin or baclofen instead of chlorpromazine for persistent hiccups; replacing metamizole with paracetamol and limiting the use of low molecular weight heparins to patients

with risk factors for venous thromboembolism, aiming to minimize the risk of myelotoxicity or bleeding.

The study results suggest that the number of drugs, particularly those used for comorbidity treatment and other symptoms, may be an important predictor of the presence and frequency of DIs.

BIBLIOGRAFÍA

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*. 2004;44(2):136-41.

Adult Cancer Pain - NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). <https://www.nccn.org/>. 2023 [citado 26 de junio de 2023]. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pain.pdf

Aguirre C, García M. Evaluación de la causalidad en las comunicaciones de reacciones adversas a medicamentos. *Algoritmo del Sistema Español de Farmacovigilancia. Med Clínica*. 18 de noviembre de 2016;147(10):461-4.

Aljurf M, Snowden JA, Hayden P, Orchard KH, McGrath E. *Quality Management and Accreditation in Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapy: The JACIE Guide* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2021 [citado 11 de julio de 2022]. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-64492-5>

Alyea EP, Kim HT, Ho V, Cutler C, Gribben J, DeAngelo DJ, et al. Comparative outcome of nonmyeloablative and myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients older than 50 years of age. *Blood*. 15 de febrero de 2005;105(4):1810-4.

Amariles Muñoz P, Giraldo Alzate NA, Faus MJ. Interacciones medicamentosas: aproximación para establecer y evaluar su relevancia clínica. *Med Clínica*. 2007;129(1):27-35.

Amundsen R, Christensen H, Zabihyan B, Asberg A. Cyclosporine A, but not tacrolimus, shows relevant inhibition of organic anion-transporting protein 1B1-mediated transport of atorvastatin. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem*. septiembre de 2010;38(9):1499-504.

Anasetti C, Logan BR, Lee SJ, Waller EK, Weisdorf DJ, Wingard JR, et al. Peripheral-Blood Stem Cells versus Bone Marrow from Unrelated Donors. *N Engl J Med*. 18 de octubre de 2012;367(16):1487-96.

Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 19 de mayo de 2016;127(20):2391-405.

Armijo JA, González Ruiz M. Estudios de seguridad de medicamentos: Métodos para detectar las reacciones adversas y la valoración de la relación causa-efecto. En: *El Ensayo Clínico en España* [Internet]. 2001. p. 161-90. Disponible en: <https://autismodiario.com/wp-content/uploads/2013/10/Ensayo-cl%C3%ADnico-Reacciones-adversas.pdf>

Armijo Simón JA. Farmacocinética: absorción, distribución y eliminación de los fármacos. En: *Farmacología humana Flórez J*. 6ª Edición. Barcelona: Elsevier Masson; 2013. p. 46-71.

Atiq F, Broers AEC, Andrews LM, Doorduijn 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.

Aussedat M, Lavoie A, Bussièrès JF, Kleiber N. Suspected Overlap Between Serotonin Syndrome and Neuroleptic Malignant Syndrome in a Child Treated With Metoclopramide? *J Pediatr Pharmacol Ther JPPT Off J PPAG*. 2020;25(6):552-8.

Ayuk F, Savani BN. Skin, Hair and Musculoskeletal Complications. En: Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, editores. *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2019 [citado 29 de junio de 2023]. p. 409-13. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-3-030-02278-5_54

Bibliografía

- Baxter K. Stockley Interacciones farmacológicas. 3ª Edición. Barcelona: Pharma Editores; 2009.
- Bensinger WI, Martin PJ, Storer B, Clift R, Forman SJ, Negrin R, et al. Transplantation of bone marrow as compared with peripheral-blood cells from HLA-identical relatives in patients with hematologic cancers. *N Engl J Med*. 18 de enero de 2001;344(3):175-81.
- 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*. diciembre de 2014;48(12):1580-4.
- Bladé J, Bruno B, Mohty M. Multiple Myeloma. En: Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, editores. Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, editors *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2019 [citado 13 de mayo de 2023]. p. 603-7. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-3-030-02278-5_80
- Blank U, Karlsson G, Karlsson S. Signaling pathways governing stem-cell fate. *Blood*. 15 de enero de 2008;111(2):492-503.
- Bleyzac N, Kebaili K, Mialou V, Bertrand Y, Goutelle S. 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.
- Blum RA, Wilton JH, Hilligoss DM, Gardner MJ, Henry EB, Harrison NJ, et al. Effect of fluconazole on the disposition of phenytoin. *Clin Pharmacol Ther*. abril de 1991;49(4):420-5.
- Böttiger Y, Säwe J, Brattström C, Tollemar J, Burke JT, Häss G, et al. Pharmacokinetic interaction between single oral doses of diltiazem and sirolimus in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther*. enero de 2001;69(1):32-40.
- Boyer EW. Serotonin syndrome (serotonin toxicity). En: Ganetsky M, editor. *UpToDate@* [Internet]. Waltham, MA; 2023 [citado 27 de julio de 2023]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/serotonin-syndrome-serotonin-toxicity?search=sindrome%20serotonergico&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
- 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*. abril de 2012;52(4):586-94.
- Buggia I, Zecca M, Alessandrino EP, Locatelli F, Rosti G, Bosi A, et al. Itraconazole can increase systemic exposure to busulfan in patients given bone marrow transplantation. *GITMO (Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo)*. *Anticancer Res*. 1996;16(4A):2083-8.
- Bullingham RE, Nicholls AJ, Kamm BR. Clinical pharmacokinetics of mycophenolate mofetil. *Clin Pharmacokinet*. junio de 1998;34(6):429-55.
- CADIME. Fármacos que prolongan el intervalo QT. *Bol Ter Andal Cent Andal Doc E Inf Medicam* [Internet]. 2017 [citado 5 de julio de 2023];32(2). Disponible en: https://cadime.es/images/documentos_archivos_web/BTA/2017/CADIME_BTA_32_02.pdf
- Carreras E. [Prevention and treatment of hepatic veno-occlusive disease]. *Gastroenterol Hepatol*. noviembre de 2011;34(9):635-40.

Carreras E. How I manage sinusoidal obstruction syndrome after haematopoietic cell transplantation. *Br J Haematol.* febrero de 2015;168(4):481-91.

Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, editores. *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2020 [citado 9 de febrero de 2022]. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-02278-5>

Carrillo Norte JA. [The pharmacokinetic process: is the drug getting to its site of action?: Drug distribution (ADME)]. *Rev Enfermeria Barc Spain.* septiembre de 2010;33(9):42-8.

Cascorbi I. Drug Interactions—Principles, Examples and Clinical Consequences. *Dtsch Ärztebl Int.* agosto de 2012;109(33-34):546-56.

Castells MC, Matulonis UA, Horton TM. Infusion reactions to systemic chemotherapy. En: Vora SR, Feldweg AM, editores. *UpToDate®* [Internet]. Waltham, MA; 2023 [citado 29 de junio de 2023]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/infusion-reactions-to-systemic-chemotherapy?search=infusion%20progenitores%20hematopoyeticos%20antihistaminicos&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=1

de Castro FA, 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.* noviembre de 2013;53(11):1205-11.

Ceberio I, Dai K, Devlin SM, Barker JN, Castro-Malaspina H, Goldberg JD, et al. Safety of voriconazole and sirolimus coadministration after allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant.* marzo de 2015;50(3):438-43.

Champlin R, Khouri I, Shimoni A, Gajewski J, Kornblau S, Molldrem J, et al. Harnessing graft-versus-malignancy: non-myeloablative preparative regimens for allogeneic haematopoietic transplantation, an evolving strategy for adoptive immunotherapy. *Br J Haematol.* 2000;111(1):18-29.

Chaturvedi S, George B, Savani BN. Bleeding and Thrombotic Complications. En: Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, editores. *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2019 [citado 31 de julio de 2023]. p. 301-6. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-3-030-02278-5_40

Cheuk DKL, Chiang AKS, Ha SY, Chan GCF. Interventions for prophylaxis of hepatic veno-occlusive disease in people undergoing haematopoietic stem cell transplantation. *Cochrane Database Syst Rev.* 27 de mayo de 2015;(5):CD009311.

Childs R, Srinivasan R. Advances in allogeneic stem cell transplantation: directing graft-versus-leukemia at solid tumors. *Cancer J Sudbury Mass.* febrero de 2002;8(1):2-11.

Chiusolo P, Bug G, Olivieri A, Brune M, Mordini N, Alessandrino PE, et al. A Modified Post-Transplant Cyclophosphamide Regimen, for Unmanipulated Haploidentical Marrow Transplantation, in Acute Myeloid Leukemia: A Multicenter Study. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* junio de 2018;24(6):1243-9.

Chung H, Yu KS, 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.

Bibliografía

Ciceri F, Bacigalupo A, Lankester A, Bertaina A. Haploidentical HSCT. En: Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, editors *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies* [Internet]. Cham: Springer; 2020. p. 479-86. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-3-030-02278-5_65

Ciftçiler R, Goker H, Buyukasik Y, Aladag E, Demiroglu H. Impact of Pre-transplant and Post-transplant Remission Status of Patients on Survival in Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Indian J Hematol Blood Transfus Off J Indian Soc Hematol Blood Transfus.* octubre de 2019;35(4):655-61.

Ciurea SO, Saliba RM, Rondon G, Patah PA, Aung F, Cano P, et al. Outcomes of Patients with Myeloid Malignancies Treated with Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation from Matched Unrelated Donors Compared with One Human Leukocyte Antigen Mismatched Related Donors Using HLA Typing at 10 Loci. *Biol Blood Marrow Transplant.* junio de 2011;17(6):923-9.

Cleland LG, James MJ, Stamp LK, Penglis PS. COX-2 inhibition and thrombotic tendency: a need for surveillance. *Med J Aust.* 20 de agosto de 2001;175(4):214-7.

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 Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract.* enero de 2020;26(1):5-12.

Cool RM, Gulbis AM. Rhabdomyolysis after Concomitant Use of Simvastatin and Voriconazole in an Allogeneic Stem Cell Transplant Patient. *J Pharm Technol.* 1 de mayo de 2013;29(3):135-8.

de Cos Cossío MÁ. Interacciones de fármacos y sus implicaciones clínicas. En: *Farmacología humana* Flórez J. 6ª Edición. Barcelona: Elsevier Masson; 2013. p. 178-92.

Couban S, Aljurf M, Lachance S, Walker I, Toze C, Rubinger M, et al. Filgrastim-Stimulated Bone Marrow Compared with Filgrastim-Mobilized Peripheral Blood in Myeloablative Sibling Allografting for Patients with Hematologic Malignancies: A Randomized Canadian Blood and Marrow Transplant Group Study. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* agosto de 2016;22(8):1410-5.

Cozza K, Armstrong S, Oesterheld J. Pautas para clasificar las interacciones farmacológicas. En: *Principios de interacción farmacológica para la práctica médica.* Barcelona: Ars Medica; 2006. p. 410-5.

De Blas Matas B, Laredo Velasco L, Vargas Castrillón E. Interacciones de los fármacos más consumidos. *Inf Ter Sist Nac Salud.* 2004;28(1):1-11.

De Clercq E. Mozobil® (Plerixafor, AMD3100), 10 years after its approval by the US Food and Drug Administration. *Antivir Chem Chemother.* 18 de febrero de 2019;27:2040206619829382.

Dehn J, Spellman S, Hurley CK, Shaw BE, Barker JN, Burns LJ, et al. Selection of unrelated donors and cord blood units for hematopoietic cell transplantation: guidelines from the NMDP/CIBMTR. *Blood.* 19 de septiembre de 2019;134(12):924.

Dignan FL, Wynn RF, Hadzic N, Karani J, Quaglia A, Pagliuca A, et al. BCSH/BSBMT guideline: diagnosis and management of veno-occlusive disease (sinusoidal obstruction syndrome) following haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol.* noviembre de 2013;163(4):444-57.

- D'Souza MJ, Pollock SH, Solomon HM. Cyclosporine-phenytoin interaction. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem.* 1988;16(2):256-8.
- D'Souza RS, Mercogliano C, Ojukwu E, D'Souza S, Singles A, Modi J, et al. Effects of prophylactic anticholinergic medications to decrease extrapyramidal side effects in patients taking acute antiemetic drugs: a systematic review and meta-analysis. *Emerg Med J EMJ.* mayo de 2018;35(5):325-31.
- Duarte, Duarte RF, Labopin M, Bader P, Basak GW, Bonini C, et al. Indications for haematopoietic stem cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2019. *Bone Marrow Transplant.* octubre de 2019;54(10):1525-52.
- Eapen M, Klein JP, Ruggeri A, Spellman S, Lee SJ, Anasetti C, et al. Impact of allele-level HLA matching on outcomes after myeloablative single unit umbilical cord blood transplantation for hematologic malignancy. *Blood.* 2 de enero de 2014;123(1):133-40.
- 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.* julio de 2010;45(7):1197-203.
- 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.* octubre de 2012;47(10):1370-1.
- Elad S, Cheng KKF, Lalla RV, Yarom N, Hong C, Logan RM, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer.* 2020;126(19):4423-31.
- 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.
- EMA. Defitelio (defibrotide) EPAR [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [citado 6 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/defitelio>
- Engle JA, Fair C. Sirolimus and mirabegron interaction in a hematopoietic cell transplant patient. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract.* diciembre de 2018;24(8):627-31.
- Eseverri JL, Marín AM. Proyección de los nuevos antihistamínicos. *Allergol Immunopathol (Madr).* 1 de abril de 2000;28(3):143-51.
- FACT, JACIE. Estándares Internacionales FACT-JACIE Octava Edición Completa.pdf [Internet]. Octava Edición. Versión 8.0; 2021. Disponible en: <https://www.ebmt.org/sites/default/files/2021-08/Est%C3%A1ndares%20Internacionales%20FACT-JACIE%20Octava%20Edici%C3%B3n%20Completa.pdf>
- 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.

Bibliografía

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.

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.

Ficha Técnica, Actiq®. 200 microgramos, comprimidos para chupar [Internet]. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS - CIMA. [citado 14 de julio de 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/64056/FT_64056.html

Ficha Técnica, Arcoxia®. 120 mg comprimidos recubiertos con película [Internet]. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS - CIMA. [citado 19 de julio de 2023]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/64930/FT_64930.html#1

Ficha Técnica, Atropina B. Braun®. 1 mg/mL solución inyectable [Internet]. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS - CIMA. [citado 14 de julio de 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/27535/FT_27535.html

Ficha Técnica, Busulfano Accord®. 6 mg/ml concentrado para solución para perfusión EFG [Internet]. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS - CIMA. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/81189/FT_81189.pdf

Ficha Técnica, Caspofungina Stada®. 50 mg polvo para concentrado para solución para perfusión EFG [Internet]. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS - CIMA. [citado 2 de enero de 2023]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/85532/FT_85532.html

Ficha Técnica, Daraprim®. 25 mg comprimidos [Internet]. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS - CIMA. [citado 3 de septiembre de 2023]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/19625/FT_19625.html

Ficha Técnica, Ibuprofeno Cinfa®. 600 mg comprimidos recubiertos con película EFG [Internet]. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS - CIMA. [citado 20 de julio de 2023]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/70039/FT_70039.html#4

Ficha Técnica, Itraconazol Cinfa®. 100 mg cápsulas EFG [Internet]. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS - CIMA. [citado 14 de julio de 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/65773/FT_65773.html

Ficha Técnica, Ivemend®. 150 mg polvo para solución para perfusión [Internet]. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS - CIMA. [citado 12 de septiembre de 2023]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/07437003/FT_07437003.html#4.5

Ficha Técnica, Leponex®. 25 mg comprimidos [Internet]. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS - CIMA. [citado 24 de julio de 2023]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/59548/FT_59548.html#1

Ficha Técnica, Linezolid Aurovitas®. 2 mg/mL solución para perfusión [Internet]. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS - CIMA. [citado 27 de julio de 2023]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/79499/FT_79499.html#4.3

Ficha Técnica, Loratadina Cinfa®. 10 mg comprimidos EFG [Internet]. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS - CIMA. [citado 29 de junio de 2023]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/63696/FT_63696.html#5

Ficha Técnica, Mycamine®. 100 mg polvo para solución para perfusión [Internet]. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS - CIMA. [citado 2 de enero de 2023]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/08448002/FT_08448002.html

Ficha Técnica, Omeprazol Cinfa®. 20 mg cápsulas duras gastroresistentes EFG [Internet]. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS - CIMA. [citado 14 de julio de 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/63983/FT_63983.html

Ficha Técnica, Resincolestiramina®. 4 g, polvo para suspensión oral [Internet]. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS - CIMA. [citado 24 de octubre de 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/49340/FT_49340.html

Ficha Técnica, Retrovir®. 250 mg, cápsulas duras [Internet]. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS - CIMA. [citado 26 de octubre de 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/57486/FT_57486.html

Ficha Técnica, Tryptizol®. 25 mg comprimidos recubiertos con película [Internet]. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS - CIMA. [citado 14 de julio de 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/37130/FT_37130.html

Ficha Técnica, Zyprexa®. 10 mg polvo para solución inyectable [Internet]. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS - CIMA. [citado 24 de julio de 2023]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/96022016/FT_96022016.pdf

Fisher AA, Davis MW. Serotonin syndrome caused by selective serotonin reuptake-inhibitors-metoclopramide interaction. *Ann Pharmacother.* enero de 2002;36(1):67-71.

Flórez J. *Farmacología humana*. 6ª Edición. Barcelona: Elsevier Masson; 2013.

Freeman DJ, Martell R, Carruthers SG, Heinrichs D, Keown PA, Stiller CR. Cyclosporin-erythromycin interaction in normal subjects. *Br J Clin Pharmacol.* junio de 1987;23(6):776-8.

Fuchs EJ. Related haploidentical donors are a better choice than matched unrelated donors: *Point. Blood Adv.* 14 de febrero de 2017;1(6):397-400.

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.* septiembre de 2010;42(7):2725-30.

Furrer K, Schaffner A, Vavricka SR, Halter J, Imhof A, Schanz U. Nephrotoxicity of cyclosporine A and amphotericin B-deoxycholate as continuous infusion in allogenic stem cell transplantation. *Swiss Med Wkly.* 15 de junio de 2002;132(23-24):316-20.

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.

Giraldo Alzate NA. Software Simarv® para el análisis de la relevancia clínica de las interacciones medicamentosas de los medicamentos antirretrovirales [Internet]. [Granada]: Universidad de Granada; 2015. Disponible en: <https://digibug.ugr.es/bitstream/handle/10481/43418/25964045.pdf?sequence=6&isAllowed=y>

Girona Brumós L. *Introducción a las interacciones farmacológicas* [Internet]. 1ª Edición. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH); 2013. Disponible en: https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/interacc2014/InteraccionesFarmacologicas_pr.pdf

Bibliografía

- Girona Brumós L, Juárez Giménez J, Lalueza Broto P. Interacciones farmacológicas: un reto profesional. *Farm Hosp.* 1 de mayo de 2014;(3):151-3.
- Greco R, Barbanti MC, Lupo Stranghellini MT, Giglio F, Morelli M, Messina C, et al. Coadministration of posaconazole and sirolimus in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant.* julio de 2016;51(7):1022-4.
- 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.
- Guastaldi RBF, Secoli SR. Drug interactions of anti-microbial agents used in hematopoietic stem cell transplantation. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2011;19(4):960-7.
- Guía SEOM. Toxicidad de los tratamientos oncológicos - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica [Internet]. 2019 [citado 14 de julio de 2022]. Disponible en: <https://seom.org/guia-actualizada-de-tratamientos/toxicidad-de-los-tratamientos-oncologicos?start=2>
- Gulbis AM, Culotta KS, Jones RB, Andersson BS. Busulfan and metronidazole: an often forgotten but significant drug interaction. *Ann Pharmacother.* julio de 2011;45(7-8):e39.
- Günay A, Demirpolat E, Ünal A, Aycan MB. A comparison of four drug-drug interaction databases for patients undergoing haematopoietic stem cell transplantation. *J Clin Pharm Ther.* octubre de 2022;47(10):1711-9.
- Guo YM, Abumiya M, Yamashita T, Ubukawa K, Takahashi N. Pharmacokinetics of Tacrolimus Coadministered With Letemovir in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Patients. *Clin Pharmacol Drug Dev.* abril de 2019;8(3):411-2.
- Gyurkocza B, Sandmaier BM. Conditioning regimens for hematopoietic cell transplantation: one size does not fit all. *Blood.* 17 de julio de 2014;124(3):344-53.
- 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.* junio de 2013;71(6):1619-27.
- Hansten P, Horn J. *Drug Interactions Analysis and Management.* St. Louis: Facts and Comparisons; 2007.
- Hansten P, Horn J. *The Top 100 Drug Interactions. A Guide to patient Management.* 2013 Edition. EEUU: H&H Publications; 2013.
- Haouala A, Widmer N, Duchosal MA, Montemurro M, Buclin T, Decosterd LA. Drug interactions with the tyrosine kinase inhibitors imatinib, dasatinib, and nilotinib. *Blood.* 24 de febrero de 2011;117(8):e75-87.
- Harada T, Hirosawa T, Morinaga K, Shimizu T. Metoclopramide-induced Serotonin Syndrome. *Intern Med Tokyo Jpn.* 2017;56(6):737-9.
- Hassan M, Oberg G, Björkholm M, Wallin I, Lindgren M. Influence of prophylactic anticonvulsant therapy on high-dose busulphan kinetics. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1993;33(3):181-6.
- Haynes RB. Of studies, syntheses, synopses, summaries, and systems: the «5S» evolution of information services for evidence-based healthcare decisions. *Evid Based Med.* diciembre de 2006;11(6):162-4.

Hedenmalm K, Spigset O. Agranulocytosis and other blood dyscrasias associated with dipyrone (metamizole). *Eur J Clin Pharmacol*. julio de 2002;58(4):265-74.

Henig I, Zuckerman T. Hematopoietic Stem Cell Transplantation—50 Years of Evolution and Future Perspectives. *Rambam Maimonides Med J*. 29 de octubre de 2014;5(4):e0028.

Herzig K, Johnson DW. Marked elevation of blood cyclosporin and tacrolimus levels due to concurrent metronidazole therapy. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. febrero de 1999;14(2):521-3.

Hines LE, Malone DC, Murphy JE. Recommendations for generating, evaluating, and implementing drug-drug interaction evidence. *Pharmacotherapy*. abril de 2012;32(4):304-13.

Hoffman R, Benz Jr EJ, Silberstein LE, Heslop HE, Weitz JI, Anastasi J, et al. *Hematology: Basic Principles and Practice*. Seventh Edition. Elsevier; 2018.

Holler E, Greinix H, Zeiser R. Acute Graft-Versus-Host Disease. En: Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, editors *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies* [Internet]. 7th edition. Cham: Springer; 2020. p. 323-30. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-3-030-02278-5_43

Horn JR, Hansten PD, Chan LN. Proposal for a New Tool to Evaluate Drug Interaction Cases. *Ann Pharmacother*. 1 de abril de 2007;41(4):674-80.

Horton R, Wilming L, Rand V, Lovering R, Bruford E, Khodiyar V, et al. Gene map of the extended human MHC. *Nat Rev Genet* [Internet]. diciembre de 2004 [citado 20 de octubre de 2021];5(12). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15573121/>

Hung IFN, Wu AKL, Cheng VCC, Tang BSF, To KW, Yeung CK, et al. Fatal interaction between clarithromycin and colchicine in patients with renal insufficiency: a retrospective study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 de agosto de 2005;41(3):291-300.

Ibáñez L, Vidal X, Ballarín E, Laporte JR. Agranulocytosis associated with dipyrone (metamizol). *Eur J Clin Pharmacol*. enero de 2005;60(11):821-9.

Ibrahim RB, Abella EM, Chandrasekar PH. Tacrolimus-clarithromycin interaction in a patient receiving bone marrow transplantation. *Ann Pharmacother*. diciembre de 2002;36(12):1971-2.

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 Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract*. septiembre de 2008;14(3):113-21.

Inoue Y, Saito T, Ogawa K, Nishio Y, Kosugi S, Suzuki Y, et al. 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.

Itagaki F, Homma M, Yuzawa K, Nishimura M, Naito S, Ueda N, et al. Effect of lansoprazole and rabeprazole on tacrolimus pharmacokinetics in healthy volunteers with CYP2C19 mutations. *J Pharm Pharmacol*. agosto de 2004;56(8):1055-9.

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.

Bibliografía

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.

Juárez Giménez JC. Conceptos generales sobre interacciones farmacológicas: clasificación y probabilidad. En: *Introducción a las interacciones farmacológicas*. 1ª Edición. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH); 2013. p. 67-95.

Karch FE, Lasagna L. Toward the operational identification of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* marzo de 1977;21(3):247-54.

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.* diciembre de 2006;29(12):2528-31.

Kelly WN. Can the frequency and risks of fatal adverse drug events be determined? *Pharmacotherapy.* mayo de 2001;21(5):521-7.

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 Off J Transplant Soc.* febrero de 2019;21(1):e13007.

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):E544-548.

Kim JS, Kim K, Cheong JW, Min YH, Suh C, Kim H, et al. Complete remission status before autologous stem cell transplantation is an important prognostic factor in patients with multiple myeloma undergoing upfront single autologous transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* abril de 2009;15(4):463-70.

Kitazawa F, Fuchida SI, 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.

Kollman C, Spellman SR, Zhang MJ, Hasebroek A, Anasetti C, Antin JH, et al. The effect of donor characteristics on survival after unrelated donor transplantation for hematologic malignancy. *Blood.* 14 de enero de 2016;127(2):260.

Kreyenbuhl J, Buchanan RW, Dickerson FB, Dixon LB, Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT). The Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT): updated treatment recommendations 2009. *Schizophr Bull.* enero de 2010;36(1):94-103.

Krishna G, Moton A, Ma L, Medlock MM, McLeod J. Pharmacokinetics and absorption of posaconazole oral suspension under various gastric conditions in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* marzo de 2009;53(3):958-66.

Krishna G, Sansone-Parsons A, Kantesaria B. Drug interaction assessment following concomitant administration of posaconazole and phenytoin in healthy men. *Curr Med Res Opin.* junio de 2007;23(6):1415-22.

Kropeit D, von Richter O, Stoberneck HP, Rübsamen-Schaeff H, Zimmermann H. Pharmacokinetics and Safety of Letemovir Coadministered With Cyclosporine A or Tacrolimus in Healthy Subjects. *Clin Pharmacol Drug Dev.* enero de 2018;7(1):9-21.

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 J Am Soc Blood Marrow Transplant*. septiembre de 2012;18(9):1462-5.

Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol*. agosto de 2016;17(8):e328-46.

Lahuerta Palacios JJ, Jiménez Ubieta A, Rosiñol L, Paiva B, Martínez-López J, Cedena MT, et al. BUMEL vs MEL-200 prior autologous transplant for patients with newly diagnosed multiple myeloma previously treated with bortezomib, lenalidomide and dexamethasone: final results of a phase 3 trial. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 1 de agosto de 2022;22:S24-5.

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.

Lavonas EJ. First-generation (typical) antipsychotic medication poisoning. En: Ganetsky M, editor. *UpToDate®* [Internet]. Waltham, MA; 2023 [citado 20 de julio de 2023]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/first-generation-typical-antipsychotic-medication-poisoning?search=reacciones%20extrapiramidales&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H5

Le J. Absorción de los fármacos - Farmacología clínica [Internet]. Manual MSD versión para profesionales. 2020a [citado 14 de julio de 2022]. 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>

Le J. Distribución del fármaco en los tejidos - Farmacología clínica [Internet]. Manual MSD versión para profesionales. 2020b [citado 14 de julio de 2022]. Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es-es/professional/farmacolog%C3%ADa-cl%C3%ADnica/farmacocin%C3%A9tica/distribuci%C3%B3n-del-f%C3%A1rmaco-en-los-tejidos>

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 J Am Soc Blood Marrow Transplant*. marzo de 2006;12(3):325-34.

Lembo AJ. Hiccups. En: Aronson MD, editor. *UpToDate®* [Internet]. Waltham, MA; 2023 [citado 11 de septiembre de 2023]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/hiccups?search=hipo%20persistente&source=search_result&selectedTitle=1~3&usage_type=default&display_rank=1#

Lexicomp® Drug Interactions. Lexicomp® Drug Interactions - UpToDate [Internet]. [citado 11 de febrero de 2022]. Disponible en: https://www.uptodate.com/drug-interactions/?source=responsive_home#di-druglist

Lin L, Wong H. Predicting Oral Drug Absorption: Mini Review on Physiologically-Based Pharmacokinetic Models. *Pharmaceutics*. 26 de septiembre de 2017;9(4):41.

Linares Borges A, Milián Vázquez PM, Jiménez Fernández L, Chala Tandrón JM, Alemán Aguilar H, Betancourt Rodríguez BY, et al. Interacciones Medicamentosas. *Acta Farm Bonaer*. 2002;21(2):139-48.

Bibliografía

- Lomaestro BM, Bailie GR. Quinolone-cation interactions: a review. *DICP Ann Pharmacother.* noviembre de 1991;25(11):1249-58.
- Lopez JA, Harold JG, Rosenthal MC, Oseran DS, Schapira JN, Peter T. QT prolongation and torsades de pointes after administration of trimethoprim-sulfamethoxazole. *Am J Cardiol.* 1 de febrero de 1987;59(4):376-7.
- Lorf T, Ramadori G, Ringe B, Schwörer H. The effect of pantoprazole on tacrolimus and cyclosporin A blood concentration in transplant recipients. *Eur J Clin Pharmacol.* agosto de 2000;56(5):439-40.
- Luznik L, O'Donnell PV, Symons HJ, Chen AR, Leffell MS, Zahurak M, et al. HLA-Haploidentical Bone Marrow Transplantation for Hematologic Malignancies Using Nonmyeloablative Conditioning and High-Dose, Posttransplantation Cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* junio de 2008;14(6):641-50.
- Lynch SS. Interacciones farmacológicas - Farmacología clínica [Internet]. Manual MSD versión para profesionales. 2019 [citado 22 de julio de 2022]. Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es-es/professional/farmacolog%C3%ADa-cl%C3%ADnica/factores-que-afectan-la-respuesta-a-los-f%C3%A1rmacos/interacciones-farmacol%C3%B3gicas>
- Maertens J, Cesaro S, Maschmeyer G, Einsele H, Donnelly JP, Alanio A, et al. ECIL guidelines for preventing *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients. *J Antimicrob Chemother.* septiembre de 2016;71(9):2397-404.
- Maertens JA. Invasive Fungal Infections. En: Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, editores. *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2019 [citado 5 de julio de 2023]. p. 273-80. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-3-030-02278-5_37
- 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.* 1 de diciembre de 2018;73(12):3221-30.
- Mancini R, LaMontagne L, Williams T, Kreisle W, Petersen F. Midostaurin and cyclosporine drug interaction: A case report. *J Clin Pharm Ther.* abril de 2020;45(2):384-7.
- 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.* agosto de 2020;55(8):1687-9.
- 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.
- Martín MT, Codina C, Tuset M, Carné X, Nogué S, Ribas J. Problemas relacionados con la medicación como causa del ingreso hospitalario. *Med Clínica.* 1 de enero de 2002;118(6):205-10.
- Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, Maertens J, Dadwal SS, Duarte RF, et al. Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation. *N Engl J Med.* 21 de diciembre de 2017;377(25):2433-44.

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 J Am Soc Blood Marrow Transplant*. mayo de 2006;12(5):552-9.

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.

McCurdy SR, Luznik L. Post-transplantation cyclophosphamide for chimerism-based tolerance. *Bone Marrow Transplant*. agosto de 2019;54(Suppl 2):769-74.

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*. agosto de 2012;47(8):1140-2.

Michonneau D, Socié G. GVHD Prophylaxis (Immunosuppression). En: Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, editors *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies* [Internet]. Cham: Springer; 2020. p. 177-82. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-3-030-02278-5_25

Micromedex® Drug Interactions. Drug Interactions search - IBM MICROMEDEX [Internet]. [citado 11 de febrero de 2022]. Disponible en: https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/D15B8B/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/FE29B8/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.FindDrugInteractions?navitem=topInteractions&isToolPage=true

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*. enero de 2008;64(1):89-91.

Mikulska M. Infection Control and Isolation Procedures. En: Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, editors *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies* [Internet]. 7th edition. Cham: Springer; 2020a. p. 189-96. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-02278-5>

Mikulska MM. Neutropenic Fever. En: Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, editors *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies* [Internet]. 7th edition. Cham: Springer; 2020b. p. 259-64. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-3-030-02278-5_35

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*. agosto de 2019;44(4):565-71.

Miura M, Takahashi N, Kanno S ichi, 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.

Mohty M, Malard F, Abecassis M, Aerts E, Alaskar AS, Aljurf M, et al. Revised diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in adult patients: a new classification from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant*. julio de 2016;51(7):906-12.

Bibliografía

Mokhtari A, Yip O, Alain J, Berthelot S. Prophylactic Administration of Diphenhydramine to Reduce Neuroleptic Side Effects in the Acute Care Setting: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Emerg Med.* febrero de 2021;60(2):165-74.

Moreau P, Attal M, Pégourié B, Planche L, Hulin C, Facon T, et al. Achievement of VGPR to induction therapy is an important prognostic factor for longer PFS in the IFM 2005-01 trial. *Blood.* 17 de marzo de 2011;117(11):3041-4.

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.* julio de 2009;90(1):103-7.

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.* mayo de 2012;95(5):564-9.

Moton A, Ma L, Krishna G, Martinho M, Seiberling M, McLeod J. Effects of oral posaconazole on the pharmacokinetics of sirolimus. *Curr Med Res Opin.* marzo de 2009;25(3):701-7.

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.* diciembre de 2003;32(11):1051-8.

Nagler A, Shimoni A. Conditioning. En: Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, editores. *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2019 [citado 2 de septiembre de 2023]. p. 99-107. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-3-030-02278-5_13

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.* junio de 2013;69(6):1321-9.

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.* agosto de 2010;85(8):634-5.

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.

NCI. Definición de escala de rendimiento de Karnofsky - Diccionario de cáncer del NCI - Instituto Nacional del Cáncer [Internet]. NCI. 2011 [citado 9 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/escala-de-rendimiento-de-karnofsky>

Nguyen L, Leger F, Lennon S, Puozzo C. Intravenous busulfan in adults prior to haematopoietic stem cell transplantation: a population pharmacokinetic study. *Cancer Chemother Pharmacol.* enero de 2006;57(2):191-8.

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.* marzo de 2003;31(6):429-35.

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.

Nota informativa 2006/10. Nota informativa. Actualización sobre los riesgos de tipo aterotrombótico de los coxib y aine tradicionales. Ref. 2006/10. [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2006 [citado 11 de septiembre de 2023]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2006/NI_2006-10_coxibs_AINE.htm

Nota informativa MUH (FV), 4/2015. Nota informativa. Riesgo cardiovascular de dosis altas de ibuprofeno o dexibuprofeno: recomendaciones de uso. Ref. MUH (FV), 4/2015 [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2015 [citado 11 de septiembre de 2023]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2015/ni-muh_fv_04-ibuprofeno-dexibuprofeno/

Nota informativa, Reyataz®. Nota informativa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios sobre atazanavir [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2004 [citado 14 de julio de 2022]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2004/ni_2004-18_atazanavir-omeprazol/

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 Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract*. abril de 2018;24(3):235-8.

Olmos-Jiménez R, Espuny-Miró A, Cárceles Rodríguez C, Díaz-Carrasco MS. Practical aspects of the use of intrathecal chemotherapy. *Farm Hosp Organo Of Expresion Cient Soc Espanola Farm Hosp*. 1 de enero de 2017;41(n01):105-29.

ONT. Organización Nacional de Trasplantes – Actividad de donación y trasplante 2022 [Internet]. 2022 [citado 29 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.ont.es/informacion-a-los-profesionales-4/actividad-de-donacion-y-trasplante-4-5/>

Page RL, Miller GG, Lindenfeld J. Drug therapy in the heart transplant recipient: part IV: drug-drug interactions. *Circulation*. 18 de enero de 2005;111(2):230-9.

Parrott N, Lave T. Computer Models for Predicting Drug Absorption. En: *Oral Drug Absorption Prediction and Assessment*. 2nd Edition. Florida: CRC Press; 2010.

Passweg JR, Baldomero H, Bader P, Bonini C, Cesaro S, Dreger P, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in Europe 2014: more than 40 000 transplants annually. *Bone Marrow Transplant*. junio de 2016;51(6):786-92.

Patterson TF, Thompson GR, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 de agosto de 2016;63(4):e1-60.

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*. enero de 2019;15(1):49-59.

Bibliografía

Petersdorf EW. The major histocompatibility complex: a model for understanding graft-versus-host disease. *Blood*. 12 de septiembre de 2013;122(11):1863-72.

Polomeni A, Moreno E, Schulz-Kindermann F. Psychological Morbidity and Support. En: Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, editors *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies* [Internet]. 7th edition. Cham: Springer; 2020. p. 221-7. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-3-030-02278-5_30

Prozzi GR, Cañas M, Urtasun MA, Buschiazzo HO, Dorati CM, Mordujovich-Buschiazzo P. [Cardiovascular risk of non-steroidal anti-inflammatory drugs]. *Medicina (Mex)*. 2018;78(5):349-55.

Purkins L, Wood N, Ghahramani P, Love ER, Eve MD, Fielding A. Coadministration of voriconazole and phenytoin: pharmacokinetic interaction, safety, and toleration. *Br J Clin Pharmacol*. diciembre de 2003;56 Suppl 1(Suppl 1):37-44.

Richardson PG, Smith AR, Triplett BM, Kernan NA, Grupp SA, Antin JH, et al. Defibrotide for Patients with Hepatic Venous Occlusive Disease/Sinusoidal Obstruction Syndrome: Interim Results from a Treatment IND Study. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. junio de 2017;23(6):997-1004.

Riechelmann R, Girardi D. Drug interactions in cancer patients: A hidden risk? *J Res Pharm Pract*. 2016;5(2):77-8.

Rifón JJ. Trasplante de progenitores hemopoyéticos. *An Sist Sanit Navar*. agosto de 2006;29:137-51.

Ritter JH, Flower R, Henderson G, Loke YK, MacEwan D, Rang H. Metabolismo y eliminación de los fármacos. En: Rang y Dale *Farmacología*. 9th Edition. Elsevier; 2020.

Rodríguez Sasiain JM, Aguirre Gómez C. Farmacovigilancia [Internet]. Bilbao: Universidad del País Vasco; 2004. Disponible en: <https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fttomo1/cap210.pdf>

Rodríguez-Terol A, Caraballo MO, Palma D, Santos-Ramos B, Molina T, Desongles T, et al. Quality of interaction database management systems. *Farm Hosp*. junio de 2009;33(3):134-46.

Rovira M, Suárez-Lledó M. Short- and Long-Term Controls After HSCT. En: Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N (eds) *The EBMT Handbook* [Internet]. Cham: Springer; 2019. p. 149-53. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-3-030-02278-5_21

Ruutu T, Carreras E. Hepatic Complications. En: Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, editores. *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2019 [citado 12 de septiembre de 2023]. p. 373-9. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-3-030-02278-5_49

Saccardi R, McGrath E, Snowden JA. JACIE Accreditation of HSCT Programs. En: Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, editores. *The EBMT Handbook* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2019 [citado 14 de octubre de 2021]. p. 35-40. Disponible en: http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-02278-5_5

Sáez-Garrido M, Espuny-Miró A, Ruiz-Gómez A, Díaz-Carrasco MS. Interacciones farmacológicas en pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos: revisión sistemática. *Farm Hosp*. 3 de junio de 2021;45(04):184-92.

Said A, Garnick JJ, Dieterle N, Peres E, Abidi MH, Ibrahim RB. Sirolimus-itraconazole interaction in a hematopoietic stem cell transplant recipient. *Pharmacotherapy*. febrero de 2006;26(2):289-95.

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*. mayo de 2019;83(5):827-35.

Sandmaier BM, Storb R. Reduced-intensity Allogeneic Transplantation Regimens. En: Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation: Stem Cell Transplantation, I [Internet]. Fifth Edition. John Wiley & Sons, Ltd.; 2015. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781118416426.ch21>

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.

Shiina T, Inoko H, Kulski JK. An update of the HLA genomic region, locus information and disease associations: 2004. *Tissue Antigens*. diciembre de 2004;64(6):631-49.

Sjögren E, Westergren J, Grant I, Hanisch G, Lindfors L, Lennernäs H, et al. In silico predictions of gastrointestinal drug absorption in pharmaceutical product development: Application of the mechanistic absorption model GI-Sim. *Eur J Pharm Sci*. 16 de julio de 2013;49(4):679-98.

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*. agosto de 2003;32(4):349-54.

Snyder BD, Polasek TM, Doogue MP. Drug interactions: principles and practice. *Aust Prescr*. junio de 2012;35(3):85-8.

Sorrer ML, Logan BR, Zhu X, Rizzo JD, Cooke KR, McCarthy PL, et al. Prospective Validation of the Predictive Power of the Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index: A Center for International Blood and Marrow Transplant Research Study. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. agosto de 2015;21(8):1479-87.

Sorrer ML, Maris MB, Storb R, Baron F, Sandmaier BM, Maloney DG, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood*. 15 de octubre de 2005;106(8):2912-9.

Sotoca Momblona JM, Canivell Fusté S, Alemany Vilches L, Sisó Almirall A, Codina Jané C, Ribas Sala J. Problemas relacionados con la medicación que causan ingresos hospitalarios. *Aten Primaria*. marzo de 2009;41(3):141-6.

Steger M, Schneemann M, Fox M. Systemic review: the pathogenesis and pharmacological treatment of hiccups. *Aliment Pharmacol Ther*. noviembre de 2015;42(9):1037-50.

Storb R. HSCT: Historical Perspective. En: Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N (eds) *The EBMT Handbook* [Internet]. Cham: Springer; 2019. p. 3-9. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-3-030-02278-5_1

Storb R, Gyurkocza B, Storer BE, Sorror ML, Blume K, Niederwieser D, et al. Graft-Versus-Host Disease and Graft-Versus-Tumor Effects After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *J Clin Oncol*. 20 de abril de 2013;31(12):1530-8.

Bibliografía

Storb R, Sandmaier BM. Nonmyeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Haematologica*. 1 de mayo de 2016;101(5):521-30.

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 Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract*. enero de 2019;25(1):226-8.

Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 19 de mayo de 2016;127(20):2375-90.

Tatro DS. *Drug Interaction Facts 2008*. 1st Edition. Facts and Comparisons; 2007.

Tatro DS. *Drug interaction facts 2014 : the authority on drug interactions*. St. Louis, Missouri: Facts and Comparisons; 2013.

Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. octubre de 2009;15(10):1143-238.

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.

Uchiyama M, Ueno M, Takamatsu Y, Matsuo K, Imakyure O, Kamimura H. [A Survey of the Adverse Effects and Influence of Concomitant Drugs for Methotrexate Intrathecal Administration]. *Yakugaku Zasshi*. 2018;138(1):111-5.

Ullmann AJ, Schmidt-Hieber M, Bertz H, Heinz WJ, Kiehl M, Krüger W, et al. Infectious diseases in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: prevention and prophylaxis strategy guidelines 2016. *Ann Hematol*. septiembre de 2016;95(9):1435-55.

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*. febrero de 2020;24(1):e13619.

Valdizán Ruiz EM, Pazos Carro Á. Acciones de los fármacos I. Interacciones fármaco y receptor. En: *Farmacología humana Flórez J*. 6ª Edición. Barcelona: Elsevier Masson; 2013. p. 7-15.

Valenzuela R, Torres JP, Salas C, Gajardo I, Palma J, Catalán P, et al. [Drug interaction of voriconazole-cyclosporine in children undergoing hematopoietic stem cell transplantation (2013-2014)]. *Rev Chil Infectologia Organo Of Soc Chil Infectologia*. febrero de 2017;34(1):14-8.

Valverde IA, da Silva MJ, Retto MP. Association between potential drug interactions and clinical outcomes in hematopoietic stem cell transplantations. *J Oncol Pharm Pract*. 1 de julio de 2019;25(5):1105-11.

Vertzoni M, Augustijns P, Grimm M, Koziolk M, Lemmens G, Parrott N, et al. Impact of regional differences along the gastrointestinal tract of healthy adults on oral drug absorption: An UNGAP review. *Eur J Pharm Sci*. 15 de junio de 2019;134:153-75.

Villar Ramos AV, del Arco C, Flórez J. Metabolismo de los fármacos. En: *Farmacología humana Flórez J*. 6ª Edición. Barcelona: Elsevier Masson; 2013. p. 72-82.

Vitry AI. Comparative assessment of four drug interaction compendia. *Br J Clin Pharmacol*. junio de 2007;63(6):709-14.

Vives S, Batlle M, Montané E, Ribera JM. [Rhabdomyolysis and renal failure secondary to interaction between simvastatin, ciclosporin A and risperidone in an allogeneic stem cell transplantation patient]. *Med Clin (Barc)*. 15 de noviembre de 2008;131(17):676.

Wasko JA, Westholder JS, Jacobson PA. Rifampin-sirolimus-voriconazole interaction in a hematopoietic cell transplant recipient. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract*. enero de 2017;23(1):75-9.

Wijdicks EF. Neuroleptic malignant syndrome. En: Wilterdink JL, editor. *UpToDate®* [Internet]. Waltham, MA; 2023 [citado 20 de julio de 2023]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/neuroleptic-malignant-syndrome?search=SINDROME%20NEUROLEPTICO%20MALIGNO&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1

Wilson A, Trumpp A. Bone-marrow haematopoietic-stem-cell niches. *Nat Rev Immunol*. febrero de 2006;6(2):93-106.

Wingard JR. Prophylaxis of invasive fungal infections in adult hematopoietic cell transplant recipients. En: Hall KK, Bond S, editores. *UpToDate®* [Internet]. Waltham, MA; 2023 [citado 5 de julio de 2023]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/prophylaxis-of-invasive-fungal-infections-in-adult-hematopoietic-cell-transplant-recipients?search=profilaxis%20antifungica%20stem%20cell&topicRef=1153&source=see_link

Wolff D, Lawitschka A. Chronic Graft-Versus-Host Disease. En: Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, editors *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies* [Internet]. Cham: Springer; 2020. p. 331-45. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-3-030-02278-5_44

Woosley R, Heise C, Gallo T, Woosley D, Romero K. QTdrugs List, AZCERT [Internet]. *CredibleMeds*. 2023 [citado 5 de julio de 2023]. Disponible en: <https://crediblemeds.org/>

Xie M, Li J, Jiang T. Accurate HLA type inference using a weighted similarity graph. *BMC Bioinformatics*. 14 de diciembre de 2010;11(Suppl 11):S10.

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.

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*. octubre de 2016;95(11):1845-51.

Zeiser R, Blazar BR. Acute Graft-versus-Host Disease Biology, Prevention and Therapy. *N Engl J Med*. 30 de noviembre de 2017a;377(22):2167-79.

Zeiser R, Blazar BR. Pathophysiology of Chronic Graft-versus-Host Disease and Therapeutic Targets. *N Engl J Med*. 28 de diciembre de 2017b;377(26):2565-79.

ANEXOS

ANEXO 1. Esquemas de tratamiento recibidos por los pacientes, en la línea o líneas previas al trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Mieloma

BENDAMUSTINA(80)/DEXA(40)

| Fármaco | Dosis | Vía | Días | Ciclos |
|--------------|----------------------|-----|------|--------------|
| Bendamustina | 80 mg/m ² | IV | 1, 2 | cada 28 días |
| Dexametasona | 40 mg | IV | 1, 2 | |

DARATUMUMAB(16)

| Fármaco | Dosis | Vía | Días | Ciclos |
|-------------------|----------|-----|---------------------------------|--------------|
| Daratumumab | 16 mg/kg | IV | 1, 8, 15, 22 (ciclos 1-2) | cada 28 días |
| | | | 1, 15 (ciclos 3-6) | |
| | | | 1 (desde el ciclo 7) | |
| Metilprednisolona | 100 mg | IV | Premedicación / postmedicación* | |

* Premedicación: metilprednisolona 100 mg IV (60 mg vía oral a partir de la tercera administración);
postmedicación: metilprednisolona 20 mg vía oral (o equivalente) los dos días posteriores a la administración de daratumumab.

Hiper-CVAD – CFM(600)/DOXO(25)/VCR(2)/DEXA(40) PARTE A*

| Fármaco | Dosis | Vía | Días | Ciclos |
|----------------|----------------------------|-----|------------|----------------|
| Ciclofosfamida | 300 mg/m ² /12h | IV | 1-3 | cada 6 semanas |
| Doxorubicina | 25 mg/m ² | IV | 4, 5 | |
| Vincristina | 2 mg | IV | 4, 11 | |
| Dexametasona | 40 mg | IV | 1-4, 11-14 | |

Hiper-CVAD – MTX(1000)/ARA-C(6000) PARTE B*

| Fármaco | Dosis | Vía | Días | Ciclos |
|-------------|-----------------------------|-----|------|----------------|
| Metotrexato | 1000 mg/m ² | IV | 1 | cada 6 semanas |
| Citarabina | 3000 mg/m ² /12h | IV | 2, 3 | |

*El esquema Hiper-CVAD consta de dos partes (A y B) que se alternan cada 21 días.

KRd – CARF(27)/LENA(25)/DEXA(40)

| Fármaco | Dosis | Vía | Días | Ciclos |
|--------------|------------------------|-----|------------------------------------|--------------|
| Carfilzomib | 27 mg/m ² * | IV | 1, 2, 8, 9, 15, 16 (ciclos 1 a 12) | cada 28 días |
| | | | 1, 2, 15, 16 (ciclos 13 a 18) | |
| Lenalidomida | 25 mg | VO | 1:21 | |
| Dexametasona | 40 mg | VO | 1, 8, 15, 22 | |

*20 mg/m² días 1 y 2 del ciclo 1.

PAD – BORTE(1,3)/DOXO(9)/DEXA(40)

| Fármaco | Dosis | Vía | Días | Ciclos |
|--------------|-----------------------|-----|-------------|--------------|
| Bortezomib | 1,3 mg/m ² | SC | 1, 4, 8, 11 | cada 21 días |
| Doxorubicina | 9 mg/m ² | IV | 1:4 | |
| Dexametasona | 40 mg | IV | 1:4 | |

PCd – POMA(4)/CFM(50)/DEXA(40)

| Fármaco | Dosis | Vía | Días | Ciclos |
|----------------|-------|-----|--------------|--------------|
| Pomalidomida | 4 mg | VO | 1-21 | cada 28 días |
| Ciclofosfamida | 50 mg | VO | 1-21 | |
| Dexametasona | 40 mg | VO | 1, 8, 15, 22 | |

Rd – LENA(25)/DEXA(40)

| Fármaco | Dosis | Vía | Días | Ciclos |
|--------------|-------|-----|--------------|--------------|
| Lenalidomida | 25 mg | VO | 1:21 | cada 28 días |
| Dexametasona | 40 mg | VO | 1, 8, 15, 22 | |

VAD – VCR(0,4)/DOXO(9)/DEXA(40)

| Fármaco | Dosis | Vía | Días | Ciclos |
|--------------|---------------------|-----|------|--------------|
| Vincristina | 0,4 mg | IV | 1-4 | cada 28 días |
| Doxorubicina | 9 mg/m ² | IV | 1-4 | |
| Dexametasona | 40 mg | IV | 1-4 | |

VBCMP – CFM(10)/BCNU(0,5)/MEL(0,25)/VCR(0,03)

| Fármaco | Dosis | Vía | Días | Ciclos |
|----------------|-----------------------------|-----|------|--------------|
| Vincristina | 0,03 mg/kg (máximo 2 mg) | IV | 1 | cada 35 días |
| Carmustina | 0,5 mg/kg | IV | 1 | |
| Ciclofosfamida | 10 mg/kg | IV | 1 | |
| Melfalán | 0,25 mg/kg | VO | 1-4 | |
| Prednisona | 1 mg/kg | VO | 1-4 | |
| | 0,5 mg/kg | | 5-8 | |
| | 0,25 mg/kg | | 9-12 | |

VBAD – DOXO(40)/BCNU(30)/VCR(1)

| Fármaco | Dosis | Vía | Días | Ciclos |
|--------------|----------------------|-----|------------------|--------------|
| Vincristina | 1 mg | IV | 1 | cada 35 días |
| Carmustina | 30 mg/m ² | IV | 1 | |
| Doxorubicina | 40 mg/m ² | IV | 1 | |
| Dexametasona | 40 mg | VO | 1-4, 9-12, 17-20 | |

VCD – BORTE(1,3)/CFM(900)/DEXA(40)

| Fármaco | Dosis | Vía | Días | Ciclos |
|-----------------|-----------------------|-----|-------------|--------------|
| Bortezomib | 1,3 mg/m ² | SC | 1, 4, 8, 11 | cada 21 días |
| Ciclofosfamida* | 900 mg/m ² | IV | 1 | |
| Dexametasona | 40 mg | VO | 1:4, 9:12 | |

*Alternativa: ciclofosfamida vía oral: 300 mg/m² días 1, 8, 15, 22 (ciclo 1 de 28 días) y 300 mg/m² días 1, 8 y 15 (ciclos sucesivos de 21 días).

VD – BORTE(1,3)/DEXA(40)

| Fármaco | Dosis | Vía | Días | Ciclos |
|--------------|-----------------------|-----|-------------|--------------|
| Bortezomib | 1,3 mg/m ² | SC | 1, 4, 8, 11 | cada 21 días |
| Dexametasona | 40 mg | VO | 1:4, 9:12 | |

| VMP – BORTE(1,3)/MEL(9)/PRED(60) | | | | |
|---|-----------------------|-----|---------------|--------------|
| Fármaco | Dosis | Vía | Días | Ciclos |
| Bortezomib | 1,3 mg/m ² | SC | 1, 8, 15, 22* | cada 28 días |
| Melfalán | 9 mg/m ² | VO | 1-4 | |
| Prednisona | 60 mg/m ² | VO | 1-4 | |

*Ciclo 1: bortezomib 1,3 mg/m² días 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32 (ciclo de 42 días).

| VMP-Rd (ensayo clínico, brazo A: 9 ciclos VMP + 9 ciclos Rd) | | | | |
|---|-----------------------|-----|---------------|--------------|
| VMP – BORTE(1,3)/MEL(9)/PRED(60) | | | | |
| Fármaco | Dosis | Vía | Días | Ciclos |
| Bortezomib | 1,3 mg/m ² | SC | 1, 8, 15, 22* | cada 28 días |
| Melfalán | 9 mg/m ² | VO | 1-4 | |
| Prednisona | 60 mg/m ² | VO | 1-4 | |
| Rd – LENA(25)/DEXA(40) | | | | |
| Fármaco | Dosis | Vía | Días | Ciclos |
| Lenalidomida | 25 mg | VO | 1:21 | cada 28 días |
| Dexametasona | 40 mg | VO | 1, 8, 15, 22 | |

| VRd – BORTE(1,3)/LENA(25)/DEXA(40) | | | | |
|---|-----------------------|-----|-------------|--------------|
| Fármaco | Dosis | Vía | Días | Ciclos |
| Bortezomib | 1,3 mg/m ² | SC | 1, 4, 8, 11 | cada 28 días |
| Lenalidomida | 25 mg | VO | 1-21 | |
| Dexametasona | 40 mg | VO | 1-4, 9-12 | |

| VTD – BORTE(1,3)/TALI(100)/DEXA(40) | | | | |
|--|-----------------------|-----|-------------|--------------|
| Fármaco | Dosis | Vía | Días | Ciclos |
| Bortezomib | 1,3 mg/m ² | SC | 1, 4, 8, 11 | cada 28 días |
| Talidomida | 100 mg | VO | 1:28 | |
| Dexametasona | 40 mg | VO | 1:4, 9:12 | |

Linfomas

| ABVD – DOXO(25)/BLEO(10)/DTIC(375)/VBL(6) | | | | |
|--|-------------------------|-----|-------|--------------|
| Fármaco | Dosis | Vía | Días | Ciclos |
| Doxorubicina | 25 mg/m ² | IV | 1, 15 | cada 28 días |
| Bleomicina | 10000 UI/m ² | IV | 1, 15 | |
| Vinblastina | 6 mg/m ² | IV | 1, 15 | |
| Dacarbazina | 375 mg/m ² | IV | 1, 15 | |

| B-RAM – RTX(375)/BCNU(100)/ARA-C(3000)/MTX(3000) | | | | |
|---|------------------------|-----|-----------|--------------|
| Fármaco | Dosis | Vía | Días | Ciclos |
| Rituximab | 375 mg/m ² | IV | 4, 18, 32 | cada 50 días |
| Carmustina | 100 mg/m ² | IV | 1 | |
| Citarabina | 3000 mg/m ² | IV | 3, 17, 31 | |
| Metotrexato | 3000 mg/m ² | IV | 2, 16, 30 | |

BAM – BCNU(100)/ARA-C(3000)/MTX(3000)

| Fármaco | Dosis | Vía | Días | Ciclos |
|-------------|------------------------|-----|-----------|--------------|
| Carmustina | 100 mg/m ² | IV | 1 | Cada 50 días |
| Citarabina | 3000 mg/m ² | IV | 9, 25, 41 | |
| Metotrexato | 2000 mg/m ² | IV | 8, 24, 40 | |

BENDAMUSTINA(80)/DEXA(40)

| Fármaco | Dosis | Vía | Días | Ciclos |
|--------------|----------------------|-----|------|--------------|
| Bendamustina | 80 mg/m ² | IV | 1, 2 | cada 28 días |
| Dexametasona | 40 mg | IV | 1, 2 | |

BRENTUXIMAB(1,8)

| Fármaco | Dosis | Vía | Días | Ciclos |
|-------------|---------------------------|-----|------|--------------|
| Brentuximab | 1,8 mg/kg (máximo 180 mg) | IV | 1 | cada 21 días |

CHOEP – CFM(750)/DOXO(50)/VCR(1,4)/VP16(100)

| Fármaco | Dosis | Vía | Días | Ciclos |
|----------------|-------------------------------------|-----|------|--------------|
| Ciclofosfamida | 750 mg/m ² | IV | 1 | cada 21 días |
| Doxorubicina | 50 mg/m ² | IV | 1 | |
| Vincristina | 1,4 mg/m ² (máximo 2 mg) | IV | 1 | |
| Etopósido | 100 mg/m ² | IV | 1-3 | |
| Prednisona | 100 mg | IV | 1-5 | |

CHOP – CFM(750)/DOXO(50)/VCR(1,4)

| Fármaco | Dosis | Vía | Días | Ciclos |
|-------------------|-------------------------------------|-----|------|--------------|
| Ciclofosfamida | 750 mg/m ² | IV | 1 | cada 21 días |
| Doxorubicina | 50 mg/m ² | IV | 1 | |
| Vincristina | 1,4 mg/m ² (máximo 2 mg) | IV | 1 | |
| Metilprednisolona | 60 mg/m ² | IV | 1-5 | |

CHOP-14 – CFM(750)/DOXO(50)/VCR(1,4)

| Fármaco | Dosis | Vía | Días | Ciclos |
|-------------------|-------------------------------------|-----|------|--------------|
| Ciclofosfamida | 750 mg/m ² | IV | 1 | cada 14 días |
| Doxorubicina | 50 mg/m ² | IV | 1 | |
| Vincristina | 1,4 mg/m ² (máximo 2 mg) | IV | 1 | |
| Metilprednisolona | 60 mg/m ² | IV | 1-5 | |

DHAP – DEXA(40)/ARAC(4000)/CDDP(100)

| Fármaco | Dosis | Vía | Días | Ciclos |
|--------------|-----------------------------|-----|------|--------------|
| Cisplatino | 100 mg/m ² | IV | 1 | cada 21 días |
| Citarabina | 2000 mg/m ² /12h | IV | 2 | |
| Dexametasona | 20 mg/12h | IV | 1-4 | |

EPOCH – VP16(50)/VCR(0,4)/DOXO(10)/CFM(750)

| Fármaco | Dosis | Vía | Días | Ciclos |
|-------------------|-----------------------|-----|------|--------------|
| Etopósido | 50 mg/m ² | IV | 1-4 | cada 21 días |
| Vincristina | 0,4 mg/m ² | IV | 1-4 | |
| Doxorubicina | 10 mg/m ² | IV | 1-4 | |
| Ciclofosfamida | 750 mg/m ² | IV | 5 | |
| Metilprednisolona | 60 mg/m ² | IV | 1-5 | |

ESHAP – ARA-C(2000)/CDDP(25)/VP16(40)

| Fármaco | Dosis | Vía | Días | Ciclos |
|-------------------|------------------------|-----|------|--------------|
| Etopósido | 40 mg/m ² | IV | 1-4 | cada 28 días |
| Cisplatino | 25 mg/m ² | IV | 1-4 | |
| Citarabina | 2000 mg/m ² | IV | 5 | |
| Metilprednisolona | 200 mg | IV | 1-5 | |

GEMOX – GEM(1000)/OXA(100)

| Fármaco | Dosis | Vía | Días | Ciclos |
|--------------|------------------------|-----|------|--------------|
| Gemcitabina | 1000 mg/m ² | IV | 1 | cada 14 días |
| Oxaliplatino | 100 mg/m ² | IV | 1 | |

IDELALISIB(300)

| Fármaco | Dosis | Vía | Días | Ciclos |
|------------|------------|-----|------|--------------------------------------|
| Idelalisib | 150 mg/12h | VO | 1-28 | cada 28 días, hasta progresión |

IE – IFM(10000)/VP16(150)

| Fármaco | Dosis | Vía | Días | Ciclos |
|------------|-------------------------|-----|------|--------------|
| Ifosfamida | 10000 mg/m ² | IV | 1-3 | cada 21 días |
| Etopósido | 150 mg/m ² | IV | 1-3 | |

IGEV – GEM(800)/IFM(2000)/VRL(20)

| Fármaco | Dosis | Vía | Días | Ciclos |
|-------------|------------------------|-----|------|--------------|
| Ifosfamida | 2000 mg/m ² | IV | 1-4 | cada 21 días |
| Gemcitabina | 800 mg/m ² | IV | 1, 4 | |
| Vinorelbina | 20 mg/m ² | IV | 1 | |

PEMBROLIZUMAB(2)

| Fármaco | Dosis | Vía | Días | Ciclos |
|---------------|----------------------------|-----|------|--------------|
| Pembrolizumab | 2 mg/kg (máximo 200 mg) | IV | 1 | cada 21 días |

R-BENDAMUSTINA – RTX(375)/BENDA(90)

| Fármaco | Dosis | Vía | Días | Ciclos |
|--------------|-----------------------|-----|------|--------------|
| Rituximab | 375 mg/m ² | IV | 1 | cada 28 días |
| Bendamustina | 90 mg/m ² | IV | 1, 2 | |

R-CHOEP – RTX(375)/CFM(750)/DOXO(50)/VCR(1,4)/VP16(100)

| Fármaco | Dosis | Vía | Días | Ciclos |
|----------------|-------------------------------------|-----|------|--------------|
| Rituximab | 375 mg/m ² | IV | 1 | cada 21 días |
| Ciclofosfamida | 750 mg/m ² | IV | 1 | |
| Doxorubicina | 50 mg/m ² | IV | 1 | |
| Vincristina | 1,4 mg/m ² (máximo 2 mg) | IV | 1 | |
| Etopósido | 100 mg/m ² | IV | 1-3 | |
| Prednisona | 100 mg/m ² | IV | 1-5 | |

R-CHOP – RTX(375)/CFM(750)/DOXO(50)/VCR(1,4)

| Fármaco | Dosis | Vía | Días | Ciclos |
|-------------------|-------------------------------------|-----|------|--------------|
| Rituximab | 375 mg/m ² | IV | 1 | cada 21 días |
| Ciclofosfamida | 750 mg/m ² | IV | 1 | |
| Doxorubicina | 50 mg/m ² | IV | 1 | |
| Vincristina | 1,4 mg/m ² (máximo 2 mg) | IV | 1 | |
| Metilprednisolona | 60 mg/m ² | IV | 1-5 | |

R-DA-EPOCH – RTX(375)/VP16(50)/VCR(0,4)/CFM(750)/DOXO(15)

| Fármaco | Dosis | Vía | Días | Ciclos |
|-------------------|-----------------------|-----|------|--------------|
| Rituximab | 375 mg/m ² | IV | 1 | cada 21 días |
| Etopósido | 50 mg/m ² | IV | 1-4 | |
| Vincristina | 0,4 mg/m ² | IV | 1-4 | |
| Doxorubicina | 10 mg/m ² | IV | 1-4 | |
| Ciclofosfamida | 750 mg/m ² | IV | 5 | |
| Metilprednisolona | 60 mg/m ² | IV | 1-5 | |

R-DHAP – RTX(375)/ARA-C(4000)/CDDP(100)

| Fármaco | Dosis | Vía | Días | Ciclos |
|--------------|-----------------------------|-----|------|--------------|
| Rituximab | 375 mg/m ² | IV | 1 | cada 21 días |
| Cisplatino | 100 mg/m ² | IV | 1 | |
| Citarabina | 2000 mg/m ² /12h | IV | 2 | |
| Dexametasona | 20 mg/12h | IV | 1-4 | |

R-ESHAP – RTX(375)/ARA-C(2000)/CDDP(25)/VP16(40)

| Fármaco | Dosis | Vía | Días | Ciclos |
|-------------------|------------------------|-----|------|--------------|
| Rituximab | 375 mg/m ² | IV | 1 | cada 28 días |
| Etopósido | 40 mg/m ² | IV | 1-4 | |
| Cisplatino | 25 mg/m ² | IV | 1-4 | |
| Citarabina | 2000 mg/m ² | IV | 5 | |
| Metilprednisolona | 200 mg | IV | 1-5 | |

R-GDP – RTX(375)/CDDP(75)/GEM(1000)

| Fármaco | Dosis | Vía | Días | Ciclos |
|--------------|------------------------|-----|------|--------------|
| Rituximab | 375 mg/m ² | IV | 1 | cada 21 días |
| Gemcitabina | 1000 mg/m ² | IV | 1, 8 | |
| Cisplatino | 75 mg/m ² | IV | 1 | |
| Dexametasona | 40 mg | VO | 1-4 | |

| R-ICE – RTX(375)/VP16(100)/CBDCA(5)/IFM(5000) | | | | |
|--|------------------------|-----|------|--------------|
| Fármaco | Dosis | Vía | Días | Ciclos |
| Rituximab | 375 mg/m ² | IV | 1 | cada 21 días |
| Etopósido | 100 mg/m ² | IV | 1-3 | |
| Carboplatino | AUC 5 | IV | 2 | |
| Ifosfamida | 5000 mg/m ² | IV | 2 | |

| R-IGEV – RTX(375)/GEM(800)/IFM(2000)/VRL(20) | | | | |
|---|------------------------|-----|------|--------------|
| Fármaco | Dosis | Vía | Días | Ciclos |
| Rituximab | 375 mg/m ² | IV | 1 | cada 21 días |
| Ifosfamida | 2000 mg/m ² | IV | 1-4 | |
| Gemcitabina | 800 mg/m ² | IV | 1, 4 | |
| Vinorelbina | 20 mg/m ² | IV | 1 | |

| RITUXIMAB(375) | | | | |
|-----------------------|-----------------------|-----|------|---------------|
| Fármaco | Dosis | Vía | Días | Ciclos |
| Rituximab | 375 mg/m ² | IV | 1 | cada 56 días* |

*Ciclo 1: 375 mg/m² IV, 4 dosis semanales.

Leucemias

| ALEMTUZUMAB(30) | | | | |
|------------------------|-------|-----|---------|-------------------------|
| Fármaco | Dosis | Vía | Días | Ciclos |
| Alemtuzumab | 30 mg | IV | 1, 3, 5 | cada 7 días (12 ciclos) |

| AZACITIDINA(75) | | | | |
|------------------------|----------------------|-----|-----------|--------------|
| Fármaco | Dosis | Vía | Días | Ciclos |
| Azacitidina | 75 mg/m ² | SC | 1-5 o 1-7 | cada 28 días |

| CLORAMBUCILO(0,1) | | | | |
|--------------------------|-----------|-----|------|--------------|
| Fármaco | Dosis | Vía | Días | Ciclos |
| Clorambucilo | 0,1 mg/kg | VO | 1-28 | Cada 28 días |

*Alternativa: 0,8 mg/kg días 1, 14 (ciclos de 28 días)

| DASATINIB(100) | | | | |
|-----------------------|--------|-----|------|--------------|
| Fármaco | Dosis | Vía | Días | Ciclos |
| Dasatinib | 100 mg | VO | 1-28 | cada 28 días |

| FLAGIDA – FLU(30)/ARA-C(2000)/IDA(12) | | | | |
|--|------------------------|-----|------|--------------|
| Fármaco | Dosis | Vía | Días | Ciclos |
| Fludarabina | 30 mg/m ² | IV | 1-4 | cada 21 días |
| Citarabina | 2000 mg/m ² | IV | 1-5 | |
| Idarubicina | 12 mg/m ² | IV | 1-3 | |

IBRUTINIB(420)

| Fármaco | Dosis | Vía | Días | Ciclos |
|-----------|--------|-----|------|-----------------------------------|
| Ibrutinib | 420 mg | VO | 1-28 | cada 28 días, hasta progresión |

PETHEMA LAL-AR-2011**Prefase**

| Fármaco | Dosis | Vía | Días | Ciclos |
|--------------------------------------|----------------------|------------|---------|--------|
| Prednisona | 60 mg/m ² | VO/IV | -5 a -1 | - |
| Tratamiento triple intratecal (TIT): | | | | |
| - Metotrexato | 12 mg | Intratecal | -5 | |
| - Citarabina | 30 mg | | | |
| - Hidrocortisona | 20 mg | | | |

Inducción 1

| Fármaco | Dosis | Vía | Días | Ciclos |
|--------------------------------|--|------------|------------------------|--------|
| Daunorubicina | 45 mg/m ² | IV | 1, 8, 15, 22 | - |
| Vincristina | 1,5 mg/m ² (máximo 2 mg) | IV | 1, 8, 15, 22 | |
| Asparaginasa de <i>E. coli</i> | 10000 UI/m ² | IV | 16-20, 23-27 | |
| Prednisona | 60 mg/m ² 30 mg/m ² 15 mg/m ² | VO/IV | 1-14 15-21 22-28 | |
| TIT: | | | | |
| - Metotrexato | 12 mg | Intratecal | 1, 22* | |
| - Citarabina | 30 mg | | | |
| - Hidrocortisona | 20 mg | | | |

Consolidación 1

| Fármaco | Dosis | Vía | Días | Ciclos |
|--------------------------------|--|------------|--------------------|--------|
| Metotrexato** | 3000 mg/m ² (LAL línea B) 5000 mg/m ² (LAL línea T) | IV | 1 | - |
| Asparaginasa de <i>E. coli</i> | 20000 UI/m ² | IV | 3 | |
| Vincristina | 1,5 mg/m ² (máximo 2 mg) | IV | 1, 8 | |
| Dexametasona | 20 mg/m ² 10 mg/m ² 5 mg/m ² 2,5 mg/m ² | VO/IV | 1-5 6 7 8 | |
| TIT: | | | | |
| - Metotrexato | 12 mg | Intratecal | 1 | |
| - Citarabina | 30 mg | | | |
| - Hidrocortisona | 20 mg | | | |

Consolidación 2

| Fármaco | Dosis | Vía | Días | Ciclos |
|--------------------------------|--|------------|--------------------|--------|
| Citarabina** | 2000 mg/m ² /12h | IV | 1, 2 | - |
| Asparaginasa de <i>E. coli</i> | 20000 UI/m ² | IV | 3 | |
| Dexametasona | 20 mg/m ² 10 mg/m ² 5 mg/m ² 2,5 mg/m ² | VO/IV | 1-5 6 7 8 | |
| TIT: | | | | |
| - Metotrexato | 12 mg | Intratecal | 1 | |
| - Citarabina | 30 mg | | | |
| - Hidrocortisona | 20 mg | | | |

*La dosis del día 1 se omitirá si se ha administrado el TIT de la prefase en los 7 días previos.

**Reducir la dosis de metotrexato a 1,5 mg/m² en ambos tipos de LAL en mayores de 50 años.

PETHEMA LAL OLD-07**Prefase**

| Fármaco | Dosis | Vía | Días | Ciclos |
|--------------------------------|----------------------|------------|---------|--------|
| Prednisona | 60 mg/m ² | VO/IV | -5 a -1 | |
| Tratamiento triple intratecal: | | | | |
| - Metotrexato | 12 mg | Intratecal | -5 | |
| - Citarabina | 30 mg | | | |
| - Hidrocortisona | 20 mg | | | |

Inducción 1 y 2

| Fármaco | Dosis | Vía | Días | Ciclos |
|--------------------------------|-----------------------|------------|--------------|--------|
| Idarubicina | 10 mg | IV | 1, 2, 8, 9 | |
| Ciclofosfamida | 300 mg/m ² | IV | 15-17 | |
| Citarabina | 60 mg/m ² | IV | 16-19, 23-26 | |
| Vincristina | 1 mg | IV | 1, 8 | |
| Dexametasona | 10 mg/m ² | IV | 1, 2, 8-11 | |
| Tratamiento triple intratecal: | | | | |
| - Metotrexato | 12 mg | Intratecal | 1, 22* | |
| - Citarabina | 30 mg | | | |
| - Hidrocortisona | 20 mg | | | |

Consolidación (ciclos 1, 3 y 5)**

| Fármaco | Dosis | Vía | Días | Ciclos |
|--------------------------------|------------------------|-----|------|---------------------------|
| Metotrexato | 1000 mg/m ² | IV | 1 | Intervalos de 4-6 semanas |
| Asparaginasa de <i>E. coli</i> | 10000 UI | IV | 2 | |

Consolidación (ciclos 2, 4 y 6)

| Fármaco | Dosis | Vía | Días | Ciclos |
|------------|------------------------|-----|---------|---------------------------|
| Citarabina | 1000 mg/m ² | IV | 1, 3, 5 | Intervalos de 4-6 semanas |

Mantenimiento* (tratamiento básico)**

| Fármaco | Dosis | Vía | Días | Ciclos |
|------------------|----------------------|-----|--------------|--------------|
| 6-mercaptopurina | 60 mg/m ² | VO | 1-28 | cada 28 días |
| Metotrexato | 25 mg/m ² | IM | 1, 8, 15, 22 | |

Mantenimiento* (reinducción)**

| Fármaco | Dosis | Vía | Días | Ciclos |
|--------------|-------|-------|------|--------------|
| Vincristina | 1 mg | IV | 1 | Cada 56 días |
| Dexametasona | 40 mg | VO/IV | 1, 2 | |

*La dosis del día 1 se omitirá si se ha administrado el TIT de la prefase en los 7 días previos.

**Se administran 6 ciclos de quimioterapia, que se alternan con un intervalo de 4-6 semanas.

***Hasta completar dos años desde el diagnóstico. Reinducciones: adicionales al tratamiento básico, durante el segundo año se administran cada tres meses.

PETHEMA LMA 2010 <65 años**Inducción – IDA/ARA-C (3+7)**

| Fármaco | Dosis | Vía | Días | Ciclos |
|-------------|-----------------------|-----|------|---|
| Idarubicina | 12 mg/m ² | IV | 1-3 | cada 28 días RC: 1 ciclo RP: 2 ciclos |
| Citarabina | 200 mg/m ² | IV | 1-7 | |

Consolidación 1 y 2 (riesgo favorable) – ARA-C AD

| Fármaco | Dosis | Vía | Días | Ciclos |
|------------|-----------------------------|-----|---------|-----------------------------|
| Citarabina | 3000 mg/m ² /12h | IV | 1, 3, 5 | 2 ciclos seguido de autoTPH |

Consolidación 1 (riesgo intermedio y alto riesgo) – IDA/ARA-C (3+7)

| Fármaco | Dosis | Vía | Días | Ciclos |
|-------------|-----------------------|-----|------|---|
| Idarubicina | 12 mg/m ² | IV | 1-3 | 1 ciclo seguido de aloTPH si donante HLA idéntico |
| Citarabina | 200 mg/m ² | IV | 1-7 | |

Consolidación 2 (riesgo intermedio y alto riesgo) – ARA-C AD

| Fármaco | Dosis | Vía | Días | Ciclos |
|------------|-----------------------------|-----|---------|--|
| Citarabina | 3000 mg/m ² /12h | IV | 1, 3, 5 | 1 ciclo si no se dispone de hermano HLA idéntico, seguido de autoTPH |

PETHEMA LPA 2005**Inducción – AIDA**

| Fármaco | Dosis | Vía | Días | Ciclos |
|------------------------------|----------------------|-----|-----------------------------------|--------|
| Ácido transretinoico (ATRA)* | 45 mg/m ² | VO | Diario, desde el día 1 hasta RC** | |
| Idarubicina | 12 mg/m ² | IV | 2, 4, 6, 8*** | |

Consolidación (riesgo bajo)

| | Fármaco | Dosis | Vía | Días | Ciclos |
|----------------|--------------|----------------------|-----|------|---------|
| 1 ^a | Idarubicina | 5 mg/m ² | IV | 1-4 | 28 días |
| | ATRA * | 45 mg/m ² | VO | 1-15 | |
| 2 ^a | Mitoxantrona | 10 mg/m ² | IV | 1-3 | 28 días |
| | ATRA * | 45 mg/m ² | VO | 1-15 | |
| 3 ^a | Idarubicina | 12 mg/m ² | IV | 1 | 28 días |
| | ATRA * | 45 mg/m ² | VO | 1-15 | |

Consolidación (riesgo intermedio y mayores de 60 años con riesgo alto)

| | Fármaco | Dosis | Vía | Días | Ciclos |
|----------------|--------------|----------------------|-----|------|---------|
| 1 ^a | Idarubicina | 7 mg/m ² | IV | 1-4 | 28 días |
| | ATRA * | 45 mg/m ² | VO | 1-15 | |
| 2 ^a | Mitoxantrona | 10 mg/m ² | IV | 1-3 | 28 días |
| | ATRA * | 45 mg/m ² | VO | 1-15 | |
| 3 ^a | Idarubicina | 12 mg/m ² | IV | 1, 2 | 28 días |
| | ATRA * | 45 mg/m ² | VO | 1-15 | |

Consolidación (riesgo alto, menores de 60 años)

| | Fármaco | Dosis | Vía | Días | Ciclos |
|----------------|--------------|---------------------------|-----|------|---------|
| 1 ^a | Idarubicina | 5 mg/m ² | IV | 1-4 | 28 días |
| | Citarabina | 1000 mg/m ² | IV | 1-4 | |
| | ATRA * | 45 mg/m ² | VO | 1-15 | |
| 2 ^a | Mitoxantrona | 10 mg/m ² | IV | 1-5 | 28 días |
| | ATRA * | 45 mg/m ² | VO | 1-15 | |
| 3 ^a | Idarubicina | 12 mg/m ² | IV | 1 | 28 días |
| | Citarabina | 150 mg/m ² /8h | SC | 1-4 | |
| | ATRA * | 45 mg/m ² | VO | 1-15 | |

Mantenimiento 2 (durante 2 años) –

| Fármaco | Dosis | Vía | Días | Ciclos |
|------------------|----------------------|-----|--------------------|--------|
| ATRA* | 45 mg/m ² | VO | 1-15, cada 3 meses | |
| Metotrexato | 15 mg/m ² | IM | semanal | |
| 6-mercaptopurina | 50 mg/m ² | VO | diario | |

*Dividir dosis en dos tomas. Reducir la dosis de ATRA a 25 mg/m² en pacientes menores de 20 años.

**Hasta un máximo de 90 días.

***En pacientes mayores de 70 años, solo días 2, 4 y 6.

PETHEMA LPA R2007**Inducción – ATO/ATRA**

| Fármaco | Dosis | Vía | Días | Ciclos |
|----------------------------|----------------------|-----|--------|--------------------------|
| Trióxido de arsénico (ATO) | 0,15 mg/kg | IV | Diario | Hasta RC o hasta 60 días |
| ATRA* | 45 mg/m ² | VO | Diario | 5 semanas |

Consolidación – ATO/ATRA**

| Fármaco | Dosis | Vía | Días | Ciclos |
|---------|----------------------|-----|--------------------------|--------------|
| ATO | 0,15 mg/kg | IV | 5 días/semana, 5 semanas | 1 o 2 ciclos |
| ATRA* | 45 mg/m ² | VO | Diario, 5 semanas | |

Mantenimiento – ATO/ATRA

| Fármaco | Dosis | Vía | Días | Ciclos |
|---------|----------------------|-----|-----------|-------------|
| ATO | 0,15 mg/kg | IV | 1-5, 8-12 | 9 ciclos*** |
| ATRA* | 45 mg/m ² | VO | 1-15 | |

*Reducir la dosis de ATRA a 25 mg/m² en pacientes menores de 20 años.

**Tratamiento posconsolidación con TPH en pacientes candidatos.

*** Posteriormente, ATRA 45 mg/m²/día durante 15 días, cada 3 meses hasta completar 2 años.

R-CHOP – RTX(375)/CFM(750)/DOXO(50)/VCR(1,4)

| Fármaco | Dosis | Vía | Días | Ciclos |
|-------------------|-------------------------------------|-----|------|--------------|
| Rituximab | 375 mg/m ² | IV | 1 | cada 21 días |
| Ciclofosfamida | 750 mg/m ² | IV | 1 | |
| Doxorubicina | 50 mg/m ² | IV | 1 | |
| Vincristina | 1,4 mg/m ² (máximo 2 mg) | IV | 1 | |
| Metilprednisolona | 60 mg/m ² | IV | 1-5 | |

R-FC – RTX(375/500)/FLUDA(25)/CFM(250)

| Fármaco | Dosis | Vía | Días | Ciclos |
|----------------|--|-----|------|--------------|
| Rituximab | Ciclo 1: 375 mg/m ² Ciclos 2-6: 500 mg/m ² | IV | 1 | cada 28 días |
| Fludarabina | 25 mg/m ² | IV | 1-3 | |
| Ciclofosfamida | 250 mg/m ² | IV | 1-3 | |

VTD-PACE

| Fármaco | Dosis | Vía | Días | Ciclos |
|----------------|-----------------------|-----|-------------|--------------|
| Bortezomib | 1 mg/m ² | SC | 1, 4, 8, 11 | Cada 28 días |
| Talidomida | 100 mg | VO | 1-28 | |
| Cisplatino | 10 mg/m ² | IV | 1-4 | |
| Doxorubicina | 10 mg/m ² | IV | 1-4 | |
| Etopósido | 40 mg/m ² | IV | 1-4 | |
| Ciclofosfamida | 400 mg/m ² | IV | 1-4 | |
| Dexametasona | 40 mg | VO | 1-4 | |

Otros**BEP – BLEO(30)/CDDP(20)/VP16(100)**

| Fármaco | Dosis | Vía | Días | Ciclos |
|------------|-----------------------|-----|----------|--------------|
| Bleomicina | 30000 UI | IV | 1, 8, 15 | cada 21 días |
| Etopósido | 100 mg/m ² | IV | 1-5 | |
| Cisplatino | 20 mg/m ² | IV | 1-5 | |

CDDP(33)/VP16(100)

| Fármaco | Dosis | Vía | Días | Ciclos |
|------------|-----------------------|-----|------|--------------|
| Cisplatino | 33 mg/m ² | IV | 1-3 | cada 21 días |
| Etopósido | 100 mg/m ² | IV | 1-3 | |

PAVEP - CDDP(80)/DOX(40)/VP16(75)/CFM(300)

| Fármaco | Dosis | Vía | Días | Ciclos |
|----------------|-----------------------|-----|------|--------------|
| Cisplatino | 80 mg/m ² | IV | 1 | cada 21 días |
| Doxorubicina | 40 mg/m ² | IV | 1 | |
| Etopósido | 75 mg/m ² | IV | 1-3 | |
| Ciclofosfamida | 300 mg/m ² | IV | 1-3 | |

RUXOLITINIB

| Fármaco | Dosis | Vía | Días | Ciclos |
|-------------|--|-----|------|--------------|
| Ruxolitinib | Según recuento de plaquetas: - 20 mg/12h (>200 x10 ⁹ /L) - 15 mg/12h (100-200 x10 ⁹ /L) - 5 mg/12h (50-100 x10 ⁹ /L) | VO | 1-28 | Cada 28 días |

TI – PTX(200)/IFM(2000) (Esquema TICE)

| Fármaco | Dosis | Vía | Días | Ciclos |
|------------|------------------------|-----|------|--------------|
| Paclitaxel | 200 mg/m ² | IV | 1 | cada 14 días |
| Ifosfamida | 2000 mg/m ² | IV | 2-4 | |

TIP – PTX(250)/CDDP(25)/IFM(1500)

| Fármaco | Dosis | Vía | Días | Ciclos |
|------------|------------------------|-----|------|-------------------------|
| Paclitaxel | 250 mg/m ² | IV | 1 | cada 21 días (4 ciclos) |
| Cisplatino | 25 mg/m ² | IV | 2-5 | |
| Ifosfamida | 1500 mg/m ² | IV | 2-5 | |

ANEXO 2. Fármacos para el tratamiento sintomático o de las comorbilidades prescritos durante la fase de acondicionamiento.

| Resto de fármacos | Pacientes (N=141) | Porcentaje (%)* | Grupo terapéutico (clasificación ATC) |
|------------------------|-------------------|-----------------|---|
| Lactulosa | 32 | 0,99 | A06AD - laxantes osmóticos |
| Atorvastatina | 24 | 0,74 | C10AA - inhibidores de la HMG-CoA reductasa |
| Clorpromazina | 20 | 0,62 | N05AA - fenotiazinas con cadena lateral alifática |
| Fentanilo | 20 | 0,62 | N02AB - derivados de la fenilpiperidina |
| Bisoprolol | 19 | 0,59 | C07AB - agentes beta-bloqueantes selectivos |
| Levotiroxina | 18 | 0,56 | H03AA - hormonas tiroideas |
| Ácido fólico | 17 | 0,53 | B03BB - ácido fólico y derivados |
| Gabapentina | 17 | 0,53 | N03AX - otros antiepilépticos |
| Amitriptilina | 14 | 0,43 | N06AA - inhibidores no selectivos de la recaptación de monoaminas |
| Piridoxina | 14 | 0,43 | A11HA - otros preparados de vitaminas |
| Pregabalina | 13 | 0,40 | N03AX - otros antiepilépticos |
| Ácido acetilsalicílico | 13 | 0,40 | B01AC - inhibidores de la agregación plaquetaria |
| Magnesio sulfato | 12 | 0,37 | B05XA - soluciones electrolíticas |
| Diazepam | 11 | 0,34 | N05BA - derivados de la benzodiazepina |
| Cianocobalamina | 11 | 0,34 | B03BA - vitamina B12 (cianocobalamina y análogos) |
| Citrato sódico | 11 | 0,34 | A06AG - enemas |
| Insulina glulisina | 10 | 0,31 | A10AB - insulinas y análogos de acción rápida para inyección |
| Metamizol | 10 | 0,31 | N02BB - pirazonas |
| Mirtazapina | 10 | 0,31 | N06AX - otros antidepresivos |
| Laurilsulfato sódico | 10 | 0,31 | A06AG - enemas |
| Tiamina | 10 | 0,31 | A11DA - vitamina B1 sola |
| Sertralina | 9 | 0,28 | N06AB - inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina |
| Insulina glargina | 9 | 0,28 | A10AE - insulinas y análogos de acción prolongada para inyección |
| Loperamida | 8 | 0,25 | A07DA - antipropulsivos |
| Ramipril | 8 | 0,25 | C09AA - inhibidores de la ECA |
| Bromazepam | 8 | 0,25 | N05BA - derivados de la benzodiazepina |
| Duloxetina | 8 | 0,25 | N06AX - otros antidepresivos |
| Calcio (carbonato) | 7 | 0,22 | A12AA - calcio |
| Metformina | 7 | 0,22 | A10BA - biguanidas |
| Lormetazepam | 6 | 0,19 | N05CD - derivados de la benzodiazepina |
| Insulina humana | 6 | 0,19 | A10AB - insulinas y análogos de acción rápida para inyección |
| Morfina | 6 | 0,19 | N02AA - alcaloides naturales del opio |
| Olmesartán | 6 | 0,19 | C09CA - antagonistas de receptores de angiotensina II |
| Amlodipino | 6 | 0,19 | C08CA - derivados de la dihidropiridina |
| Bromuro tiotropio | 6 | 0,19 | R03BB - anticolinérgicos |
| Codeína | 5 | 0,15 | R05DA - alcaloides del opio y derivados |
| Tenofovir disoproxilo | 5 | 0,15 | J05AF - nucleósidos y nucleótidos inhibidores de la transcriptasa inversa |
| Fosfato sódico | 5 | 0,15 | A06AG - enemas |
| Alprazolam | 5 | 0,15 | N05BA - derivados de la benzodiazepina |
| Calcio (gluconato) | 5 | 0,15 | A12AA - calcio |
| Escitalopram | 5 | 0,15 | N06AB - inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina |
| Tamsulosina | 5 | 0,15 | G04CA - antagonistas de receptores alfa adrenérgicos |
| Budesonida INH | 5 | 0,15 | R01AD - corticosteroides |
| Nifedipino SL | 5 | 0,15 | C08CA - derivados de la dihidropiridina |

Anexos

| | | | |
|-----------------------------|---|------|---|
| Pentosano polisulfato sodio | 5 | 0,15 | C05BA - heparinas o heparinoides para uso tópico |
| Levofloxacino | 4 | 0,12 | J01MA - fluoroquinolonas |
| Vancomicina | 4 | 0,12 | J01XA - glicopéptidos antibacterianos |
| Sulpirida | 4 | 0,12 | N05AL - benzamidas |
| Metilprednisolona | 4 | 0,12 | H02AB - glucocorticoides |
| Hidroxizina | 4 | 0,12 | N05BB - derivados del difenilmetano |
| Colecalciferol | 4 | 0,12 | A11CC - vitamina D y análogos |
| Ibuprofeno | 4 | 0,12 | M01AE - derivados del ácido propiónico |
| Albúmina | 4 | 0,12 | B05AA - sustitutos de la sangre y fracciones proteicas del plasma |
| Irbesartán | 4 | 0,12 | C09CA - antagonistas de receptores de angiotensina II |
| Simvastatina | 4 | 0,12 | C10AA - inhibidores de la HMG-CoA reductasa |
| Valsartán | 4 | 0,12 | C09CA - antagonistas de receptores de angiotensina II |
| Fenofibrato | 4 | 0,12 | C10AB - fibratos |
| Formoterol INH | 4 | 0,12 | R03AC - agonistas selectivos de receptores beta-2 adrenérgicos |
| Lamivudina | 4 | 0,12 | J05AF - nucleósidos y nucleótidos inhibidores de la transcriptasa inversa |
| Haloperidol | 4 | 0,12 | N05AD - derivados de la butirofenona |
| Clopidogrel | 4 | 0,12 | B01AC - inhibidores de la agregación plaquetaria |
| Tramadol | 4 | 0,12 | N02AX - otros opioides |
| Vildagliptina | 4 | 0,12 | A10BH - inhibidores de la DPP-IV |
| Magnesio (oral) | 3 | 0,09 | A12CC - magnesio |
| Zolpidem | 3 | 0,09 | N05CF - fármacos relacionados con benzodiazepinas |
| Enalapril | 3 | 0,09 | C09AA - inhibidores de la ECA |
| Pravastatina | 3 | 0,09 | C10AA - inhibidores de la HMG-CoA reductasa |
| Dutasterida | 3 | 0,09 | G04CB - inhibidores de la testosterona 5-alfa reductasa |
| Terbutalina INH | 3 | 0,09 | R03AC - agonistas selectivos de receptores beta-2 adrenérgicos |
| Hidroclorotiazida | 3 | 0,09 | C03AA - tiazidas |
| Espironolactona | 3 | 0,09 | C03DA - antagonistas de la aldosterona |
| Venlafaxina | 3 | 0,09 | N06AX - otros antidepresivos |
| Uroquinasa | 3 | 0,09 | B01AD - enzimas |
| Telmisartán | 3 | 0,09 | C09CA - antagonistas de receptores de angiotensina II |
| Biperideno | 3 | 0,09 | N04AA - aminas terciarias |
| Doxazosina | 3 | 0,09 | C02CA - antagonistas de receptores alfa-adrenérgicos |
| Amikacina | 2 | 0,06 | J01GB - otros aminoglucósidos |
| Oxibutinina | 2 | 0,06 | G04BD - antiespasmódicos urinarios |
| Picosulfato sódico | 2 | 0,06 | A06AB - laxantes de contacto |
| Isoniazida | 2 | 0,06 | J04AC - hidrazidas |
| Levetiracetam | 2 | 0,06 | N03AX - otros antiepilépticos |
| Dapsona | 2 | 0,06 | J04BA - fármacos para el tratamiento de la lepra |
| Dolutegravir | 2 | 0,06 | J05AJ - inhibidores de la integrasa |
| Acetilcisteína | 2 | 0,06 | R05CB - mucolíticos |
| Fluticasona INH | 2 | 0,06 | R01AD - corticosteroides |
| Salmeterol INH | 2 | 0,06 | R03AC - agonistas selectivos de receptores beta-2 adrenérgicos |
| Trimetazidina | 2 | 0,06 | C01EB - otros preparados para el corazón |
| Imidapril | 2 | 0,06 | C09AA - inhibidores de la ECA |
| Ezetimiba | 2 | 0,06 | C10AX - otros agentes modificadores de los lípidos |
| Oxicodona | 2 | 0,06 | N02AA - alcaloides naturales del opio |
| Levomepromazina | 2 | 0,06 | N05AA - fenotiazinas con cadena lateral alifática |
| Betahistina | 2 | 0,06 | N07CA - preparados contra el vértigo |
| Lacosamida | 2 | 0,06 | N03AX - otros antiepilépticos |
| Micofenolato de mofetilo | 2 | 0,06 | L04AA - inmunosupresores selectivos |
| Flurazepam | 2 | 0,06 | N05CD - derivados de la benzodiazepina |

| | | | |
|------------------------|---|------|---|
| Salbutamol | 2 | 0,06 | R03AC - agonistas selectivos de receptores beta-2 adrenérgicos |
| Polietilenglicol | 2 | 0,06 | A06AD - laxantes osmóticos |
| Serenoa Repens | 1 | 0,03 | G04CX - otros fármacos usados en la HBP |
| Fidaxomicina | 1 | 0,03 | A07AA - antibióticos |
| Emtricitabina | 1 | 0,03 | J05AF - nucleósidos y nucleótidos inhibidores de la transcriptasa inversa |
| Raltegravir | 1 | 0,03 | J05AJ - inhibidores de la integrasa |
| Ketorolaco | 1 | 0,03 | M01AB - derivados del ácido acético y sustancias relacionadas |
| Posaconazol | 1 | 0,03 | J02AC - derivados del triazol y tetrazol |
| Fluoxetina | 1 | 0,03 | N06AB - inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina |
| Clindamicina | 1 | 0,03 | J01FF - lincosamidas |
| Olanzapina | 1 | 0,03 | N05AH - diazepinas, oxazepinas, tiazepinas y oxepinas |
| Ibrutinib | 1 | 0,03 | L01EL - inhibidores de la BTK |
| Aluminio (hidróxido) | 1 | 0,03 | A02AB - compuestos de aluminio |
| Ivabradina | 1 | 0,03 | C01EB - otros preparados para el corazón |
| Micafungina | 1 | 0,03 | J02AX - otros antimicóticos para uso sistémico |
| Manidipino | 1 | 0,03 | C08CA - derivados de la dihidropiridina |
| Delapril | 1 | 0,03 | C09AA - inhibidores de la ECA |
| Triamcinolona (tópico) | 1 | 0,03 | R01AD - corticosteroides |
| Fosfomicina (sal) | 1 | 0,03 | J01XX - otros antibacterianos |
| Triflusal | 1 | 0,03 | B01AC - inhibidores de la agregación plaquetaria |
| Baclofeno | 1 | 0,03 | M03BX - otros agentes de acción central |
| Carbamazepina | 1 | 0,03 | N03AF - derivados de la carboxamida |
| Betametasona (tópica) | 1 | 0,03 | D07AC - corticosteroides potentes (grupo III) |
| Ceftriaxona | 1 | 0,03 | J01DD - cefalosporinas de tercera generación |
| Megestrol | 1 | 0,03 | L02AB - progestágenos |
| Butilescopolamina | 1 | 0,03 | A03BB - alcaloides semisintéticos de la belladona, compuestos de amonio cuaternario |
| Pirimetamina | 1 | 0,03 | P01BD - diaminopirimidinas |
| Lisinopril | 1 | 0,03 | C09AA - inhibidores de la ECA |
| Trazodona | 1 | 0,03 | N06AX - otros antidepresivos |
| Quetiapina | 1 | 0,03 | N05AH - diazepinas, oxazepinas, tiazepinas y oxepinas |
| Paroxetina | 1 | 0,03 | N06AB - inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina |
| Olodaterol INH | 1 | 0,03 | R03AC - agonistas selectivos de receptores beta-2 adrenérgicos |
| Petidina | 1 | 0,03 | N02AB - derivados de la fenilpiperidina |
| Rivaroxabán | 1 | 0,03 | B01AF - inhibidores directos del factor Xa |
| Travoprost OFT | 1 | 0,03 | S01EE - análogos de prostaglandinas |
| Timolol OFT | 1 | 0,03 | S01ED - agentes betabloqueantes |
| Ciclobenzaprina | 1 | 0,03 | M03BX - otros agentes de acción central |
| Naloxona | 1 | 0,03 | V03AB - antídotos |
| Nebivolol | 1 | 0,03 | C07AB - agentes beta-bloqueantes selectivos |
| Amilorida | 1 | 0,03 | C03DB - otros agentes ahorradores de potasio |
| Candesartán | 1 | 0,03 | C09CA - antagonistas de receptores de angiotensina II |
| Ác fusídico (tópico) | 1 | 0,03 | D06AX - otros antibióticos para uso tópico |
| Tapentadol | 1 | 0,03 | N02AX - otros opioides |
| Indapamida | 1 | 0,03 | C03BA - sulfonamidas |
| Cinitaprida | 1 | 0,03 | A03F - propulsivos |
| Mesalazina | 1 | 0,03 | A07EC - ácido aminosalicílico y agentes similares |
| Mupirocina (tópico) | 1 | 0,03 | D06AX - otros antibióticos para uso tópico |
| Dopamina | 1 | 0,03 | C01CA - agentes adrenérgicos y dopaminérgicos |
| Rosuvastatina | 1 | 0,03 | C10AA - inhibidores de la HMG-CoA reductasa |
| Isosorbida mononitrato | 1 | 0,03 | C01DA - nitratos orgánicos |
| Ebastina | 1 | 0,03 | R06AX - otros antihistamínicos para uso sistémico |

Anexos

| | | | |
|-----------------------------|---|------|---|
| Canagliflozina | 1 | 0,03 | A10BK - inhibidores del SGLT2 |
| Repaglinida | 1 | 0,03 | A10BX - otros fármacos hipoglucemiantes excluyendo insulinas |
| Ácido tranexámico | 1 | 0,03 | B02AA - aminoácidos |
| Deferasirox | 1 | 0,03 | V03AC - agentes quelantes del hierro |
| Epoetina alfa | 1 | 0,03 | B03XA - otros preparados antianémicos |
| Silodosina | 1 | 0,03 | G04CA - antagonistas de receptores alfa adrenérgicos |
| Prednisona | 1 | 0,03 | H02AB - glucocorticoides |
| Risperidona | 1 | 0,03 | N05AX - otros antipsicóticos |
| Sulfadiazina plata (tópico) | 1 | 0,03 | D06BA - sulfonamidas |
| Linezolid | 1 | 0,03 | J01XX - otros antibacterianos |
| Sevelamero carbonato | 1 | 0,03 | V03AE - fármacos para el tratamiento de la hiperpotasemia e hiperfosfatemia |
| Esomeprazol | 1 | 0,03 | A02BC - inhibidores de la bomba de protones |
| Atenolol | 1 | 0,03 | C07AB - agentes beta-bloqueantes selectivos |
| Lactitol monohidrato | 1 | 0,03 | A06AD - laxantes osmóticos |
| Pitavastatina | 1 | 0,03 | C10AA - inhibidores de la HMG-CoA reductasa |
| Cilostazol | 1 | 0,03 | B01AC - inhibidores de la agregación plaquetaria |
| Pentoxifilina | 1 | 0,03 | C04AD - derivados de la purina |
| Lidocaína viscosa | 1 | 0,03 | D04AB - anestésicos para uso tópico |
| Lercanidipino | 1 | 0,03 | C08CA - derivados de la dihidropiridina |
| Defibrotide | 1 | 0,03 | B01AX - otros agentes antitrombóticos |
| Teicoplanina | 1 | 0,03 | J01XA - glicopéptidos antibacterianos |
| Solifenacina | 1 | 0,03 | G04BD - antiespasmódicos urinarios |
| Ciprofloxacino | 1 | 0,03 | J01MA - fluoroquinolonas |

*Respecto al total de fármacos prescritos.

BTK: tirosinquinasa de Bruton; DPP-IV: dipeptidil peptidasa IV; ECA: enzima convertidora de angiotensina; HBP: hipertrofia benigna de próstata; SGLT2: cotransportador sodio-glucosa tipo 2.

ANEXO 3. Total de interacciones farmacológicas de riesgo D y X detectadas con la base de datos Lexicomp®.

| Pareja de fármacos | R | Severidad | Mec. | Descripción del efecto potencial | Evidencia | N (%) |
|-------------------------------------|---|-----------|------|---|-----------|-------|
| Metotrexato/cotrimoxazol | D | Grave | – | Potenciación de los efectos adversos/tóxicos del metotrexato | Buena | 23 |
| Clorpromazina/metoclopramida | X | Grave | PD | Potenciación de los efectos tóxicos de los antipsicóticos | Escasa | 19 |
| Ondansetrón/clorpromazina | D | Grave | PD | Aumento del riesgo de prolongación del intervalo QT | Escasa | 19 |
| Fentanilo/dexclorfeniramina | D | Grave | PD | Potenciación del efecto depresor del SNC del fentanilo | Escasa | 19 |
| Fentanilo/lorazepam | D | Grave | PD | Potenciación del efecto depresor del SNC del fentanilo | Escasa | 18 |
| Fentanilo/fluconazol | D | Grave | PK | Aumento de la concentración plasmática de fentanilo (inh. CYP3A4) | Escasa | 15 |
| Furosemida/metotrexato | D | Grave | PK | Efectos variables: disminución del efecto terapéutico del diurético del asa, aumento de la concentración plasmática del metotrexato, aumento de la concentración plasmática del diurético del asa | Escasa | 14 |
| Fluconazol/clorpromazina | D | Grave | PD | Aumento del riesgo de prolongación del intervalo QT | Escasa | 14 |
| Amitriptilina/metoclopramida | D | Moderada | PD | Potenciación de los efectos adversos/tóxicos de amitriptilina | Escasa | 8 |
| Furosemida/metamizol | D | Moderada | PD | Efectos variables: disminución del efecto diurético de la furosemida, potenciación de los efectos nefrotóxicos del metamizol | Excelente | 8 |
| Metotrexato/omeprazol | D | Moderada | – | Aumento de la concentración plasmática del metotrexato | Escasa | 8 |
| Fentanilo/amitriptilina | D | Grave | PD | Efectos variables: Potenciación del efecto depresor del SNC del fentanilo y potenciación del efecto serotoninérgico de los antidepresivos tricíclicos (amitriptilina), riesgo de síndrome serotoninérgico | Buena | 7 |
| Bromuro tiotropio/dexclorfeniramina | X | Moderada | PD | Potenciación del efecto anticolinérgico del bromuro de tiotropio | Escasa | 6 |
| Tacrolimus/fluconazol | D | Moderada | PK | Aumento de la concentración plasmática de tacrolimus (inh. CYP3A4) | Excelente | 6 |
| Fentanilo/gabapentina | D | Grave | PD | Potenciación del efecto depresor del SNC del fentanilo | Escasa | 6 |
| Fludarabina/metamizol | X | Grave | PD | Potenciación de los efectos adversos/tóxicos de los agentes mielosupresores (riesgo de agranulocitosis y pancitopenia) | Escasa | 5 |
| Tacrolimus/omeprazol | D | Grave | PK | Aumento de la concentración plasmática de tacrolimus (inh. CYP2C19) | Buena | 5 |
| Morfina/dexclorfeniramina | D | Grave | PD | Potenciación del efecto depresor del SNC de los analgésicos opioides | Escasa | 5 |
| Codeína/dexclorfeniramina | D | Grave | PD | Potenciación del efecto depresor del SNC de los analgésicos opioides | Escasa | 4 |
| Codeína/lorazepam | D | Grave | PD | Potenciación del efecto depresor del SNC de los analgésicos opioides | Escasa | 4 |

Anexos

| | | | | | | |
|---------------------------------|---|----------|----|---|-----------|---|
| Sertralina/metoclopramida | D | Moderada | PD | Potenciación de los efectos adversos/tóxicos de los ISRS | Escasa | 4 |
| Furosemida/ibuprofeno | D | Moderada | PD | Efectos variables: disminución del efecto diurético de la furosemida y potenciación de los efectos nefrotóxicos de los AINE | Excelente | 4 |
| Morfina/lorazepam | D | Grave | PD | Efecto aditivo: aumento de los efectos tóxicos de los depresores del SNC | Escasa | 4 |
| Alopurinol/ramipril | D | Grave | - | Aumento del potencial de reacciones alérgicas o de hipersensibilidad al alopurinol | Escasa | 4 |
| Fentanilo/pregabalina | D | Grave | PD | Potenciación del efecto depresor del SNC del fentanilo | Escasa | 4 |
| Clopidogrel/omeprazol | D | Grave | PK | Disminución del efecto antiplaquetario del clopidogrel, disminución de la concentración plasmática del metabolito activo del clopidogrel | Escasa | 4 |
| Tramadol/dexclorfeniramina | D | Grave | PD | Potenciación del efecto depresor del SNC de los agonistas opioides | Escasa | 4 |
| Tramadol/lorazepam | D | Grave | PD | Potenciación del efecto depresor del SNC de los agonistas opioides | Escasa | 4 |
| Enoxaparina/duloxetina | D | Moderada | PD | Aumento del efecto anticoagulante de la enoxaparina | Escasa | 4 |
| Enoxaparina/sertralina | D | Moderada | PD | Aumento del efecto anticoagulante de la enoxaparina | Escasa | 4 |
| Enoxaparina/metamizol | D | Moderada | PD | Aumento del efecto anticoagulante de la enoxaparina | Escasa | 4 |
| Busulfán/metamizol | X | Grave | PD | Potenciación de los efectos adversos/tóxicos de los agentes mielosupresores (riesgo de agranulocitosis y pancitopenia) | Escasa | 3 |
| Citarabina/metamizol | X | Grave | PD | Potenciación de los efectos adversos/tóxicos de los agentes mielosupresores (riesgo de agranulocitosis y pancitopenia) | Escasa | 3 |
| Metotrexato/metamizol | X | Grave | PD | Potenciación de los efectos adversos/tóxicos de los agentes mielosupresores (riesgo de agranulocitosis y pancitopenia) y potenciación de los efectos adversos/tóxicos del metamizol | Escasa | 3 |
| Melfalán/metamizol | X | Grave | PD | Potenciación de los efectos adversos/tóxicos de los agentes mielosupresores (riesgo de agranulocitosis y pancitopenia) | Escasa | 3 |
| Diazepam/fluconazol | D | Moderada | PK | Disminución del metabolismo del diazepam (inh. CYP2C19) | Escasa | 3 |
| Zolpidem/dexclorfeniramina | D | Grave | PD | Potenciación del efecto depresor del SNC del zolpidem | Escasa | 3 |
| Escitalopram/omeprazol | D | Grave | PK | Aumento de la concentración plasmática del escitalopram (inh. CYP2C19) | Excelente | 3 |
| Escitalopram/metoclopramida | D | Moderada | PD | Potenciación de los efectos adversos/tóxicos de los ISRS | Escasa | 3 |
| Dexametasona/calcio (carbonato) | D | Moderada | PK | Los antiácidos pueden disminuir la absorción de los corticoides orales | Escasa | 3 |
| Clopidogrel/fluconazol | D | Grave | PK | Disminución de la concentración plasmática del metabolito activo del clopidogrel (inh. CYP2C19) | Escasa | 3 |
| Enoxaparina/clopidogrel | D | Moderada | PD | Aumento del efecto anticoagulante de la enoxaparina | Escasa | 3 |

| | | | | | | |
|------------------------------------|---|----------|----|--|--------|---|
| Fentanilo/morfina | D | Grave | PD | Potenciación del efecto depresor del SNC de los agonistas opioides | Escasa | 3 |
| Enoxaparina/AAS | D | Moderada | PD | Aumento del efecto anticoagulante de la enoxaparina | Escasa | 3 |
| Cotrimoxazol/folinato cálcico | X | Grave | PD | Disminución del efecto terapéutico de la trimetoprima | Escasa | 2 |
| Sulpirida/metoclopramida | X | Grave | PD | Potenciación de los efectos tóxicos de los antipsicóticos | Escasa | 2 |
| Bromuro tiotropio/ amitriptilina | X | Moderada | PD | Potenciación del efecto anticolinérgico del bromuro de tiotropio | Escasa | 2 |
| Tenofovir/metamizol | D | Grave | PK | Potenciación del efecto nefrotóxico del tenofovir | Escasa | 2 |
| Amitriptilina/sertralina | D | Grave | PK | Potenciación de los efectos adversos/tóxicos de los antidepresivos tricíclicos (amitriptilina), aumento de la concentración plasmática de los antidepresivos tricíclicos (inh. CYP2D6 y CYP2C19) | Buena | 2 |
| Alopurinol/calcio (carbonato) oral | D | Moderada | PK | Los antiácidos pueden disminuir la absorción del alopurinol | Buena | 2 |
| Escitalopram/clorpromazina | D | Grave | PD | Aumento del riesgo de prolongación del intervalo QT | Escasa | 2 |
| Venlafaxina/metoclopramida | D | Moderada | PD | Potenciación de los efectos adversos/tóxicos de los ISRS | Escasa | 2 |
| Zolpidem/lormetazepam | D | Grave | PD | Potenciación del efecto depresor del SNC del zolpidem | Escasa | 2 |
| Duloxetina/metoclopramida | D | Moderada | PD | Potenciación de los efectos adversos/tóxicos de los IRSN | Escasa | 2 |
| Fentanilo/lormetazepam | D | Grave | PD | Potenciación del efecto depresor del SNC del fentanilo | Escasa | 2 |
| Fentanilo/clonazepam | D | Grave | PD | El clonazepam puede potenciar el efecto depresor del SNC del fentanilo | Escasa | 2 |
| Fentanilo/bromazepam | D | Grave | PD | Potenciación del efecto depresor del SNC del fentanilo | Escasa | 2 |
| Oxicodona/dexclorfeniramina | D | Grave | PD | Potenciación del efecto depresor del SNC de la oxicodona | Escasa | 2 |
| Oxicodona/lorazepam | D | Grave | PD | Potenciación del efecto depresor del SNC de la oxicodona | Escasa | 2 |
| Haloperidol/metoclopramida | X | Grave | PD | Potenciación de los efectos tóxicos de los antipsicóticos | Escasa | 2 |
| Levomepromazina/metoclopramida | X | Grave | PD | Potenciación de los efectos tóxicos de los antipsicóticos | Escasa | 2 |
| Fentanilo/haloperidol | D | Grave | PD | Potenciación del efecto depresor del SNC del fentanilo | Escasa | 2 |
| Levomepromazina/dexclorfeniramina | D | Grave | PD | Efecto aditivo: aumento de los efectos tóxicos de los depresores del SNC | Escasa | 2 |
| Espironolactona/cloruro potásico | D | Grave | PD | Las sales de potasio pueden potenciar el efecto hiperkalémico de los diuréticos ahorradores de potasio | Escasa | 2 |
| Enoxaparina/escitalopram | D | Moderada | PD | Aumento del efecto anticoagulante de la enoxaparina | Escasa | 2 |
| Lantus/vildagliptina | D | Grave | PD | Los DPP-IV (vildagliptina) pueden potenciar el efecto hipoglucémico de las insulinas | Escasa | 2 |
| Ciclofosfamida/metamizol | X | Grave | PD | Potenciación de los efectos adversos/tóxicos de los agentes mielosupresores (riesgo de agranulocitosis y pancitopenia) | Escasa | 2 |

Anexos

| | | | | | | |
|--|---|----------|-------|--|-----------|---|
| Ciclosporina/metamizol | D | Grave | PK/PD | Potenciación del efecto nefrotóxico de la ciclosporina, aumento de las concentraciones plasmáticas de ciclosporina y metamizol | Excelente | 2 |
| Enoxaparina/uroquinasa | X | Grave | PD | Potenciación del efecto anticoagulante de la enoxaparina | Escasa | 2 |
| Metamizol/ketorolaco | X | Grave | PD | Potenciación de los efectos adversos/tóxicos de los AINE | Escasa | 1 |
| Lorazepam/olanzapina | X | Grave | PD | Potenciación de los efectos adversos/tóxicos de las benzodiazepinas | Buena | 1 |
| Bemiparina/uroquinasa | X | Grave | PD | Potenciación del efecto anticoagulante de la bemiparina | Escasa | 1 |
| Carboplatino/metamizol | X | Grave | PD | Potenciación de los efectos adversos/tóxicos de los agentes mielosupresores (riesgo de agranulocitosis y pancitopenia) | Escasa | 1 |
| Etopósido/metamizol | X | Grave | PD | Potenciación de los efectos adversos/tóxicos de los agentes mielosupresores (riesgo de agranulocitosis y pancitopenia) | Escasa | 1 |
| Rivaroxabán/enoxaparina | X | Grave | PD | Potenciación del efecto anticoagulante del rivaroxabán | Escasa | 1 |
| Codeína/lormetazepam | D | Grave | PD | Potenciación del efecto depresor del SNC de los analgésicos opioides | Escasa | 1 |
| Codeína/sulpirida | D | Grave | PD | Efecto aditivo: aumento de los efectos tóxicos de los depresores del SNC | Escasa | 1 |
| Alopurinol/magnesio (oral) | D | Moderada | PK | Los antiácidos pueden disminuir la absorción del alopurinol | Buena | 1 |
| Furosemida/ketorolaco | D | Moderada | PD | Efectos variables: disminución del efecto diurético de la furosemida, potenciación de los efectos nefrotóxicos del ketorolaco | Excelente | 1 |
| Alprazolam/posaconazol | D | Grave | PK | Aumento de la concentración plasmática de alprazolam (inh. CYP3A4) | Buena | 1 |
| Fluoxetina/metoclopramida | D | Moderada | PD | Potenciación de los efectos adversos/tóxicos de los ISRS | Escasa | 1 |
| Mirtazapina/fluoxetina | D | Moderada | PK | Disminución del metabolismo de la mirtazapina (inh. CYP2D6) | Escasa | 1 |
| Mirtazapina/posaconazol | D | Moderada | PK | Disminución del metabolismo de la mirtazapina (inh. CYP3A4) | Escasa | 1 |
| Codeína/olanzapina | D | Grave | PD | Potenciación del efecto depresor del SNC de los analgésicos opioides | Escasa | 1 |
| Codeína/morfina | D | Grave | PD | Efecto aditivo: aumento de los efectos tóxicos de los depresores del SNC | Escasa | 1 |
| Ibrutinib/fluconazol | D | Grave | PK | Aumento de la concentración plasmática de ibrutinib (inh. CYP3A4) | Buena | 1 |
| Ácido ursodesoxicólico/aluminio (hidróxido) oral | D | Moderada | PK | El hidróxido de aluminio puede disminuir la concentración plasmática del ácido ursodesoxicólico | Escasa | 1 |
| Alopurinol/enalapril | D | Grave | - | Aumento del potencial de reacciones alérgicas o de hipersensibilidad al alopurinol | Escasa | 1 |
| Picosulfato sódico/cotrimoxazol | D | Grave | PK | Los antibióticos pueden disminuir el efecto terapéutico del picosulfato sódico | Escasa | 1 |
| Zolpidem/bromazepam | D | Grave | PD | Potenciación del efecto depresor del SNC del zolpidem | Escasa | 1 |
| AAS/ibuprofeno | D | Grave | PK/PD | Efecto variable: los AINE pueden aumentar el efecto adverso/tóxico de los salicilatos y disminuir su efecto cardioprotector; los salicilatos | Buena | 1 |

| | | | | | | |
|----------------------------|---|----------|-------|--|-----------|---|
| | | | | pueden disminuir la concentración sérica de los AINE. Esta combinación está asociada a un mayor riesgo de hemorragia. | | |
| Metotrexato/triflusal | D | Grave | PK | Los salicilatos pueden aumentar la concentración sérica de metotrexato (las dosis de salicilato utilizadas para la profilaxis de eventos cardiovasculares probablemente no sean motivo de preocupación) | Excelente | 1 |
| Dexametasona/carbamazepina | D | Grave | PK | Disminución de la concentración plasmática de dexametasona (inducción CYP3A4) | Escasa | 1 |
| Etopósido/carbamazepina | D | Grave | PK | Disminución de la concentración plasmática del etopósido (inducción CYP3A4) | Buena | 1 |
| Ondansetrón/carbamazepina | D | Grave | PK | Aumento del metabolismo del ondansetrón (inducción CYP3A4) | Escasa | 1 |
| Enoxaparina/megestrol | D | Grave | – | Disminución del efecto terapéutico de la enoxaparina: los efectos protrombóticos potenciales de los progestágenos pueden contrarrestar los efectos anticoagulantes | Buena | 1 |
| Clorpromazina/venlafaxina | D | Moderada | PD | Efecto variable: potenciación de los efectos tóxicos de los antipsicóticos (potenciación del bloqueo dopaminérgico, incrementando el riesgo de síndrome neuroléptico maligno); potenciación del efecto serotoninérgico de los moduladores de serotonina (riesgo de síndrome serotoninérgico) | Escasa | 1 |
| Dexametasona/fosaprepitant | D | Moderada | PK | Aumento de las concentraciones plasmáticas de los corticoides (inh. CYP3A4 por el metabolito activo del fosaprepitant, aprepitant) | Escasa | 1 |
| Zolpidem/lorazepam | D | Grave | PD | Potenciación del efecto depresor del SNC del zolpidem | Escasa | 1 |
| Dapsona/pirimetamina | D | Grave | PD | Aumento de los efectos adversos/tóxicos de ambos fármacos (riesgo de reacciones hemolíticas) | Buena | 1 |
| Pirimetamina/ácido fólico | D | Grave | PD | Disminución del efecto terapéutico de la pirimetamina | Excelente | 1 |
| Alopurinol/lisinopril | D | Grave | – | Aumento del potencial de reacciones alérgicas o de hipersensibilidad al alopurinol | Escasa | 1 |
| Lisinopril/irbesartán | D | Moderada | PD | Aumento de la concentración plasmática de lisinopril, potenciando sus efectos adversos/tóxicos (efectos aditivos en el flujo sanguíneo renal, presión arterial y retención de potasio) | Escasa | 1 |
| Fentanilo/quetiapina | D | Grave | PD | Potenciación del efecto depresor del SNC del fentanilo | Escasa | 1 |
| Fentanilo/trazodona | D | Grave | PD | Potenciación del efecto depresor del SNC del fentanilo | Escasa | 1 |
| Metoclopramida/paroxetina | D | Moderada | PK/PD | Aumento de la concentración plasmática de metoclopramida (inh. CYP2D6); potenciación de los efectos adversos/tóxicos de los ISRS | Buena | 1 |
| Alopurinol/imidapril | D | Grave | – | Aumento del potencial de reacciones alérgicas o de hipersensibilidad al alopurinol | Escasa | 1 |

Anexos

| | | | | | | |
|----------------------------------|---|----------|----|---|--------|---|
| Fentanilo/petidina | D | Grave | PD | Potenciación del efecto depresor del SNC del fentanilo | Escasa | 1 |
| Petidina/amitriptilina | D | Grave | PD | Potenciación del efecto depresor del SNC del fentanilo | Escasa | 1 |
| Petidina/clonazepam | D | Grave | PD | Potenciación del efecto depresor del SNC del fentanilo | Escasa | 1 |
| Petidina/dexclorfeniramina | D | Grave | PD | Potenciación del efecto depresor del SNC del fentanilo | Escasa | 1 |
| Petidina/lorazepam | D | Grave | PD | Potenciación del efecto depresor del SNC del fentanilo | Escasa | 1 |
| Metamizol/sertralina | D | Grave | PD | Efecto variable: los ISRS pueden potenciar el efecto antiplaquetario de los AINE, los AINE pueden disminuir el efecto terapéutico de los ISRS | Buena | 1 |
| Rivaroxabán/metamizol | D | Grave | PD | Potenciación del efecto anticoagulante del rivaroxabán (mayor riesgo de hemorragia) | Escasa | 1 |
| Codeína/amitriptilina | D | Grave | PD | Potenciación del efecto depresor del SNC de la codeína | Escasa | 1 |
| Codeína/fentanilo | D | Grave | PD | Potenciación del efecto depresor del SNC de la codeína | Escasa | 1 |
| Codeína/mirtazapina | D | Grave | PD | Potenciación del efecto depresor del SNC de la codeína | Escasa | 1 |
| Fentanilo/mirtazapina | D | Grave | PD | Potenciación del efecto depresor del SNC del fentanilo | Escasa | 1 |
| Fentanilo/ciclobenzaprina | D | Grave | PD | Potenciación del efecto depresor del SNC del fentanilo | Escasa | 1 |
| Oxicodona/clonazepam | D | Grave | PD | Potenciación del efecto depresor del SNC de la oxicodona | Escasa | 1 |
| Amilorida/cloruro potásico | D | Grave | PD | Las sales de potasio pueden potenciar el efecto hiperkalémico de los diuréticos ahorradores de potasio | Escasa | 1 |
| Alprazolam/tapentadol | D | Grave | PD | Potenciación del efecto depresor del SNC del alprazolam | Escasa | 1 |
| Dexclorfeniramina/tapentadol | D | Grave | PD | Potenciación del efecto depresor del SNC de la dexclorfeniramina | Escasa | 1 |
| Pregabalina/tapentadol | D | Grave | PD | Potenciación del efecto depresor del SNC de la pregabalina | Escasa | 1 |
| Levomepromazina/fentanilo | D | Grave | PD | Efecto aditivo: aumento de los efectos tóxicos de los depresores del SNC | Escasa | 1 |
| Levomepromazina/haloperidol | D | Grave | PD | Efecto aditivo: aumento de los efectos tóxicos de los depresores del SNC | Escasa | 1 |
| Levomepromazina/lorazepam | D | Grave | PD | Efecto aditivo: aumento de los efectos tóxicos de los depresores del SNC | Escasa | 1 |
| Mesalazina/omeprazol | D | Moderada | PK | Disminución del efecto terapéutico de la mesalazina: el aumento del pH gastrointestinal mediado por el IBP puede provocar la liberación prematura de mesalazina en las especialidades de liberación sostenida | Escasa | 1 |
| Doxazosina/tamsulosina | X | Grave | PD | Potenciación del efecto antihipertensivo de los alfa-1-antagonistas | Escasa | 1 |
| Fentanilo/clorpromazina | D | Grave | PD | Potenciación del efecto depresor del SNC del fentanilo | Escasa | 1 |
| Dexametasona/magnesio (oral) | D | Moderada | PK | Los antiácidos pueden disminuir la biodisponibilidad de los corticoides orales | Escasa | 1 |
| Insulina glargina/canagliflozina | D | Grave | PD | Los inhibidores de la SGLT2 (canagliflozina) pueden potenciar el efecto hipoglucémico de las insulinas | Escasa | 1 |

| | | | | | | |
|---------------------------------------|---|----------|----|--|-----------|---|
| Insulina glulisina/canagliflozina | D | Grave | PD | Los inhibidores de la SGLT2 (canagliflozina) pueden potenciar el efecto hipoglucémico de las insulinas | Escasa | 1 |
| Insulina glulisina/vildagliptina | D | Grave | PD | Los DPP-IV (vildagliptina) pueden potenciar el efecto hipoglucémico de las insulinas | Escasa | 1 |
| Enoxaparina/venlafaxina | D | Moderada | PD | Aumento del efecto anticoagulante de la enoxaparina | Escasa | 1 |
| Insulina regular/vildagliptina | D | Grave | PD | Los DPP-IV (vildagliptina) pueden potenciar el efecto hipoglucémico de las insulinas | Escasa | 1 |
| Clorpromazina/levofloxacino | D | Grave | PD | Aumento del riesgo de prolongación del intervalo QT | Escasa | 1 |
| Tramadol/clorpromazina | D | Grave | PD | Potenciación del efecto depresor del SNC de los agonistas opioides | Escasa | 1 |
| Tramadol/hidroxizina | D | Grave | PD | Potenciación del efecto depresor del SNC de los agonistas opioides | Escasa | 1 |
| Enoxaparina/ibuprofeno | D | Moderada | PD | Aumento del efecto anticoagulante de la enoxaparina | Escasa | 1 |
| Fentanilo/diazepam | D | Grave | PD | Potenciación del efecto depresor del SNC de los agonistas opioides | Escasa | 1 |
| Morfina/clonazepam | D | Grave | PD | Potenciación del efecto depresor del SNC de los agonistas opioides | Escasa | 1 |
| Morfina/diazepam | D | Grave | PD | Potenciación del efecto depresor del SNC de los agonistas opioides | Escasa | 1 |
| Uroquinasa/sertralina | X | Moderada | PD | Aumento del efecto anticoagulante de la uroquinasa | Escasa | 1 |
| Morfina/bromazepam | D | Grave | PD | Potenciación del efecto depresor del SNC de los agonistas opioides | Escasa | 1 |
| Morfina/haloperidol | D | Grave | PD | Potenciación del efecto depresor del SNC de los agonistas opioides | Escasa | 1 |
| Morfina/tramadol | D | Grave | PD | Potenciación del efecto depresor del SNC de los agonistas opioides | Escasa | 1 |
| Tramadol/fentanilo | D | Grave | PD | Potenciación del efecto depresor del SNC y serotoninérgico del tramadol (riesgo de síndrome serotoninérgico) | Buena | 1 |
| Tramadol/bromazepam | D | Grave | PD | Potenciación del efecto depresor del SNC de los agonistas opioides | Escasa | 1 |
| Tramadol/gabapentina | D | Grave | PD | Potenciación del efecto depresor del SNC de los agonistas opioides | Escasa | 1 |
| Tramadol/haloperidol | D | Grave | PD | Potenciación del efecto depresor del SNC de los agonistas opioides | Escasa | 1 |
| Doxazosina/silodosina | X | Grave | PD | Potenciación del efecto antihipertensivo de los alfa-1-antagonistas | Escasa | 1 |
| Micofenolato de mofetilo/ciclosporina | D | Moderada | PK | Disminución de la concentración plasmática del metabolito activo del micofenolato de mofetilo (ácido micofenólico) | Buena | 1 |
| Sulpirida/risperidona | X | Grave | PD | Potenciación de los efectos adversos/tóxicos de la sulpirida | Escasa | 1 |
| Levofloxacino/calcio (carbonato) oral | D | Moderada | PK | Los antiácidos (o sales de calcio) pueden disminuir la absorción del levofloxacino (solo para presentaciones orales de ambos fármacos) | Excelente | 1 |
| Levomepromazina/alprazolam | D | Grave | PD | Efecto aditivo: aumento de los efectos tóxicos de los depresores del SNC | Escasa | 1 |
| Levomepromazina/flurazepam | D | Grave | PD | Efecto aditivo: aumento de los efectos tóxicos de los depresores del SNC | Escasa | 1 |

Anexos

| | | | | | | |
|-------------------------------|---|----------|----|--|--------|---|
| Bromuro tiotropio/hidroxizina | X | Moderada | PD | Potenciación del efecto anticolinérgico del bromuro de tiotropio | Escasa | 1 |
| Codeína/hidroxizina | D | Grave | PD | Potenciación del efecto depresor del SNC de los analgésicos opioides | Escasa | 1 |
| Amitriptilina/linezolid | X | Grave | PD | Potenciación del efecto serotoninérgico de los antidepresivos tricíclicos (amitriptilina), riesgo de síndrome serotoninérgico | Buena | 1 |
| Linezolid/metoclopramida | X | Moderada | PD | Potenciación del efecto hipertensivo del linezolid (IMAO) | Escasa | 1 |
| Fentanilo/linezolid | D | Grave | PD | Potenciación del efecto serotoninérgico del fentanilo, riesgo de síndrome serotoninérgico | Buena | 1 |
| Oxicodona/pregabalina | D | Grave | PD | Potenciación del efecto depresor del SNC de la oxicodona | Escasa | 1 |
| Oxicodona/tramadol | D | Grave | PD | Potenciación del efecto depresor del SNC de la oxicodona | Escasa | 1 |
| Tramadol/pregabalina | D | Grave | PD | Potenciación del efecto depresor del SNC de los agonistas opioides | Escasa | 1 |
| Uroquinasa/clopidogrel | X | Grave | PD | Potenciación del efecto anticoagulante de la uroquinasa | Escasa | 1 |
| Cilostazol/omeprazol | D | Moderada | PK | Aumento de las concentraciones plasmáticas del cilostazol y su metabolito activo (inh. CYP2C19) | Buena | 1 |
| Enoxaparina/cilostazol | D | Moderada | PD | Potenciación del efecto anticoagulante de la enoxaparina | Escasa | 1 |
| Enoxaparina/defibrotide | D | Moderada | PD | Potenciación del efecto anticoagulante de la enoxaparina | Escasa | 1 |
| Hidrocortisona/fosaprepitant | D | Moderada | PK | Aumento de las concentraciones plasmáticas de los corticoides (inh. CYP3A4 por el metabolito activo del fosaprepitant, aprepitant) | Buena | 1 |

AAS: ácido acetilsalicílico; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; CYP2C19: citocromo P450 2C19; CYP2D6: citocromo P450 2D6; CYP3A4: citocromo P450 3A4; DPP-IV: inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV; IBP: inhibidores de la bomba de protones; IMAO: inhibidores de la monoamino oxidasa; IRSN: inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; Mec.: mecanismo de la interacción farmacológica; PD: farmacodinámico; PK/PD: farmacocinético y farmacodinámico; PK: farmacocinético; SGLT2: cotransportador sodio-glucosa tipo 2; SNC: sistema nervioso central; “-”: desconocido.

ANEXO 4. Total de interacciones farmacológicas graves y contraindicadas detectadas con la base de datos Micromedex®.

| Pareja de fármacos | Severidad | Mec. | Descripción del efecto potencial | Evidencia | N |
|------------------------------|----------------|-------|---|-----------|-----|
| Fluconazol/ondansetrón | Contraindicada | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT | Escasa | 107 |
| Fluconazol/cotrimoxazol | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de cardiotoxicidad (prolongación intervalo QT, <i>torsade de pointes</i> , paro cardíaco) | Escasa | 85 |
| Lorazepam/metoclopramida | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de depresión del SNC | Escasa | 85 |
| Metotrexato/omeprazol | Grave | PK | El omeprazol puede aumentar la concentración plasmática de metotrexato y de su metabolito, incremento del riesgo de toxicidad por metotrexato | Buena | 23 |
| Metotrexato/cotrimoxazol | Grave | PK/PD | El cotrimoxazol puede incrementar el riesgo de toxicidad por metotrexato (mielotoxicidad, pancitopenia, anemia megaloblástica) | Excelente | 22 |
| Atorvastatina/fluconazol | Grave | – | Incremento del riesgo de miopatía y rabdomiólisis | Buena | 20 |
| Clorpromazina/metoclopramida | Contraindicada | – | Incremento del riesgo de reacciones extrapiramidales y síndrome neuroléptico maligno | Escasa | 19 |
| Clorpromazina/ondansetrón | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT | Escasa | 19 |
| Fentanilo/lorazepam | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de depresión del SNC | Escasa | 18 |
| Gabapentina/lorazepam | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de depresión del SNC | Escasa | 17 |
| Fentanilo/ondansetrón | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico | Escasa | 20 |
| Dexametasona/fentanilo | Grave | PK | La dexametasona puede disminuir la concentración plasmática de fentanilo (inducción CYP3A4) | Excelente | 15 |
| Fentanilo/fluconazol | Grave | PK | El fluconazol puede incrementar el riesgo de toxicidad por fentanilo (inhibición CYP3A4) | Excelente | 15 |
| Fentanilo/metoclopramida | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de depresión del SNC | Escasa | 15 |
| Clorpromazina/fluconazol | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de cardiotoxicidad (prolongación intervalo QT, <i>torsade de pointes</i> , paro cardíaco) | Escasa | 14 |
| Clonazepam/metoclopramida | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de depresión del SNC | Escasa | 14 |
| Clorpromazina/cotrimoxazol | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de cardiotoxicidad (prolongación intervalo QT, <i>torsade de pointes</i> , paro cardíaco) | Escasa | 13 |
| Amitriptilina/fluconazol | Grave | PD | La combinación puede incrementar el riesgo de toxicidad por amitriptilina y de cardiotoxicidad | Buena | 11 |
| Amitriptilina/ondansetrón | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT | Escasa | 14 |

Anexos

| | | | | | |
|------------------------------|----------------|-------|--|-----------|----|
| Amitriptilina/metoclopramida | Contraindicada | – | Incremento del riesgo de reacciones extrapiramidales y síndrome neuroléptico maligno | Escasa | 10 |
| Lorazepam/pregabalina | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de depresión del SNC | Escasa | 10 |
| Amitriptilina/cotrimoxazol | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de cardiotoxicidad (prolongación intervalo QT, <i>torsade de pointes</i> , paro cardíaco) | Buena | 9 |
| Metamizol/enoxaparina | Grave | PD | Incremento del riesgo de hemorragia (alteración de la función plaquetaria y de la coagulación) | Buena | 9 |
| Ondansetrón/sertralina | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico y de prolongación del intervalo QT | Escasa | 9 |
| Ondansetrón/tacrolimus | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT | Escasa | 8 |
| Metamizol/furosemida | Grave | PD | La combinación puede reducir la eficacia del diurético y una posible nefrotoxicidad (disminución de la síntesis renal de prostaglandinas) | Buena | 8 |
| Enoxaparina/sertralina | Grave | – | Incremento del riesgo de hemorragia | Buena | 8 |
| Fluconazol/sertralina | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT | Escasa | 8 |
| Duloxetina/ondansetrón | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico | Escasa | 8 |
| Metoclopramida/tacrolimus | Grave | PK | La combinación puede incrementar el riesgo de toxicidad por tacrolimus (el aumento de la motilidad gastrointestinal producido por metoclopramida puede derivar en una mayor absorción de tacrolimus) | Escasa | 7 |
| Omeprazol/tacrolimus | Grave | PK | Omeprazol puede inhibir el metabolismo de tacrolimus (inh. CYP3A4): incremento de la exposición a tacrolimus | Buena | 7 |
| Diazepam/metoclopramida | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de depresión del SNC | Escasa | 7 |
| Mirtazapina/ondansetrón | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico | Escasa | 10 |
| Lorazepam/mirtazapina | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de depresión del SNC | Escasa | 7 |
| Metoclopramida/sertralina | Contraindicada | – | Incremento del riesgo de reacciones extrapiramidales y síndrome neuroléptico maligno | Escasa | 7 |
| Cloruro potásico/ramipril | Grave | PD | Riesgo de hiperkalemia (ramipril inhibe la liberación de aldosterona, reduciendo la secreción de potasio) | Buena | 8 |
| Ramipril/cotrimoxazol | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de hiperkalemia | Escasa | 8 |
| Amitriptilina/fentanilo | Grave | PD | Incremento del riesgo de íleo paralítico (efectos aditivos sobre la motilidad gástrica); mayor riesgo de síndrome serotoninérgico | Escasa | 7 |
| Fluconazol/tacrolimus | Contraindicada | PK/PD | Fluconazol puede inhibir el metabolismo de tacrolimus (inh. CYP3A4): incremento de la exposición a tacrolimus y del riesgo de toxicidad; incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT | Excelente | 6 |

| | | | | | |
|---|----------------|-------|---|--------|---|
| Morfina/ondansetrón | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico | Escasa | 6 |
| Olmesartán/cotrimoxazol | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de hiperkalemia | Escasa | 6 |
| Fluconazol/mirtazapina | Contraindicada | PK/PD | Fluconazol puede inhibir el metabolismo de mirtazapina (inh. CYP3A4): aumento de la concentración plasmática de mirtazapina; incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT y arritmias ventriculares | Escasa | 6 |
| Bromazepam/lorazepam | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de depresión respiratoria y cardiovascular | Escasa | 6 |
| Fentanilo/gabapentina | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de depresión respiratoria | Escasa | 6 |
| Dexametasona/metamizol | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de úlcera gastrointestinal o hemorragia | Escasa | 6 |
| Insulina regular/metoclopramida | Grave | PK | Riesgo de hiperglucemia (el aumento de la motilidad gastrointestinal producido por metoclopramida resulta en un mayor transporte de alimentos a los intestinos y un aumento de glucosa en sangre) | Escasa | 5 |
| Alprazolam/metoclopramida | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de depresión del SNC | Escasa | 5 |
| Escitalopram/fluconazol | Contraindicada | PK/PD | Fluconazol puede inhibir el metabolismo de escitalopram (inh. CYP3A4 y CYP2C19): mayor exposición a escitalopram; incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT | Escasa | 5 |
| Escitalopram/metoclopramida | Contraindicada | – | Incremento del riesgo de reacciones extrapiramidales y síndrome neuroléptico maligno | Escasa | 5 |
| Enoxaparina/escitalopram | Grave | PD | Incremento del riesgo de hemorragia (escitalopram produce una alteración en la agregación plaquetaria mediada por serotonina) | Buena | 5 |
| Escitalopram/omeprazol | Grave | PK | Omeprazol puede inhibir el metabolismo de escitalopram (inh. CYP2C19): mayor exposición a escitalopram | Escasa | 5 |
| Escitalopram/ondansetrón | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT | Escasa | 5 |
| Insulina glargina/metoclopramida | Grave | PK | Riesgo de hiperglucemia (el aumento de la motilidad gastrointestinal producido por metoclopramida resulta en un mayor transporte de alimentos a los intestinos y un aumento de glucosa en sangre) | Escasa | 5 |
| Bromazepam/metoclopramida | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de depresión del SNC | Escasa | 5 |
| Dexametasona/nifedipino | Grave | PK | Dexametasona puede inducir el metabolismo de nifedipino (inducción CYP3A4): disminución de la exposición a nifedipino | Buena | 5 |
| Enoxaparina/pentosano polisulfato sodio | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de hemorragia | Escasa | 5 |
| Levofloxacino/ondansetrón | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT | Escasa | 4 |
| Codeína/fluconazol | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT | Escasa | 4 |

Anexos

| | | | | | |
|-----------------------------------|-------|----|---|-----------|---|
| Codeína/ondansetrón | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico | Escasa | 4 |
| Ondansetrón/sulpirida | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT y <i>torsade de pointes</i> | Escasa | 4 |
| Insulina glulisina/metoclopramida | Grave | PK | Riesgo de hiperglucemia (el aumento de la motilidad gastrointestinal producido por metoclopramida resulta en un mayor transporte de alimentos a los intestinos y un aumento de glucosa en sangre) | Escasa | 4 |
| Ciclosporina/fluconazol | Grave | PK | Fluconazol puede inhibir el metabolismo de ciclosporina (inh. CYP3A4): incremento del riesgo de toxicidad por ciclosporina (disfunción renal, colestasis, parestesias) | Buena | 4 |
| Hidroxizina/ondansetrón | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT | Escasa | 4 |
| Codeína/lorazepam | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de depresión respiratoria y del SNC | Escasa | 4 |
| Enoxaparina/ibuprofeno | Grave | PD | Incremento del riesgo de hemorragia (alteración de la función plaquetaria y de la coagulación) | Buena | 4 |
| Furosemida/ibuprofeno | Grave | PD | Reducción de la efectividad del diurético y posible nefrotoxicidad (disminución de la síntesis renal de prostaglandinas) | Buena | 4 |
| Lorazepam/morfina | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de depresión respiratoria y del SNC | Escasa | 4 |
| Alprazolam/fluconazol | Grave | PK | Fluconazol puede inhibir el metabolismo de alprazolam (inh. CYP3A4): incremento de la exposición y posible toxicidad de alprazolam (sedación excesiva y efectos hipnóticos prolongados) | Escasa | 4 |
| Fluconazol/simvastatina | Grave | PK | Fluconazol puede inhibir el metabolismo de simvastatina (inh. CYP3A4): incremento del riesgo de miopatía y rabdomiolisis | Buena | 4 |
| Cotrimoxazol/valsartán | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de hiperkalemia | Escasa | 4 |
| Gabapentina/pregabalina | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de depresión respiratoria | Escasa | 4 |
| Formoterol/ondansetrón | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT | Escasa | 4 |
| Fentanilo/pregabalina | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de depresión respiratoria | Escasa | 4 |
| Haloperidol/ondansetrón | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT | Escasa | 4 |
| Clopidogrel/enoxaparina | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de hemorragia | Escasa | 4 |
| Clopidogrel/omeprazol | Grave | PK | Omeprazol puede reducir las concentraciones plasmáticas del metabolito activo de clopidogrel (inh. CYP2C19), provocando una reducción de la actividad antiplaquetaria | Excelente | 4 |
| Fluconazol/tramadol | Grave | PK | Fluconazol puede inhibir el metabolismo de tramadol (inh. CYP3A4): mayor exposición a tramadol y de depresión respiratoria | Escasa | 4 |
| Lorazepam/tramadol | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de depresión respiratoria y del SNC | Escasa | 4 |

| | | | | | |
|-------------------------------------|----------------|----|--|--------|---|
| Ondansetrón/tramadol | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico | Escasa | 4 |
| Fluconazol/sulpirida | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT y <i>torsade de pointes</i> | Escasa | 3 |
| Ciclosporina/metoclopramida | Grave | PK | Aumento de la absorción de ciclosporina: incremento del riesgo de toxicidad por ciclosporina (disfunción renal, colestasis, parestesias) | Buena | 3 |
| Metamizol/hidrocortisona | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de úlcera gastrointestinal o hemorragia | Escasa | 3 |
| Metamizol/metotrexato | Grave | PK | Incremento del riesgo de toxicidad por metotrexato (leucopenia, trombocitopenia, anemia, nefrotoxicidad, ulceraciones de las mucosas) por disminución del aclaramiento renal | Buena | 3 |
| Metoclopramida/morfina | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de depresión del SNC | Escasa | 3 |
| Ondansetrón/fosfato sódico (rectal) | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT | Escasa | 3 |
| Hidroxizina/metoclopramida | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de depresión del SNC | Escasa | 3 |
| Codeína/metoclopramida | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de depresión del SNC | Escasa | 3 |
| Bemiparina/dexametasona | Grave | – | Incremento del riesgo de hemorragia | Escasa | 3 |
| Alopurinol/enalapril | Grave | – | Riesgo de reacciones de hipersensibilidad (síndrome de Stevens-Johnson, erupciones cutáneas, espasmo coronario anafiláctico). | Escasa | 3 |
| Enalapril/cotrimoxazol | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de hiperkalemia | Escasa | 3 |
| Cloruro potásico/espironolactona | Grave | PD | Riesgo de hiperkalemia | Escasa | 3 |
| Clorpromazina/mirtazapina | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT y arritmias ventriculares | Escasa | 3 |
| Enoxaparina/venlafaxina | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de hemorragia | Buena | 3 |
| Ondansetrón/venlafaxina | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT | Escasa | 3 |
| Duloxetina/metoclopramida | Contraindicada | – | Incremento del riesgo de reacciones extrapiramidales y síndrome neuroléptico maligno | Escasa | 3 |
| Fluconazol/formoterol | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT | Escasa | 3 |
| Fluconazol/irbesartán | Grave | PK | Fluconazol puede inhibir el metabolismo de irbesartán (inh. CYP2C9): mayor exposición a irbesartán y mayor riesgo de toxicidad | Escasa | 3 |
| Biperideno/metoclopramida | Grave | PD | Antagonismo farmacológico: reducción de la eficacia de metoclopramida y del agente dopaminérgico | Escasa | 3 |
| Amitriptilina/mirtazapina | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico | Escasa | 3 |
| Haloperidol/cotrimoxazol | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de cardiotoxicidad (prolongación intervalo QT, <i>torsade de pointes</i> , paro cardíaco) | Escasa | 3 |

Anexos

| | | | | | |
|---------------------------------|----------------|-------|--|-----------|---|
| Clopidogrel/fluconazol | Grave | PK | Fluconazol puede reducir las concentraciones plasmáticas del metabolito activo de clopidogrel (inh. CYP2C19), provocando una reducción de la actividad antiplaquetaria | Escasa | 3 |
| Dexametasona/tramadol | Grave | PK | Dexametasona puede inducir el metabolismo de tramadol (inducción CYP2C9): disminución de la exposición a tramadol | Escasa | 3 |
| Fentanilo/morfina | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de depresión respiratoria y del SNC; Incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico | Escasa | 3 |
| Bromazepam/gabapentina | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de depresión respiratoria | Escasa | 3 |
| Metamizol/tenofovir | Grave | PK | Incremento del riesgo de fallo renal agudo (disminución de la excreción renal de tenofovir) | Excelente | 2 |
| Folinato/cotrimoxazol | Grave | PD | Incremento de la tasa de fracaso al tratamiento con cotrimoxazol | Buena | 2 |
| Amitriptilina/sertralina | Grave | PK/PD | Sertralina puede inhibir el metabolismo de amitriptilina (inh. CYP2D6): incremento de la exposición a amitriptilina; incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico y prolongación del intervalo QT | Escasa | 2 |
| Bemiparina/hidrocortisona | Grave | – | Incremento del riesgo de hemorragia | Escasa | 2 |
| Metoclopramida/sulpirida | Contraindicada | – | Incremento del riesgo de reacciones extrapiramidales y síndrome neuroléptico maligno | Escasa | 2 |
| Clorpromazina/escitalopram | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT | Escasa | 2 |
| Fenofibrato/pravastatina | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de miopatía y rabdomiólisis | Buena | 2 |
| Isoniazida/paracetamol | Grave | PK | Isoniazida puede inducir inicialmente el metabolismo de paracetamol (inducción CYP2E1): incremento de la exposición a metabolitos tóxicos de paracetamol y del riesgo de hepatotoxicidad | Excelente | 2 |
| Espironolactona/cotrimoxazol | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de hiperkalemia | Escasa | 2 |
| Metoclopramida/venlafaxina | Contraindicada | – | Incremento del riesgo de reacciones extrapiramidales y síndrome neuroléptico maligno | Escasa | 2 |
| Fluconazol/venlafaxina | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT | Escasa | 2 |
| Metoclopramida/zolpidem | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de depresión del SNC | Escasa | 2 |
| Amitriptilina/bromuro tiotropio | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de efectos secundarios anticolinérgicos | Escasa | 2 |
| Cotrimoxazol/telmisartán | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de hiperkalemia | Escasa | 2 |
| Amitriptilina/metamizol | Grave | – | Incremento del riesgo de hemorragia | Excelente | 2 |
| Clonazepam/fentanilo | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de depresión del SNC | Escasa | 2 |
| Fentanilo/sertralina | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico | Escasa | 2 |

| | | | | | |
|------------------------------------|----------------|-------|--|-----------|---|
| Bromazepam/fentanilo | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de depresión del SNC | Escasa | 2 |
| Dexametasona/ibuprofeno | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de úlcera o hemorragia gastrointestinal | Escasa | 2 |
| Dexametasona/oxicodona | Grave | PK | Dexametasona puede inducir el metabolismo de oxicodona (inducción CYP3A4); reducción de la exposición a oxicodona | Escasa | 2 |
| Duloxetina/oxicodona | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico | Escasa | 2 |
| Lorazepam/oxicodona | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de depresión respiratoria y del SNC | Escasa | 2 |
| Ondansetrón/oxicodona | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico | Escasa | 2 |
| Haloperidol/metoclopramida | Contraindicada | - | Incremento del riesgo de reacciones extrapiramidales y síndrome neuroléptico maligno | Escasa | 2 |
| Levomepromazina/metoclopramida | Contraindicada | - | Incremento del riesgo de reacciones extrapiramidales y síndrome neuroléptico maligno | Escasa | 2 |
| Fentanilo/haloperidol | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de depresión del SNC | Escasa | 2 |
| Duloxetina/tramadol | Grave | PK | Duloxetina puede inhibir el metabolismo de tramadol (inh. CYP2D6): incremento de la exposición a tramadol y reducción de las concentraciones del metabolito activo | Excelente | 2 |
| Ciclosporina/metamizol | Grave | PD | Incremento del riesgo de nefrotoxicidad de ciclosporina (disminución de la síntesis renal de prostaglandinas) | Excelente | 2 |
| Fluconazol/hidroxizina | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT | Escasa | 2 |
| Fluconazol/levofloxacino | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT | Escasa | 2 |
| Metoclopramida/tramadol | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de depresión del SNC | Escasa | 2 |
| Fluconazol/haloperidol | Contraindicada | PK/PD | Fluconazol puede inhibir el metabolismo de haloperidol (inh. CYP3A4): mayor exposición al haloperidol; incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT | Escasa | 2 |
| Bromazepam/haloperidol | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de depresión respiratoria y cardiovascular | Escasa | 2 |
| Enoxaparina/uroquinasa | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de hemorragia | Escasa | 2 |
| Fluconazol/fosfato sódico (rectal) | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT | Escasa | 2 |
| Gabapentina/haloperidol | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de depresión respiratoria | Escasa | 2 |
| Gabapentina/morfina | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de depresión respiratoria | Escasa | 2 |
| Micofenolato de mofetilo/omeprazol | Grave | PK | Reducción de la exposición a ácido micofenólico, metabolito activo del micofenolato de mofetilo (disolución incompleta y disminución de la absorción de micofenolato debido al aumento del pH producido por omeprazol) | Excelente | 2 |

Anexos

| | | | | | |
|---------------------------------------|----------------|-------|--|--------|---|
| Flurazepam/metoclopramida | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de depresión del SNC | Escasa | 2 |
| Hidrocortisona/levofloxacino | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT | Escasa | 1 |
| Codeína/sulpirida | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de depresión respiratoria y del SNC | Escasa | 1 |
| Amitriptilina/tacrolimus | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT | Escasa | 1 |
| Tacrolimus/ranitidina | Grave | PK | Ranitidina puede inhibir el metabolismo de tacrolimus (inh. CYP3A4): incremento de la exposición a tacrolimus e incremento de la toxicidad | Escasa | 1 |
| Metamizol/ketorolaco | Contraindicada | PD | Efecto aditivo: incremento de los efectos adversos gastrointestinales (úlceras pépticas, sangrado gastrointestinal y/o perforación) | Escasa | 1 |
| Clorpromazina/fosfato sódico (rectal) | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT | Escasa | 1 |
| Enoxaparina/ketorolaco | Grave | PD | Incremento del riesgo de hemorragia (alteración de la función plaquetaria y de la coagulación) | Buena | 1 |
| Furosemida/ketorolaco | Grave | PD | Reducción de la efectividad del diurético y posible nefrotoxicidad (disminución de la síntesis renal de prostaglandinas) | Buena | 1 |
| Ondansetrón/posaconazol | Contraindicada | PK/PD | Posaconazol puede inhibir el metabolismo de ondansetrón (inh. CYP3A4): incremento de la exposición a ondansetrón; incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT | Escasa | 1 |
| Alprazolam/mirtazapina | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de depresión del SNC | Escasa | 1 |
| Alprazolam/posaconazol | Grave | PK | Posaconazol puede inhibir el metabolismo de alprazolam (inh. CYP3A4): incremento de la exposición a alprazolam | Escasa | 1 |
| Clonazepam/mirtazapina | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de depresión del SNC | Escasa | 1 |
| Enoxaparina/fluoxetina | Grave | – | Incremento del riesgo de hemorragia | Buena | 1 |
| Fluoxetina/hidroxizina | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT | Escasa | 1 |
| Fluoxetina/metoclopramida | Grave | PK | Fluoxetina puede inhibir el metabolismo de metoclopramida (inh. CYP2D6): incremento de la exposición a metoclopramida y riesgo de eventos adversos | Escasa | 1 |
| Fluoxetina/mirtazapina | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico | Escasa | 1 |
| Fluoxetina/ondansetrón | Grave | PK/PD | Fluoxetina puede inhibir el metabolismo de ondansetrón (inh. CYP2D6): incremento de la exposición a ondansetrón; incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT | Escasa | 1 |
| Fluoxetina/posaconazol | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT | Escasa | 1 |
| Fluoxetina/cotrimoxazol | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de cardiotoxicidad (prolongación intervalo QT, <i>torsade de pointes</i> , paro cardíaco) | Escasa | 1 |
| Hidroxizina/posaconazol | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT | Escasa | 1 |

| | | | | | |
|------------------------------|-------|-------|--|--------|---|
| Codeína/olanzapina | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de depresión respiratoria y del SNC | Escasa | 1 |
| Codeína/sertralina | Grave | PK/PD | Sertralina puede inhibir el metabolismo de codeína (inh. CYP2D6): incremento de las concentraciones plasmáticas de codeína y reducción de la concentración plasmática del metabolito activo; incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico | Escasa | 1 |
| Fluconazol/olanzapina | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT | Escasa | 1 |
| Gabapentina/olanzapina | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de depresión respiratoria | Escasa | 1 |
| Olanzapina/ondansetrón | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT | Escasa | 1 |
| Olanzapina/sertralina | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT | Escasa | 1 |
| Bemiparina/sertralina | Grave | – | Incremento del riesgo de hemorragia | Buena | 1 |
| Codeína/dexametasona | Grave | PK | Dexametasona puede inducir el metabolismo de codeína (inducción CYP3A4): disminución de la eficacia del opioide (codeína), provocando síndrome de abstinencia a opioides | Escasa | 1 |
| Codeína/morfina | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de depresión respiratoria y del SNC, incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico | Escasa | 1 |
| Codeína/ranitidina | Grave | PK | Ranitidina puede inhibir el metabolismo de codeína (inh. CYP3A4): incremento de la exposición a codeína | Escasa | 1 |
| Enoxaparina/ibrutinib | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de hemorragia | Escasa | 1 |
| Fluconazol/ibrutinib | Grave | PK | Fluconazol puede inhibir el metabolismo de ibrutinib (inh. CYP3A4): incremento de la exposición a ibrutinib | Escasa | 1 |
| Ivabradina/ondansetrón | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT | Escasa | 1 |
| Ivabradina/sulpirida | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT y <i>torsade de pointes</i> | Escasa | 1 |
| Clorpromazina/sertralina | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT | Escasa | 1 |
| Bromazepam/zolpidem | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de depresión respiratoria y cardiovascular | Escasa | 1 |
| Ibuprofeno/metilprednisolona | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de úlcera o hemorragia gastrointestinal | Escasa | 1 |
| Irbesartán/cotrimoxazol | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de hiperkalemia | Escasa | 1 |
| Baclofeno/pregabalina | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de depresión respiratoria | Escasa | 1 |
| Carbamazepina/dexametasona | Grave | PK | Carbamazepina puede inducir el metabolismo de dexametasona (inducción CYP3A4): reducción de la concentración plasmática de dexametasona | Escasa | 1 |
| Carbamazepina/fluconazol | Grave | PK | Fluconazol puede inhibir el metabolismo de carbamazepina (inh. CYP3A4): mayor exposición a carbamazepina e incremento del riesgo de toxicidad | Buena | 1 |

Anexos

| | | | | | |
|------------------------------------|-------|-------|--|-----------|---|
| Mirtazapina/venlafaxina | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico | Escasa | 1 |
| Bemiparina/uroquinasa | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de hemorragia | Escasa | 1 |
| Lorazepam/olanzapina | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de depresión del SNC | Escasa | 1 |
| Lorazepam/zolpidem | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento de los efectos depresores del SNC | Escasa | 1 |
| Bemiparina/metamizol | Grave | PD | Incremento del riesgo de hemorragia (disminución de la función plaquetaria y de la coagulación) | Buena | 1 |
| Duloxetina/fentanilo | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico | Escasa | 1 |
| Fentanilo/nifedipino | Grave | – | Riesgo de hipotensión severa | Buena | 1 |
| Formoterol/fosfato sódico (rectal) | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT | Escasa | 1 |
| Irbesartán/lisinopril | Grave | PD | Mayor riesgo de eventos adversos (es decir, hipotensión, síncope, hiperpotasemia, cambios en la función renal, insuficiencia renal aguda) (doble bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona). | Excelente | 1 |
| Cloruro potásico/lisinopril | Grave | PD | Riesgo de hiperkalemia (ramipril inhibe la liberación de aldosterona, reduciendo la secreción de potasio) | Excelente | 1 |
| Enoxaparina/trazodona | Grave | PD | Incremento del riesgo de hemorragia (alteración de la coagulación) | Escasa | 1 |
| Fentanilo/quetiapina | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de depresión del SNC | Escasa | 1 |
| Fentanilo/trazodona | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico y del riesgo de depresión del SNC | Escasa | 1 |
| Gabapentina/quetiapina | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de depresión respiratoria | Escasa | 1 |
| Lorazepam/trazodona | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de depresión del SNC | Escasa | 1 |
| Ondansetrón/trazodona | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico y del riesgo de prolongación del intervalo QT | Escasa | 1 |
| Pregabalina/quetiapina | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de depresión respiratoria | Escasa | 1 |
| Quetiapina/trazodona | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT | Escasa | 1 |
| Enoxaparina/paroxetina | Grave | – | Incremento del riesgo de hemorragia | Buena | 1 |
| Fluconazol/paroxetina | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT | Escasa | 1 |
| Metoclopramida/paroxetina | Grave | PK | Paroxetina puede inhibir el metabolismo de metoclopramida (inh. CYP2D6): incremento de la exposición a metoclopramida y riesgo de eventos adversos | Escasa | 1 |
| Ondansetrón/paroxetina | Grave | PK/PD | Paroxetina puede inhibir el metabolismo de ondansetrón (inh. CYP2D6): mayor exposición a ondansetrón; incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT | Escasa | 1 |
| Bemiparina/budesonida | Grave | – | Incremento del riesgo de hemorragia | Escasa | 1 |

| | | | | | |
|---|-------|----|--|-----------|---|
| Mirtazapina/fosfato sódico (rectal) | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT y arritmias ventriculares | Escasa | 1 |
| Amitriptilina/petidina | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico y de íleo paralítico | Escasa | 1 |
| Clonazepam/petidina | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de depresión respiratoria y del SNC | Escasa | 1 |
| Dexametasona/petidina | Grave | PK | Dexametasona puede inducir el metabolismo de petidina (inducción CYP3A4); reducción de la exposición a petidina | Escasa | 1 |
| Metamizol/pentosano polisulfato sodio | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de hemorragia | Escasa | 1 |
| Metamizol/rivaroxabán | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de hemorragia | Escasa | 1 |
| Metamizol/sertralina | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de hemorragia | Excelente | 1 |
| Enoxaparina/rivaroxabán | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de hemorragia | Buena | 1 |
| Fentanilo/petidina | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de depresión respiratoria y del SNC; incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico | Escasa | 1 |
| Lorazepam/petidina | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de depresión respiratoria y del SNC | Escasa | 1 |
| Petidina/ondansetrón | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico | Escasa | 1 |
| Petidina/sertralina | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico | Escasa | 1 |
| Pentosano polisulfato sodio/rivaroxabán | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de hemorragia | Escasa | 1 |
| Pentosano polisulfato sodio/sertralina | Grave | – | Incremento del riesgo de hemorragia | Buena | 1 |
| Rivaroxabán/sertralina | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de hemorragia | Escasa | 1 |
| Amitriptilina/codeína | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico y de íleo paralítico | Escasa | 1 |
| Codeína/fentanilo | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de depresión respiratoria y del SNC; incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico | Escasa | 1 |
| Codeína/mirtazapina | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico | Escasa | 1 |
| Fentanilo/mirtazapina | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico | Escasa | 1 |
| Bromazepam/ciclobenzaprina | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de depresión respiratoria y cardiovascular | Escasa | 1 |
| Ciclobenzaprina/fentanilo | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico y de depresión del SNC | Escasa | 1 |
| Ciclobenzaprina/fluconazol | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT | Escasa | 1 |
| Ciclobenzaprina/metoclopramida | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de depresión del SNC | Escasa | 1 |

Anexos

| | | | | | |
|-----------------------------|-------|----|---|-----------|---|
| Ciclobenzaprina/ondansetrón | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT | Escasa | 1 |
| Metamizol/ibuprofeno | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de hemorragia | Escasa | 1 |
| Clonazepam/oxicodona | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de depresión respiratoria y del SNC | Escasa | 1 |
| Naloxona/oxicodona | Grave | PD | Reducción de la eficacia de los opioides y precipitación de la abstinencia de opioides (unión competitiva a los receptores de opioides) | Excelente | 1 |
| Amilorida/cloruro potásico | Grave | PK | Riesgo de hiperkalemia (disminución de la excreción de potasio producida por amilorida) | Buena | 1 |
| Amilorida/cotrimoxazol | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de hiperkalemia | Escasa | 1 |
| Duloxetina/nebivolol | Grave | PK | Duloxetina puede inhibir el metabolismo de nebivolol (inh. CYP2D6): incremento de la exposición a nebivolol | Escasa | 1 |
| Clorpromazina/pregabalina | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de depresión respiratoria | Escasa | 1 |
| Candesartán/cotrimoxazol | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de hiperkalemia | Escasa | 1 |
| Alprazolam/pregabalina | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de depresión respiratoria | Escasa | 1 |
| Alprazolam/tapentadol | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de depresión respiratoria y del SNC | Escasa | 1 |
| Metoclopramida/tapentadol | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de depresión del SNC | Escasa | 1 |
| Ondansetrón/tapentadol | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico | Escasa | 1 |
| Pregabalina/tapentadol | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de depresión respiratoria | Escasa | 1 |
| Sertralina/tapentadol | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico | Escasa | 1 |
| Fentanilo/levomepromazina | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de depresión del SNC | Escasa | 1 |
| Diazepam/pregabalina | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de depresión respiratoria | Escasa | 1 |
| Escitalopram/formoterol | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT | Escasa | 1 |
| Bemiparina/clopidogrel | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de hemorragia | Escasa | 1 |
| Clopidogrel/duloxetina | Grave | – | Incremento del riesgo de hemorragia | Buena | 1 |
| Clopidogrel/tramadol | Grave | PK | Reducción de la eficacia de clopidogrel (retraso y reducción en la absorción de clopidogrel) | Buena | 1 |
| Clorpromazina/fentanilo | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de íleo paralítico; mayor riesgo de depresión respiratoria y del SNC | Escasa | 1 |
| Clopidogrel/fentanilo | Grave | PK | Reducción de la eficacia de clopidogrel (retraso y reducción en la absorción de clopidogrel) | Buena | 1 |
| Amitriptilina/lacosamida | Grave | PD | Incremento del riesgo de prolongación del intervalo PR, bloqueo AV, bradicardia y taquiarritmia ventricular. | Escasa | 1 |

| | | | | | |
|-------------------------------------|-------|----|--|-----------|---|
| Alprazolam/bromazepam | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de depresión respiratoria y cardiovascular | Escasa | 1 |
| Bromazepam/diazepam | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de depresión respiratoria y cardiovascular | Escasa | 1 |
| Clorpromazina/hidroxizina | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT | Escasa | 1 |
| Clorpromazina/levofloxacino | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT | Escasa | 1 |
| Clorpromazina/tramadol | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de íleo paralítico, incremento de depresión respiratoria y del SNC | Escasa | 1 |
| Clorpromazina/ácido tranexámico | Grave | PD | Incremento del riesgo de hemorragia | Escasa | 1 |
| Ciclofosfamida/ciclosporina | Grave | – | Disminución de la concentración sérica de ciclosporina | Buena | 1 |
| Ciclosporina/tramadol | Grave | PK | Ciclosporina puede inhibir el metabolismo de tramadol (inh. CYP3A4): incremento de la exposición a tramadol y del riesgo de depresión respiratoria | Escasa | 1 |
| Metamizol/metilprednisolona | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de úlcera gastrointestinal o hemorragia | Escasa | 1 |
| Hidroxizina/levofloxacino | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT | Escasa | 1 |
| Hidroxizina/tramadol | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de íleo paralítico, incremento del riesgo de depresión respiratoria y del SNC | Escasa | 1 |
| Levofloxacino/metilprednisolona | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de rotura del tendón | Excelente | 1 |
| Clonazepam/morfina | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de depresión respiratoria y del SNC | Escasa | 1 |
| Diazepam/fentanilo | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de depresión del SNC | Escasa | 1 |
| Diazepam/morfina | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de depresión respiratoria y del SNC | Escasa | 1 |
| Bromazepam/morfina | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de depresión respiratoria y del SNC | Escasa | 1 |
| Bromazepam/tramadol | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de depresión respiratoria y del SNC | Escasa | 1 |
| Fentanilo/tramadol | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de depresión respiratoria y del SNC, incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico | Escasa | 1 |
| Gabapentina/tramadol | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de depresión respiratoria | Escasa | 1 |
| Haloperidol/morfina | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de depresión respiratoria y del SNC | Escasa | 1 |
| Haloperidol/sertralina | Grave | PK | Sertralina puede inhibir el metabolismo de haloperidol (inh. CYP2D6): incremento de las concentraciones de haloperidol | Escasa | 1 |
| Haloperidol/fosfato sódico (rectal) | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT | Escasa | 1 |
| Haloperidol/tramadol | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de depresión respiratoria y del SNC | Escasa | 1 |
| Morfina/sertralina | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico | Escasa | 1 |

Anexos

| | | | | | |
|--|----------------|-------|---|-----------|---|
| Morfina/tramadol | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de depresión respiratoria y del SNC, incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico | Escasa | 1 |
| Sertralina/fosfato sódico (rectal) | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT | Escasa | 1 |
| Sertralina/tramadol | Grave | PK | Sertralina puede inhibir el metabolismo de tramadol (inh. CYP2D6): mayor exposición a tramadol y disminución de la concentración plasmática del metabolito activo | Excelente | 1 |
| Fluconazol/risperidona | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de cardiotoxicidad (prolongación intervalo QT, <i>torsade de pointes</i> , paro cardíaco) | Escasa | 1 |
| Levetiracetam/metotrexato | Grave | PK | Incremento del riesgo de exposición y toxicidad al metotrexato (retraso en la eliminación de metotrexato) | Buena | 1 |
| Ondansetrón/risperidona | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT | Escasa | 1 |
| Risperidona/cotrimoxazol | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de cardiotoxicidad (prolongación intervalo QT, <i>torsade de pointes</i> , paro cardíaco) | Escasa | 1 |
| Risperidona/sulpirida | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT y <i>torsade de pointes</i> | Escasa | 1 |
| Escitalopram/pentosano polisulfato sodio | Grave | PD | Incremento del riesgo de hemorragia (escitalopram produce una alteración en la agregación plaquetaria mediada por serotonina) | Buena | 1 |
| Dexametasona/levofloxacino | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de rotura del tendón | Excelente | 1 |
| Fluconazol/levomepromazina | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT | Escasa | 1 |
| Levofloxacino/sertralina | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT | Escasa | 1 |
| Levomepromazina/sertralina | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT | Escasa | 1 |
| Amlodipino/tacrolimus | Grave | - | Amlodipino puede aumentar la concentración plasmática de tacrolimus | Escasa | 1 |
| Codeína/hidroxizina | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de íleo paralítico, incremento del riesgo de depresión respiratoria y del SNC | Escasa | 1 |
| Hidroxizina/tacrolimus | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT | Escasa | 1 |
| Hidroxizina/bromuro tiotropio | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de efectos secundarios anticolinérgicos | Escasa | 1 |
| Amitriptilina/linezolid | Contraindicada | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico (hipertermia, hiperreflexia, mioclonías, cambios en el estado mental) | Buena | 1 |
| Amikacina/furosemida | Grave | PK/PD | Incremento de las concentraciones plasmáticas y tisulares de amikacina y ototoxicidad aditiva y/o nefrotoxicidad | Escasa | 1 |
| Fentanilo/linezolid | Grave | - | Potenciación de los efectos de los opioides; mayor riesgo de síndrome serotoninérgico | Escasa | 1 |

| | | | | | |
|--|----------------|-------|--|-----------|---|
| Linezolid/metoclopramida | Grave | PD | Incremento del riesgo de crisis hipertensiva (liberación de catecolaminas por metoclopramida) | Escasa | 1 |
| Fluconazol/oxicodona | Grave | PD | Fluconazol puede inhibir el metabolismo de oxicodona (inh. CYP3A4): mayor exposición a oxicodona | Escasa | 1 |
| Oxicodona/pregabalina | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de depresión respiratoria | Escasa | 1 |
| Oxicodona/tramadol | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de depresión respiratoria y del SNC, incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico | Escasa | 1 |
| Pregabalina/tramadol | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de depresión respiratoria | Escasa | 1 |
| Bromazepam/pregabalina | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de depresión respiratoria | Escasa | 1 |
| Flurazepam/mirtazapina | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de somnolencia | Escasa | 1 |
| Cilostazol/omeprazol | Grave | PK | Omeprazol puede inhibir el metabolismo de cilostazol (inh. CYP2C19): incremento de la exposición a cilostazol | Escasa | 1 |
| Defibrotide/enoxaparina | Contraindicada | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de hemorragia | Escasa | 1 |
| Amitriptilina/clorpromazina | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT | Escasa | 1 |
| Diazepam/mirtazapina | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de somnolencia | Escasa | 1 |
| Fluconazol/solifenacina | Contraindicada | PK/PD | Fluconazol puede inhibir el metabolismo de solifenacina (inh. CYP3A4): incremento de las concentraciones plasmáticas de solifenacina; incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT | Escasa | 1 |
| Ciprofloxacino/fluconazol | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT | Escasa | 1 |
| Ciprofloxacino/hidrocortisona | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de rotura del tendón | Excelente | 1 |
| Ciprofloxacino/ondansetrón | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT | Escasa | 1 |
| Ciprofloxacino/fosfato sódico (rectal) | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT | Escasa | 1 |
| Ciprofloxacino/solifenacina | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT | Escasa | 1 |
| Clonazepam/gabapentina | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de depresión respiratoria | Escasa | 1 |
| Ondansetrón/solifenacina | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT | Escasa | 1 |
| Fosfato sódico (rectal)/solifenacina | Grave | PD | Efecto aditivo: incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT | Escasa | 1 |

CYP2C19: citocromo P450 2C19; CYP2C9: citocromo P450 2C9; CYP2D6: citocromo P450 2D6; CYP2E1: citocromo P450 2E1; CYP3A4: citocromo P450 3A4; Mec.: mecanismo de la interacción farmacológica; PD: farmacodinámico; PK/PD: farmacocinético y farmacodinámico; PK: farmacocinético; SNC: sistema nervioso central; “-”: desconocido.