



UNIVERSIDAD DE MURCIA

FACULTAD DE MEDICINA

Estudio Observacional Prospectivo sobre
Interacciones Medicamentosas en Pacientes
Onco-Hematológicos

**Dña. María de los Ángeles Fernández de Palencia Espinosa
2015**



UNIVERSIDAD DE MURCIA

FACULTAD DE MEDICINA

Estudio observacional prospectivo sobre
interacciones medicamentosas en pacientes onco-
hematológicos

Memoria presentada por María de los Ángeles Fernández de
Palencia Espinosa, para optar al grado de Doctora en Farmacia

2015



Don Alberto Espuny Miró, profesor asociado del Departamento de Farmacología de la Universidad de Murcia, AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada “ESTUDIO OBSERVACIONAL PROSPECTIVO SOBRE INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS EN PACIENTES ONCO-HEMATOLÓGICOS”, realizada por Doña María de los Ángeles Fernández de Palencia Espinosa, bajo mi inmediata dirección y supervisión, en el Departamento de Farmacología y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 4 de Diciembre de 2014

**Facultad de Veterinaria
Departamento de Farmacología**



Doña María del Santísimo Sacramento Díaz Carrasco, facultativo especialista de área del Servicio de Farmacia del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia, AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada “ESTUDIO OBSERVACIONAL PROSPECTIVO SOBRE INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS EN PACIENTES ONCO-HEMATOLÓGICOS”, realizada por Doña María de los Ángeles Fernández de Palencia Espinosa, bajo mi inmediata dirección y supervisión, en el Departamento de Farmacología y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 4 de Diciembre de 2014

**Facultad de Veterinaria
Departamento de Farmacología**

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría expresar, en estas pocas líneas, mi más profundo y sincero agradecimiento a mis Directores, la Dra. M^a Sacra Díaz Carrasco y el Dr. Alberto Espuny Miró, por el apoyo incondicional y la confianza que me han prestado de forma desinteresada. A ellos debo la orientación, el seguimiento y la supervisión continua de este trabajo de investigación, al que han dedicado mucho tiempo y esfuerzo aportando ideas y sugerencias, con gran paciencia y comprensión, a lo largo de estos últimos tres años.

También quiero agradecer a Guadalupe Ruíz Merino su ayuda en la revisión estadística del trabajo.

Muchas gracias por todo.

ÍNDICE

ABREVIATURAS.....	xv
I.-INTRODUCCIÓN	1
Justificación del estudio	4
Hipótesis.....	4
Objetivos.....	5
II.-REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	7
2.1. Definición de interacción farmacológica	9
2.2. Clasificación de las interacciones farmacológicas.....	10
2.2.1. Interacciones farmacéuticas.....	11
2.2.2. Interacciones farmacodinámicas.....	12
2.2.2.1. Interacciones aditivas, sinérgicas o de potenciación.....	13
2.2.2.2. Interacciones antagonistas u opuestas.....	16
2.2.3. Interacciones farmacocinéticas.....	17
2.2.3.1. Absorción.....	17
2.2.3.1.1. Cambios del pH gastrointestinal.....	18
2.2.3.1.2. Adsorción, formación de quelatos o complejos no absorbibles.....	19
2.2.3.1.3. Cambios en la motilidad gastrointestinal.....	19
2.2.3.1.4. Toxicidad y malabsorción gastrointestinal causada por fármacos	21
2.2.3.1.5. Inducción o inhibición de la unión a proteínas transportadoras	21
2.2.3.1.6. Consideraciones de los antineoplásicos orales.....	22
2.2.3.2. Distribución	23
2.2.3.2.1. Desplazamiento de la unión a proteínas plasmáticas	24
2.2.3.2.2. Inducción o inhibición de proteínas transportadoras de fármacos	24
2.2.3.2.3. Consideraciones de la formulación farmacéutica.....	25
2.2.3.3. Metabolismo	25
2.2.3.3.1. Sistema oxidativo microsómico hepático: sistema de monooxigenasas u oxidasas de función mixta.....	27
2.2.3.3.2. Metabolismo de primer paso (efecto de primer paso).....	31
2.2.3.3.3. Inducción enzimática.....	32
2.2.3.3.4. Inhibición enzimática	36
2.2.3.3.5. Factores genéticos implicados en el metabolismo de los fármacos	38
2.2.3.3.6. Predicción de las interacciones farmacológicas mediante el estudio de las isoenzimas del citocromo P450.....	39
2.2.3.3.7. Peculiaridades de los pacientes onco-hematológicos.....	40
2.2.3.3.8. Reacciones de conjugación: glucuronidación.....	41
2.2.3.4. Excreción.....	43

2.2.3.4.1. Excreción renal	43
2.2.3.4.1.1. Cambios en el pH urinario	44
2.2.3.4.1.2. Cambios en la excreción tubular renal activa	44
2.2.3.4.1.3. Cambios en el flujo sanguíneo renal	45
2.2.3.4.2. Excreción biliar y ciclo enterohepático.....	45
2.2.3.4.2.1. Transportadores de fármacos a nivel hepático.....	46
2.2.3.4.3. Excreción intestinal.....	46
2.3. Epidemiología de las interacciones farmacológicas.....	47
2.3.1. Epidemiología de las IF de forma general.....	47
2.3.2. Epidemiología de las IF en pacientes onco-hematológicos	52
2.3.3. Epidemiología de las IF en pacientes pediátricos.....	56
2.4. Probabilidad y relevancia clínica de las interacciones farmacológicas	57
2.4.1. Antecedentes.....	57
2.4.2. Concepto de probabilidad de interacción farmacológica	58
2.4.2.1. Algoritmo de Naranjo (Naranjo 1981)	58
2.4.2.2. Algoritmo de Horn (Horn 2007) o Escala de Probabilidades de Interacciones Farmacológicas (EPIF)	60
2.4.3. Relevancia clínica de la interacción farmacológica.....	64
2.4.3.1. Procedimiento para establecer la relevancia clínica de una interacción farmacológica (Amariles 2007).....	64
2.4.3.1.1. Interacción farmacológica de mecanismo farmacodinámico	64
2.4.3.1.2. Interacción farmacológica de mecanismo farmacocinético	64
2.4.3.2. Determinación de la relevancia clínica de una interacción farmacológica..	69
2.5. Principales bases de datos de Interacciones Farmacológicas.....	72
2.6. Actitud ante las interacciones farmacológicas	74
III.- MÉTODO.....	77
3.1. Diseño del estudio	79
3.2. Población del estudio.....	79
3.2.1. Criterios de inclusión.....	79
3.2.2. Criterios de exclusión.....	79
3.3. Periodo de estudio	79
3.4. Variables demográficas, clínicas y analíticas	79
3.5. Bases de datos de Interacciones Farmacológicas seleccionadas	82
3.6. Procedimiento para el registro de los fármacos prescritos.....	82
3.7. Procedimiento para el análisis de los tratamientos médicos recopilados.....	83
3.8. Definición de los niveles de severidad y evidencia.....	83

3.8.1. Base de datos Micromedex® (Micromedex healthcare series [online])	84
3.8.2. Base de datos Drug Interaction Facts® (Tatro 2012).....	84
3.9. Relevancia clínica de las interacciones farmacológicas.....	86
3.10. Determinación del tamaño de la muestra.....	87
3.11. Análisis descriptivo	87
3.12. Análisis epidemiológico de interacciones farmacológicas.....	88
3.13. Estadística inferencial. Análisis de los factores de riesgo	89
3.14. Comparación entre las dos bases de datos en la detección de interacciones farmacológicas	91
3.15. Descripción de las interacciones farmacológicas clínicamente relevantes más frecuentes y propuesta de alternativas	92
3.16. Aspectos éticos.....	92
IV.- RESULTADOS.....	93
4.1. Grupo de población adulta: Servicio de Oncología	96
4.1.1. Análisis descriptivo de las características de los pacientes	96
4.1.2. Análisis descriptivo de los tratamientos médicos	100
4.1.3. Análisis descriptivo de las interacciones farmacológicas detectadas por cada base de datos.....	101
4.1.3.1. Base de datos Micromedex	101
4.1.3.2. Base de datos Drug Interaction Facts.....	102
4.1.4. Análisis epidemiológico de las interacciones farmacológicas detectadas.....	105
4.1.5.-Análisis de los factores de riesgo asociados a la presencia de IF potenciales..	107
a) Variable dependiente categórica dicotómica: presencia/ausencia de IF.....	107
b) Variable dependiente numérica: nº de IF totales y clínicamente relevantes.	115
4.2. Grupo de población adulta: Servicio de Hematología	119
4.2.1. Análisis descriptivo de las características de los pacientes	119
4.2.2. Análisis descriptivo de los tratamientos médicos	123
4.2.3. Análisis descriptivo de las interacciones farmacológicas detectadas por cada base de datos.....	124
4.2.3.1. Base de datos Micromedex	124
4.2.3.2. Base de datos Drug Interaction Facts.....	124
4.2.4. Análisis epidemiológico de las interacciones farmacológicas detectadas.....	126
4.2.5. Análisis de los factores de riesgo asociados a la presencia de IF potenciales..	129
c) Variable dependiente categórica dicotómica: presencia/ausencia de IF.....	129
d) Variable dependiente numérica: nº de IF totales y clínicamente relevantes.	137
4.3. Grupo de población infantil.....	141

4.3.1. Análisis descriptivo de las características de los pacientes	141
4.3.2. Análisis descriptivo de los tratamientos médicos	144
4.3.3. Análisis descriptivo de las interacciones farmacológicas detectadas por cada base de datos.....	145
4.3.3.1. Base de datos Micromedex.....	145
4.3.3.2. Base de datos Drug Interaction Facts.....	146
4.3.4. Análisis epidemiológico de las interacciones farmacológicas detectadas.....	149
4.3.5.-Análisis de los factores de riesgo asociados a la presencia de IF potenciales..	151
e) Variable dependiente categórica dicotómica: presencia/ausencia de IF.....	151
f) Variable dependiente numérica: nº de IF totales y clínicamente relevantes.	158
4.4. Comparación global entre las dos bases de datos.....	163
4.5. Notificación de reacciones adversas a medicamentos.....	182
4.5.1. Aplasia medular inducida por trimetoprim-sulfametoxazol	182
4.5.2. Agranulocitosis secundaria a ibuprofeno	182
4.5.3. Síndrome coronario agudo tipo angina inestable durante la infusión de 5-fluorouracilo.....	182
4.5.4. Fibrilación auricular con respuesta ventricular rápida	183
V.- DISCUSIÓN	185
5.1. Población y escenario clínico del estudio	187
5.2. Relación entre fármacos prescritos y la presencia de IF.....	189
5.3. Prevalencia y densidad de incidencia de tratamientos con IF potenciales totales y clínicamente relevantes	192
5.4. Factores de riesgo relacionados con la presencia de IF y su número.....	196
5.4.1. En función de la base de datos.....	196
5.4.1.1. Base de datos Micromedex.....	196
5.4.1.2. Base de datos Drug Interaction Facts.....	199
5.4.2. En función del Servicio	201
5.4.2.1. Oncología.....	201
5.4.2.2. Hematología.....	203
5.4.2.3. Onco-hematología pediátrica.	204
5.4.3. Probabilidad de presentar una interacción farmacológica y curvas COR (Característica Operativa del Receptor).....	205
5.4.4. Ecuaciones obtenidas por regresión lineal.....	206
5.5. Comparación global entre las bases de datos Micromedex y Drug Interaction Facts	206
5.5.1. IF que aparecen en Micromedex y no en Drug Interaction Facts.....	207

5.5.2. IF que aparecen en Drug Interaction Facts y no en Micromedex.....	208
5.5.3 IF detectadas por ambas bases de datos	209
5.5.4. Comparación global y concordancia entre las bases de datos	209
5.6. Descripción de las interacciones farmacológicas clínicamente relevantes más frecuentes y propuesta de alternativas	212
5.6.1. Opiáceos - benzodiacepinas.....	212
5.6.2. Opiáceos – otros fármacos que actúan sobre el SNC.....	213
5.6.3. Metoclopramida - haloperidol o clorpromazina	214
5.6.4. Butilescopolamina-haloperidol o clorpromazina	216
5.6.5. Interacciones más frecuentes de los ISRS.....	216
5.6.5.1. Opiáceos - ISRS	216
5.6.5.2. Metoclopramida – ISRS	217
5.6.5.3. Omeprazol – ISRS.....	218
5.6.5.4. Enoxaparina – ISRS	219
5.6.5.5. Amitriptilina – ISRS	219
5.6.6. Combinaciones que prolongan el intervalo QT	220
5.6.6.1. Antifúngicos azólicos – ondansetron.....	220
5.6.6.2. Antifúngicos azólicos-haloperidol	221
5.6.6.3. Otras combinaciones que prolongan el intervalo QT	221
5.6.7. Otras IF relevantes con antifúngicos azólicos.....	222
5.6.7.1. Antifúngicos azólicos - omeprazol.....	222
5.6.7.2. Antifúngicos azólicos – atorvastatina	223
5.6.7.3 Antifúngicos azólicos – nifedipino.....	223
5.6.7.4. Antifúngicos azólicos – corticosteroides.....	224
5.6.8. Interacciones relevantes de la ciclosporina A.....	224
5.6.8.1. Ciclosporina – antifúngicos azólicos.....	225
5.6.8.2. Ciclosporina – atorvastatina	225
5.6.8.3. Ciclosporina – corticoides	226
5.6.8.4. Ciclosporina – omeprazol.....	226
5.6.8.5. Ciclosporina – micofenolato de mofetilo (MMF)	227
5.6.8.6. Ciclosporina – furosemida o torasemida	227
5.6.8.7. Ciclosporina – morfina	228
5.6.8.8. Ciclosporina – metoclopramida.....	229
5.6.9. Interacciones relevantes con otros inmunosupresores	229
5.6.9.1. MMF-omeprazol.....	229

5.6.9.2. MMF-tacrolimus.....	230
5.6.9.3. Tacrolimus- otros fármacos que alteran su concentración sanguínea.....	231
5.6.9.3.1. Por aumento:.....	231
5.6.9.3.1.1. Levofloxacino y omeprazol.....	231
5.6.9.3.1.2. Nifedipino	231
5.6.9.3.1.3. Metoclopramida	232
5.6.9.3.2. Por disminución:	232
5.6.9.3.2.1. Prednisona.....	232
5.6.10. Omeprazol – clopidogrel	233
5.6.11. Interacciones relevantes más frecuentes con fármacos antineoplásicos	234
5.6.11.1. Mercaptopurina – metotrexato	234
5.6.11.2. Ciclofosfamida - ondansetron.....	234
5.6.11.3. Cisplatino-furosemida.....	235
5.6.11.4. Cisplatino-ondansetron.....	235
5.6.11.5. 5-fluorouracilo – folinato cálcico.....	236
5.6.12. Otras interacciones relevantes frecuentes en Pediatría.....	236
5.6.12.1. Amikacina – furosemida o torasemida.....	236
5.6.12.2. Riesgo de hiperpotasemia: KCl – espironolactona o captoprilo.....	236
5.7. Limitaciones.....	237
VI.- CONCLUSIONES	239
VII.- RESUMEN	245
VIII.- BIBLIOGRAFÍA.....	253
IX.- ANEXOS.....	279
Anexo 1. Fármacos prescritos en el grupo de población adulta: Servicio de Oncología	281
Anexo 2. Interacciones farmacológicas detectadas en el grupo de población adulta: Servicio de Oncología.	288
Anexo 2.1. Interacciones farmacológicas detectadas por la base de datos Micromedex.	288
Anexo 2.2. Interacciones farmacológicas detectadas por la base de datos Drug Interaction Facts.....	297
Anexo 3. Fármacos prescritos en el grupo de población adulta: Servicio de Hematología	303
Anexo 4. Interacciones farmacológicas detectadas en el grupo de población adulta: Servicio de Hematología.	309
Anexo 4.1. Interacciones farmacológicas detectadas por la base de datos Micromedex.	309

Anexo 4.2. Interacciones farmacológicas detectadas por la base de datos Drug Interaction Facts.....	316
Anexo 5. Fármacos prescritos en el grupo de población infantil.....	321
Anexo 6. Interacciones farmacológicas detectadas en el grupo de población infantil..	324
Anexo 6.1. Interacciones farmacológicas detectadas por la base de datos Micromedex.	324
Anexo 6.2. Interacciones farmacológicas detectadas por la base de datos Drug Interaction Facts.....	327

Índice de tablas

Tabla 1. Clasificación de las reacciones metabólicas.	27
Tabla 2. Ejemplos de agonistas y agonistas inversos de los receptores PXR y CAR.	35
Tabla 3. Algoritmo de Naranjo.	59
Tabla 4. Algoritmo de Horn.	61
Tabla 5. Escala ECOG	81
Tabla 6. Valores analíticos, rango de normalidad	81
Tabla 7. Grados de significación por la base de datos Drug Interaction Facts®	86
Tabla 8. Pruebas estadísticas utilizadas	91
Tabla 9: Características de los pacientes adultos del Servicio de Oncología	96
Tabla 10. Comorbilidades de los pacientes oncológicos adultos	98
Tabla 11. Parámetros analíticos de los pacientes oncológicos adultos.....	99
Tabla 12. Características del ingreso y de los tipos de tratamiento antineoplásico en pacientes oncológicos adultos.....	99
Tabla 13. Diagnósticos al ingreso en pacientes oncológicos adultos	100
Tabla 14. Fármacos más frecuentes es pacientes oncológicos adultos	101
Tabla 15. Interacciones farmacológicas más frecuentes detectadas por la base de datos Micromedex® en pacientes oncológicos adultos	103
Tabla 16. Interacciones farmacológicas más frecuentes detectadas por la base de datos Drug Interaction Facts® en pacientes oncológicos adultos.....	104
Tabla 17. Densidad de incidencia de las interacciones farmacológicas totales y clínicamente relevantes en pacientes oncológicos adultos.....	106
Tabla 18. Resultados del análisis univariante de la variable dependiente categórica dicotómica Presencia/ausencia de IF en pacientes oncológicos adultos con relación a las variables independientes categóricas.....	108
Tabla 19. Resultados del análisis univariante de la variable dependiente categórica dicotómica Presencia/ausencia de IF en pacientes oncológicos adultos con relación a las variables independientes numéricas.....	110
Tabla 20. Resultados del análisis multivariante de la variable dependiente categórica dicotómica Presencia/ausencia de IF en pacientes oncológicos adultos	111
Tabla 21. Resultados del análisis univariante de la variable dependiente numérica Número de IF en pacientes oncológicos adultos con relación a las variables independientes categóricas.....	116
Tabla 22. Resultados del análisis univariante de la variable dependiente numérica Número de IF en pacientes oncológicos adultos con relación a las variables independientes numéricas.....	117

Tabla 23: Características de los pacientes adultos del Servicio de Hematología	119
Tabla 24: Comorbilidades de los pacientes hematológicos adultos	121
Tabla 25. Parámetros analíticos de los pacientes hematológicos adultos	121
Tabla 26. Características del ingreso y de los tipos de tratamiento antineoplásico en pacientes hematológicos adultos	122
Tabla 27. Diagnósticos al ingreso en pacientes hematológicos adultos.....	122
Tabla 28. Fármacos más frecuentes es pacientes hematológicos adultos	123
Tabla 29. Interacciones farmacológicas más frecuentes detectadas por la base de datos Micromedex® en pacientes hematológicos adultos.....	125
Tabla 30. Interacciones farmacológicas más frecuentes detectadas por la base de datos Drug Interaction Facts® en pacientes hematológicos adultos	127
Tabla 31. Densidad de incidencia de las interacciones farmacológicas totales y clínicamente relevantes en pacientes hematológicos adultos	129
Tabla 32. Resultados del análisis univariante de la variable dependiente categórica dicotómica Presencia/ausencia de IF en pacientes hematológicos adultos con relación a las variables independientes categóricas.....	131
Tabla 33. Resultados del análisis univariante de la variable dependiente categórica dicotómica Presencia/ausencia de IF en pacientes hematológicos adultos con relación a las variables independientes numéricas.....	132
Tabla 34. Resultados del análisis multivariante de la variable dependiente categórica dicotómica Presencia/ausencia de IF en pacientes hematológicos adultos.....	134
Tabla 35. Resultados del análisis univariante de la variable dependiente numérica Número de IF en pacientes hematológicos adultos con relación a las variables independientes categóricas.....	138
Tabla 36. Resultados del análisis univariante de la variable dependiente numérica Número de IF en pacientes hematológicos adultos con relación a las variables independientes numéricas.....	139
Tabla 37: Características de los pacientes pediátricos onco-hematológicos.....	141
Tabla 38. Comorbilidades de los pacientes pediátricos onco-hematológicos	142
Tabla 39. Parámetros analíticos de los pacientes pediátricos onco-hematológicos.....	143
Tabla 40. Características del ingreso y de los tipos de tratamiento antineoplásico en pacientes pediátricos onco-hematológicos.....	143
Tabla 41. Diagnósticos al ingreso en pacientes pediátricos onco-hematológicos	144
Tabla 42. Fármacos más frecuentes es pacientes pediátricos onco-hematológicos.....	145
Tabla 43. Interacciones farmacológicas más frecuentes detectadas por la base de datos Micromedex® en pacientes pediátricos onco-hematológicos	147

Tabla 44. Interacciones farmacológicas más frecuentes detectadas por la base de datos Drug Interaction Facts® en pacientes pediátricos onco-hematológicos.....	148
Tabla 45. Densidad de incidencia de las interacciones farmacológicas totales y clínicamente relevantes en pacientes pediátricos onco-hematológicos.....	150
Tabla 46. Resultados del análisis univariante de la variable dependiente categórica dicotómica Presencia/ausencia de IF en pacientes pediátricos onco-hematológicos con relación a las variables independientes categóricas.....	152
Tabla 47. Resultados del análisis univariante de la variable dependiente categórica dicotómica Presencia/ausencia de IF en pacientes pediátricos onco-hematológicos con relación a las variables independientes numéricas.....	154
Tabla 48. Resultados del análisis multivariante de la variable dependiente categórica dicotómica Presencia/ausencia de IF en pacientes pediátricos onco-hematológicos.....	155
Tabla 49. Resultados del análisis univariante de la variable dependiente numérica Número de IF en pacientes pediátricos onco-hematológicos con relación a las variables independientes categóricas.....	160
Tabla 50. Resultados del análisis univariante de la variable dependiente numérica Número de IF en pacientes pediátricos onco-hematológicos con relación a las variables independientes numéricas.....	161
Tabla 51. IF potenciales detectadas por la base de datos Micromedex (no aparecen en la base de datos Drug Interaction Facts).....	168
Tabla 52. IF potenciales detectadas por la base de datos Drug Interaction Facts (no aparecen en la base de datos Micromedex).....	171
Tabla 53. IF potenciales detectadas por ambas bases de datos (Micromedex y Drug Interaction Facts).....	175
Tabla 54. Tabla de contingencia: Presencia de IF por la base de datos Micromedex * Presencia de IF por la base de datos DIF.....	176
Tabla 55. Tabla de contingencia: Presencia de IF clínicamente relevantes por la base de datos Micromedex * Presencia de IF clínicamente relevantes por la base de datos DIF...	176
Tabla 56. Grados de severidad otorgados por ambas bases de datos para las IF comunes.....	177

Índice de figuras

Figura 1. Esquema del mecanismo de acción del citocromo P-450	29
Figura 2. Inducción enzimática	32
Figura 3. Inhibición enzimática.....	37
Figura 4. Algoritmo propuesto para establecer y valorar la relevancia clínica de las interacciones farmacocinéticas.....	72
Figura 5. Número de tratamientos por diagnóstico de base en pacientes oncológicos adultos.....	97
Figura 6: Número de tratamientos por diagnóstico de base en pacientes hematológicos adultos.....	120
Figura 7. Número de tratamientos por diagnóstico de base en pacientes pediátricos onco-hematológicos	142
Figura 8. Comparación gráfica de los grados de severidad otorgados por ambas bases de datos para las IF comunes.....	178
Figura 9. Grados de severidad otorgados por ambas bases de datos para las IF comunes en pacientes oncológicos adultos.....	179
Figura 10. Grados de severidad otorgados por ambas bases de datos para las IF comunes en pacientes hematológicos adultos	180
Figura 11. Grados de severidad otorgados por ambas bases de datos para las IF comunes en pacientes pediátricos onco-hematológicos.....	181

ABREVIATURAS

AAS: ácido acetilsalicílico.
AHR: aryl hydrocarbon receptor.
AINE: antiinflamatorio no esteroideo.
Anti-5-HT₃: antagonista del receptor 3 de la serotonina.
Anti-H₂: antagonistas de los receptores H₂ de la histamina.
ARN_m: ARN mensajero.
ATC: anatómica-terapéutica-química.
AUC: área bajo la curva.
BCRP: breakpoint cluster region protein.
BZP: benzodicepinas.
CAR: constitutively active receptor.
Cl: aclaramiento sistémico.
C_{máx}: concentración máxima.
C_{mín}: concentración mínima.
CME: concentración mínima eficaz.
CMT: concentración mínima tóxica.
COR: Característica Operativa del Receptor.
C_p: concentración plasmática.
C_s: concentración sanguínea.
CsA: ciclosporina A
C_{ss}: concentración plasmática media en estado estacionario.
CYP: citocromo.
D: dosis.
DI: densidad de incidencia.
DIF: Drug Interaction Facts.
DNA: del inglés desoxirribonucleotic acid.
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group.
EPIF: escala de probabilidades de interacciones farmacológicas.
F: biodisponibilidad.
FO: fármaco objeto.
FP: fármaco precipitante.
GI: gastrointestinal.
GOT/AST: transaminasa glutámico-oxalacética o aspartato-aminotransaminasa.

GPT/ALT: transaminasa glutámico-pirúvica o alanina-aminotransaminasa.

gp-P: glucoproteína P.

GR: glucocorticoid receptor.

HBPM: heparinas de bajo peso molecular.

IBP: inhibidores de la bomba de protones.

IC95%: intervalo de confianza del 95%.

IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

IF: interacción farmacológica.

IMAO: inhibidores de la monoaminoxidasa.

ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

LLA: leucemia linfoblástica aguda.

MMF: micofenolato de mofetilo.

MMX: Micromedex.

MPA: ácido micofenólico.

MRP: multi resistant protein.

OR: odds ratio.

pK_a: grado de ionización.

pK_s: solubilidad.

PPAR- α : peroxisome proliferator activated receptor.

PXR: pregnane X receptor.

QMT + RDT: quimioterapia + radioterapia.

RAM: reacción adversa a los medicamentos.

RDT: radioterapia.

SG5%: solución de glucosa al 5%.

SNC: sistema nervioso central.

τ : intervalo posológico.

t_{1/2}: semivida de eliminación.

TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos.

UGT: UDP-glucuronosiltransferasa.

UPP: unión a proteínas plasmáticas.

v/v: volumen/volumen.

V_d: volumen de distribución.

I.-INTRODUCCIÓN

La administración de fármacos de forma simultánea es una situación frecuente en la práctica clínica dado que las propias enfermedades a menudo requieren la utilización de varios fármacos de forma concomitante para conseguir un tratamiento óptimo o porque los pacientes sufren diversas afecciones. Esta situación aumenta el riesgo de aparición de efectos adversos o que éstos surjan como consecuencia de alguna interacción farmacológica. Las interacciones pueden, a su vez, causar disminución o aumento de actividad, comprometiendo o incrementando la efectividad del tratamiento. En este escenario terapéutico se presenta el problema de saber si, para un paciente determinado, una combinación específica de fármacos tiene la posibilidad de presentar algún tipo de interacción y, si la hay, cómo aprovecharla en beneficio del paciente para obtener una mayor eficacia del tratamiento, o cómo intentar evitarla o controlarla si los efectos derivados de la interacción son adversos.

Las interacciones farmacológicas se observan con frecuencia en la actualidad ya que el número de fármacos disponibles y la expectativa de vida de la población general son cada vez mayores; sin embargo la incidencia es desconocida en la mayoría de los ámbitos asistenciales. Los pacientes onco-hematológicos, y en particular aquéllos con enfermedad activa, son especialmente susceptibles a presentar interacciones farmacológicas. Los factores que los predisponen a ello son:

- Son pacientes polimedcados: importante número de fármacos implicados en el tratamiento de esta patología, como los propios antineoplásicos, tratamiento de soporte (antieméticos, corticoides, analgésicos, factores de estimulación de colonias hematopoyéticas, antibióticos, antifúngicos, antivirales, antiepilépticos, etc.) y tratamiento de otras comorbilidades.
- El empleo frecuente de terapias alternativas o complementarias sin control ni conocimiento del médico responsable.
- Se utilizan medicamentos de estrecho margen terapéutico, que hace que pequeños cambios farmacocinéticos puedan tener consecuencias clínicas significativas.

- Tanto la incidencia del cáncer como de las distintas comorbilidades aumentan con la edad, de forma que los pacientes frecuentemente presentan otras patologías concomitantes, con el consiguiente aumento del consumo de medicamentos.
- El deterioro orgánico, que acompaña tanto a la patología de base en sí misma como al proceso de envejecimiento, repercute en los procesos de metabolización y excreción renal de los fármacos.

Muchos de los efectos derivados de las interacciones medicamentosas en onco-hematología no se reconocen como tales ya que se encuentran enmascaradas por algunos síntomas de la propia patología o bien se asumen por confusión con la toxicidad inherente al tratamiento. Aunque hay que asumir que algunas de estas interacciones no siempre son evitables, deben tenerse siempre presentes a la hora de pautar el tratamiento y valorar al paciente.

Justificación del estudio

El conocimiento y el manejo adecuado de las interacciones medicamentosas mejoran la calidad, seguridad y eficiencia de los tratamientos suministrados a los pacientes. Existen pocos estudios y con metodologías dispares en este campo, por lo que la incidencia de interacciones, su gravedad y las estrategias de reducción de riesgos están poco definidas. Además, el perfil de interacciones puede variar en diversos ámbitos, en función de las prácticas habituales de prescripción. Conocer el perfil de interacciones en los pacientes de nuestro entorno, puede facilitar programas de actuación para minimizarlas.

Hipótesis

Se producen múltiples interacciones entre los fármacos utilizados en los pacientes onco-hematológicos cuya prevalencia, incidencia y gravedad es desconocida y que en parte pueden ser evitables.

Objetivos

1. Determinar la prevalencia de tratamientos con interacciones farmacológicas potenciales en pacientes onco-hematológicos ingresados, distinguiendo tres grupos poblacionales (población pediátrica, población adulta hematológica y población adulta oncológica) y usando dos bases de datos, Micromedex y Drug Interaction Facts.
2. Determinar la densidad de incidencia de interacciones farmacológicas potenciales en tratamientos de pacientes en las mismas poblaciones.
3. Describir las características de los pacientes, de los tratamientos y de las interacciones farmacológicas potenciales detectadas.
4. Determinar los factores de riesgo asociados a la presencia de interacciones totales y clínicamente relevantes para los 3 grupos poblacionales y las dos bases de datos.
5. Comparar el nivel de concordancia de dos bases de datos (Micromedex y Drug Interaction Facts) en cuanto a la detección de interacciones potenciales y su nivel de severidad.
6. Describir las interacciones con relevancia clínica más frecuentes y proponer alternativas farmacológicas o estrategias de reducción de riesgo.

II.-REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

2.1. Definición de interacción farmacológica

Se denomina interacción farmacológica (IF) a la acción que un fármaco ejerce sobre otro, de modo que éste experimente un cambio cuantitativo o cualitativo en sus efectos. De esta forma, la respuesta farmacológica obtenida resulta diferente del efecto anticipado conocido de los dos fármacos por separado. En todas las IF hay por lo menos un fármaco objeto, cuya acción es modificada por la de otro, el fármaco precipitante, y en algunas ocasiones ambos fármacos pueden ser precipitantes y objetos a la vez (De Cos 2008). Además de la interacción entre fármacos, también se puede producir una interacción entre un fármaco y una terapia alternativa (incluyendo la fitoterapia), un fármaco y un alimento, entre un fármaco y el alcohol, entre un fármaco y un agente ambiental (por ejemplo, el tabaco) o entre un fármaco y las condiciones fisiológicas o patológicas propias del paciente (interacciones entre fármaco y paciente) (Amariles 2002; Stockley 2009). Desde este punto trataremos principalmente las interacciones fármaco-fármaco.

En la terapia farmacológica utilizada en la clínica actual, no es inusual encontrar asociaciones de fármacos que potencian sus efectos para obtener un beneficio terapéutico, evitando o minimizando los efectos adversos. Son IF beneficiosas. Como ejemplos de esta situación se puede citar la combinación de diuréticos e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) en el tratamiento de la hipertensión arterial (Romero 1995); corticosteroides y beta-adrenérgicos inhalados, en el control del asma (Cates 2013); ritonavir y otros inhibidores de la proteasa para obtener concentraciones terapéuticas de los antirretrovirales. En estos casos, la incidencia de IF se acerca al 100 % de los casos (Malan 2008).

Sin embargo, las IF más preocupantes, porque pueden complicar la evolución clínica del paciente, son aquéllas cuya consecuencia no resulta beneficiosa sino perjudicial, bien porque originan toxicidad, bien porque conducen al fracaso terapéutico.

Serían ejemplos de toxicidad el riesgo aumentado de lesiones musculares graves cuando un paciente tratado con estatinas inicia tratamiento con antimicóticos azólicos (Kahri 2005; Hazin 2008), o pacientes en tratamiento con

antidepresivos inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) que presentan una crisis hipertensiva aguda y potencialmente mortal al consumir alimentos con alto contenido en tiramina, como el queso. Como ejemplos de ineficacia terapéutica podríamos referir que los pacientes en tratamiento con warfarina que toman rifampicina necesitan tomar dosis mayores del primer fármaco para controlar adecuadamente la coagulación (Lee 2001), mientras que aquéllos tratados con tetraciclinas o quinolonas no deben tomar antiácidos ni productos lácteos (o bien separar su ingestión) porque pueden reducir o incluso anular los efectos de los antibióticos si ambos fármacos coexisten en el intestino (Deppermann 1989; Lomaestro 1991).

En ocasiones, el término *interacción farmacológica* se aplica a reacciones fisicoquímicas que se producen cuando dos fármacos se mezclan, por ejemplo, en un fluido para infusión intravenosa, ocasionando su precipitación o inactivación (como ejemplo se podría citar la inactivación fisicoquímica *in vitro* de los aminoglucósidos al mezclarlos con ciertas penicilinas [Henderson 1981]); o para referirse a incompatibilidades con los excipientes o el envase de la formulación. En estos casos, el término *incompatibilidad farmacéutica* está más arraigado y resulta menos ambiguo (Stockley 2009).

Otras variables que pueden influir en la aparición y consecuencias de la IF son la edad, el sexo, las características morfo métricas y los aspectos fisiopatológicos de los pacientes (Tam-McDevitt 2008; Galindo-Ocaña 2010), sin olvidar los polimorfismos genéticos, que gracias a los avances de la investigación en este área van adquiriendo una importancia cada vez mayor (PharmGKB®).

2.2. Clasificación de las interacciones farmacológicas

Es posible clasificar a este tipo de interacciones en tres formas, en función de su mecanismo: farmacéuticas, farmacodinámicas y farmacocinéticas. En ocasiones puede ocurrir que en una misma interacción confluyan mecanismos farmacodinámicos y farmacocinéticos.

2.2.1. Interacciones farmacéuticas

Las interacciones farmacéuticas resultan de una incompatibilidad física o química entre dos o más compuestos. La incompatibilidad física origina un cambio en la turbidez, coloración o provoca la precipitación al mezclar los componentes; la incompatibilidad química, pérdida de actividad por degradación o inactivación. Como ejemplos podríamos citar la adición de mesna a una solución de cisplatino ya que se constituye un aducto entre el cisplatino y el grupo tiol del mesna que conduce a la inactivación del compuesto de platino; sin embargo, se está investigando otro compuesto sulfurado que reduce la toxicidad de los derivados del platino sin que éste disminuya su eficacia antineoplásica (Boven 2002; Verschraagen 2003; Hausheer 2011); o la rápida degradación de mitomicina en una solución de glucosa al 5% (SG5%) (pH 4-5) (Beijnen 1986), o la precipitación de taxanos, epipodofilotoxinas y fluorouracilo en algunos fluidos para infusión (Beijnen 2004).

En ocasiones, este tipo de interacciones no se han detectado en el desarrollo clínico inicial, tal y como ocurrió con la aldesleukina. Cuando en los ensayos iniciales se administraba una inyección rápida de este fármaco no se observó inestabilidad química ni pérdida en la actividad del fármaco, pero en el escenario clínico posterior, en el que el fármaco se administraba lentamente en infusiones prolongadas, se observó que los pacientes no manifestaban ningún efecto adverso ni tampoco respuesta terapéutica. Tras realizar los estudios pertinentes, se comprobó que era necesario diluir la aldesleukina en SG5% con 0,1% de albúmina para evitar su adsorción al sistema de infusión con la consiguiente pérdida de actividad (Vlasveld 1993).

En otros casos la formulación empleada modifica las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas del citostático (Ten Tije 2003). Así, la doxorubicina pegilada encapsulada en liposomas presenta menor incidencia de cardiotoxicidad (Safra 2003) y además modifica el perfil farmacocinético con respecto a la preparación convencional: el área bajo la curva (AUC) total plasmática es unas 300 veces superior, el aclaramiento unas 250 veces menor y el volumen de distribución (V_d) unas 60 veces menor. Así, el perfil de toxicidad

cambia de cardiotoxicidad y mielosupresión de la doxorubicina libre hacia eritrodisestesia palmo-plantar con la doxorubicina liposomal pegilada (Gabison 2003). Por el contrario, la incorporación del cisplatino a los liposomas parece que impide que el fármaco alcance eficazmente el lugar de acción, imposibilitando que establezca los aductos DNA-platino. El aclaramiento del cisplatino pegilado liposomal (medido como platino total en plasma) es unas 100 veces inferior al del cisplatino tradicional y se ha observado que el número de aductos DNA-platino en los leucocitos y en las células tumorales es entre 10 y 100 veces menor que cuando el cisplatino se administra en forma no liposomal. Estos datos hicieron que no progresara el desarrollo clínico de esta preparación (Kim 2001; Meerum 2002).

Una de las interacciones farmacéuticas relacionadas con el vehículo más conocidas es la que se produce entre el paclitaxel y el excipiente empleado para solubilizarlo, el Cremophor-EL[®] o aceite de castor polioxietilado/etanol (mezcla al 50/50 v/v). Este excipiente se considera responsable de algunos de los efectos adversos relacionados con la administración de la preparación, como son las reacciones de hipersensibilidad. Además, según la cantidad en que se encuentre, condiciona el porcentaje de paclitaxel libre, ya que el excipiente forma micelas secuestrando al paclitaxel en la sangre impidiendo que se distribuya a los tejidos. Este mecanismo podría ser la explicación de que el paclitaxel haya mostrado una cinética no lineal en algunos estudios (Sparreboom 1996; Vaishampayan 1999). El Cremophor-EL[®] además es un inhibidor de la glucoproteína-P (gp-P).

Con todo esto se pone de manifiesto que no siempre los vehículos empleados en las preparaciones farmacéuticas son inertes y que, por tanto, según la cantidad en la que estén presentes, pueden alterar la farmacocinética y/o farmacodinamia del fármaco en cuestión.

2.2.2. Interacciones farmacodinámicas

Las interacciones farmacodinámicas son aquellas debidas a la influencia que tiene un compuesto sobre el efecto de otro en los receptores u órganos efectores en los que actúa, o en los procesos moleculares subsiguientes. Las interacciones

farmacodinámicas ocurren cuando dos sustancias tienen mecanismos de acción similares y, como consecuencia, aparecen fenómenos *de adición* o *de sinergia*, con aumento del efecto terapéutico o disminución del efecto tóxico, o fenómenos *de antagonismo*, que disminuyen o contrarrestan el efecto terapéutico. La modificación del efecto causado por la sustancia (endógena o exógena) o situación (fisiológica o patológica) que genera la interacción aparece sin que produzca cambios en las concentraciones plasmáticas del fármaco (De Cos 2008).

Las interacciones farmacodinámicas son relativamente previsibles ya que en ellas tiene menos influencia la variabilidad biológica. Suelen ser comunes a los componentes de un mismo grupo terapéutico, a los que tienen una estructura química parecida, o un perfil terapéutico o de toxicidad similar.

2.2.2.1. Interacciones aditivas, sinérgicas o de potenciación

Las asociaciones terapéuticas se basan fundamentalmente en la sinergia y potenciación de efectos terapéuticos pero, en numerosas ocasiones, se produce la adición en los efectos adversos, potenciando la toxicidad y poniendo en peligro al paciente. Como ejemplo de efecto aditivo beneficioso se podría mencionar la combinación de antihipertensivos con fármacos hipotensores, resultando un aumento de los efectos antihipertensivos (Romero 1995). En el lado opuesto tendríamos la ingesta moderada de alcohol, depresor del sistema nervioso central (SNC), junto con dosis terapéuticas normales de algunos fármacos, sobre todo los que actúan a nivel del SNC, como ansiolíticos o hipnóticos, lo que puede causar una somnolencia excesiva (Guthrie 1986).

En lo que se refiere al efecto aditivo de los efectos adversos, por la gravedad que pueden causar y por ocurrir con medicamentos que se utilizan frecuentemente, cabe destacarlos siguientes casos:

- Síndrome neuroléptico maligno, que aparece cuando se utilizan dosis elevadas de neurolépticos potentes o cuando se combinan varios antipsicóticos entre sí o con inhibidores de su metabolismo enzimático. También se ha observado la aparición de este síndrome en pacientes que

suspenden tratamiento con levodopa o agonistas dopaminérgicos, así como en cambios de dosis o de fármaco antiparkinsoniano (Velamoor 1998; Wu 2011).

- Síndrome serotoninérgico, que puede aparecer como resultado de la sobredosificación de fármacos que aumenten el tono serotoninérgico o por la interacción de éstos con fármacos con acciones parecidas o que incrementen sus concentraciones plasmáticas. Como ejemplo se puede citar la combinación de tramadol con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o antidepresivos tricíclicos (Kitson 2005; Laugesen 2005).
- La prolongación del segmento QT que puede evolucionar y dar un cuadro de arritmia ventricular grave (torsades de pointes), puede estar causada por varios fármacos, especialmente los antiarrítmicos de los grupos IA y III. Múltiples fármacos antineoplásicos pueden aumentar este efecto, por ejemplo, sunitinib, lapatinib o dasatinib (Carcelero 2013).

Clásicamente, el término *sinergia* se utiliza para designar aquella situación en la que ambos fármacos son activos y la respuesta producida es mayor a la que se podría predecir por la acción combinada de ambos; el término *potenciación* indica que la acción farmacológica es debida a uno sólo de los fármacos pero la respuesta es mayor a lo esperado debido a la presencia del otro fármaco; y el término *adición* se emplea cuando ambos fármacos son activos y la respuesta obtenida es igual a la que se podría predecir por la acción conjunta de ambos. Es habitual recurrir al uso de términos como *aditivo*, *suma*, *sinergia* o *potenciación* para describir lo que sucede si dos o más fármacos se comportan de este modo. Estos términos responden a definiciones farmacológicas precisas, pero a menudo se utilizan un tanto indiscriminadamente como sinónimos, ya que en la práctica resulta a menudo muy difícil conocer el grado de aumento de la actividad, es decir, si los efectos son mayores o menores que la suma de los efectos por separado (Stockley 2009).

En cuanto a los agentes antineoplásicos, en la práctica clínica rutinaria es frecuente el empleo de protocolos de quimioterapia diseñados en parte por la ventaja terapéutica derivada de una interacción farmacodinámica entre dos o más

agentes antineoplásicos. Como ejemplos se pueden citar la citotoxicidad sinérgica entre distintos agentes antineoplásicos, como cisplatino y gemcitabina; y la combinación de folinato cálcico con fluorouracilo para aumentar la actividad antitumoral de éste (Beijnen 2004). Un ejemplo distinto es la reducción en la gravedad de la trombocitopenia al utilizar conjuntamente paclitaxel y carboplatino, respecto al uso de carboplatino en monoterapia o en otras combinaciones (Schmitt 2010).

Por otro lado, el mayor entendimiento de los mecanismos patogénicos y oncogénicos implicados en algunos tipos de cáncer, ha permitido el desarrollo de nuevas estrategias efectivas para el tratamiento de esta enfermedad. El uso de fármacos para corregir defectos genéticos específicos responsables del comportamiento biológico de las células cancerígenas ha sido ya aplicado con éxito en la práctica clínica. Estos fármacos incluyen agentes que interfieren con la proliferación y señalización celular, angiogénesis y neovascularización e integridad del DNA. Lo que se pretende es neutralizar las proteínas que son sobreexpresadas en los tumores interfiriendo así con los procesos de señalización y promoviendo y potenciando la regresión del cáncer, es decir, aumentando la sensibilidad a la quimioterapia principalmente. La utilización de esquemas que contienen estos fármacos junto con los agentes citotóxicos convencionales es una estrategia a considerar para aumentar la efectividad y seguridad de los tratamientos en el paciente con cáncer. No obstante, muchos de estos fármacos están todavía en fases tempranas de investigación clínica, tanto en monoterapia como en terapia combinada. Asimismo, se requiere un diseño apropiado de los ensayos clínicos para establecer no solo las dosis e intervalos óptimos, sino también la secuencia adecuada de administración de estos fármacos cuando se asocian a terapias convencionales (Liu 2008).

Como ejemplo del beneficio terapéutico de estas combinaciones podemos citar la asociación de cetuximab, un anticuerpo monoclonal inhibidor del receptor del factor de crecimiento epidérmico, con irinotecan en pacientes con cáncer colorrectal avanzado refractario al tratamiento con irinotecan, aunque también se han obtenido buenos resultados con cetuximab y cisplatino en pacientes con

cáncer de cabeza y cuello refractario al cisplatino (Milano 2008). Otro ejemplo de esta terapia combinada es la adición de bevacizumab, anticuerpo monoclonal inhibidor del factor decrecimiento del endotelio vascular, a paclitaxel y carboplatino, que ha demostrado un aumento de la supervivencia global y libre de progresión en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (Soria 2013).

2.2.2.2. Interacciones antagonistas u opuestas

Son aquéllas que se producen cuando son activos uno o los dos fármacos, pero la respuesta observada es menor a la esperada. A diferencia de las interacciones aditivas, hay algunos pares de fármacos con actividades opuestas que a veces producen un efecto no deseado y otras pueden usarse precisamente por ese carácter antagónico. Por ejemplo, la combinación de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) con IECA o diuréticos del asa, resulta en una disminución de los efectos antihipertensivos (Heerdink 1998; Conlin 2000), o la combinación de glucocorticoides con antidiabéticos, disminuyendo los efectos hipoglucemiantes (Dunlop 2002); la naloxona, que antagoniza la depresión respiratoria inducida por una sobredosis de opiáceos (Wermeling 2013); o el flumazenilo, que puede revertir los efectos depresores centrales de las benzodiazepinas (Veiraiah 2012).

No hay que olvidar que este tipo de interacción también se da a nivel de la recaptación de fármacos o neurotransmisores. Algunos fármacos activos sobre las neuronas adrenérgicas pueden ser incapaces de llegar a sus lugares de acción debido a la presencia de otros fármacos. Los antidepresivos tricíclicos impiden la recaptación de noradrenalina en las neuronas adrenérgicas periféricas. En consecuencia, la administración parenteral de noradrenalina ocasiona una respuesta mucho mayor en los pacientes tratados con antidepresivos tricíclicos (hipertensión, taquicardia) (Boakes 1973). Los efectos antihipertensivos de la clonidina también son inhibidos debido a la interacción con los antidepresivos tricíclicos, probablemente al impedir que la clonidina sea captada en el SNC (Hiu 1983).

Otras veces pueden causar reacciones adversas, como ocurre con la hipotensión postural consecuencia del bloqueo alfa-adrenérgico producido por los neurolépticos, o el efecto sedante por acción antimuscarínica de algunos antihistamínicos.

2.2.3. Interacciones farmacocinéticas

Se deben a modificaciones producidas por el fármaco desencadenante sobre los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME) del otro fármaco cuyo efecto es modificado (Beijnen 2004).

Entre los factores que podrían explicar las alteraciones farmacocinéticas en los pacientes oncológicos se encuentran las alteraciones en la absorción causadas por una mucositis, los niveles disminuidos de proteínas plasmáticas, el edema generalizado, las interacciones a nivel del sistema enzimático citocromo P450 y la disfunción hepática y renal.

2.2.3.1. Absorción

Con excepción de los medicamentos que se administran por vía intravenosa, cualquier medicamento debe absorberse, es decir, llegar al torrente sanguíneo. Si se administran por vía oral, los principios activos deberán liberarse de la forma farmacéutica que los contiene y disolverse previamente al paso de la barrera gastrointestinal. Las interacciones farmacocinéticas relacionadas con la absorción modifican la biodisponibilidad del fármaco, tanto en magnitud como en velocidad.

Las causas que producen las interacciones en la absorción gastrointestinal pueden ser diferentes: cambios en el pH gastrointestinal, adsorción, formación de quelatos o complejos no absorbibles, cambios en la motilidad gastrointestinal, toxicidad y malabsorción gastrointestinal causada por fármacos o por inducción o inhibición de la unión a proteínas transportadoras (Beijnen 2004). En oncohematología, esta interacción puede ser particularmente relevante en el caso de los

nuevos antineoplásicos de administración oral. Por ejemplo, Carcelero y col. indican concretamente que la absorción de varios inhibidores de tirosin-kinasa depende del pH gastrointestinal (Carcelero 2013), así como las fichas técnicas de estos medicamentos aluden a la compatibilidad con alimentos. En general, este tipo de interacciones se evitan separando la administración de ambos fármacos o fármaco-alimento el tiempo suficiente.

2.2.3.1.1. Cambios del pH gastrointestinal

El paso de los fármacos a través de las membranas mucosas por difusión pasiva depende de la proporción existente de su forma liposoluble no ionizada. Los principales parámetros que determinan la absorción de una sustancia son su solubilidad (pK_s) y grado de ionización (pK_a), el pH del tracto gastrointestinal y otros parámetros relacionados con la forma farmacéutica del medicamento. Sin embargo, su actuación sobre estos parámetros es inversa: una sustancia ácida es más soluble en medio básico, por lo que se disolverá más rápidamente, pero también está más ionizada, por lo que su absorción se verá disminuida.

Por ejemplo, la absorción gástrica de ácido salicílico es mucho mayor a pH bajo que a pH alto. Teóricamente, cabría esperar que las alteraciones del pH gástrico causadas por fármacos como los antagonistas de los receptores H_2 de la histamina (anti- H_2) afectaran notablemente a la absorción de otros fármacos, pero, en la práctica, este efecto no es predecible porque también entran en juego otros mecanismos, como la quelación, la adsorción y los cambios en la motilidad intestinal, que pueden condicionar de forma notable lo que realmente ocurre. Con todo, en muchos casos el efecto puede ser significativo (Stockley 2009).

Los aumentos del pH debidos a los inhibidores de la bomba de protones (IBP), anti- H_2 o antiácidos sistémicos, pueden alterar considerablemente la absorción de algunos inhibidores de tirosin-kinasa. Así por ejemplo, esomeprazol reduce aproximadamente en un 30% el AUC de lapatinib o nilotinib, mientras que omeprazol aumenta la concentración mínima ($C_{mín}$) de sorafenib un 26%; de igual

forma, ranitidina a 300 mg disminuye el AUC de erlotinib y gefitinib en un 33% y 47% respectivamente (Carcelero 2013).

2.2.3.1.2. Adsorción, formación de quelatos o complejos no absorbibles

El carbón activado se emplea como adsorbente en el intestino para tratar casos de sobredosificación de fármacos o para eliminar otras sustancias tóxicas, pero puede afectar también de manera inevitable a la absorción de fármacos administrados en dosis terapéuticas. Los antiácidos también pueden adsorber un gran número de fármacos, pero a menudo hay otros mecanismos de interacción que también están implicados. Por ejemplo, las tetraciclinas y las quinolonas forman quelatos con varios iones metálicos divalentes y trivalentes que se absorben mal (D'Arcy 1987; Lomaestro 1991). Estos iones metálicos pueden encontrarse en productos lácteos y antiácidos. Una forma de reducir los efectos de este tipo de interacción es separar la administración de ambos fármacos unas 2 ó 3 horas. La marcada reducción de la biodisponibilidad de penicilamina que ocasionan algunos antiácidos se debe a la formación de quelatos poco absorbibles, aunque también podría deberse a un fenómeno de adsorción (Allgayer 1983). La colestiramina, una resina de intercambio iónico usada para fijar ácidos biliares y metabolitos del colesterol en el intestino, fija también un número considerable de fármacos, como la digoxina, la warfarina y la levotiroxina, reduciendo su absorción.

2.2.3.1.3. Cambios en la motilidad gastrointestinal

Debido a que la mayor parte de los fármacos se absorben en gran medida en la porción proximal del intestino delgado, los fármacos que aceleran el vaciamiento gástrico o lo retrasan, aumentan o disminuyen, respectivamente, la velocidad de absorción de los fármacos administrados simultáneamente. La propantelina, por ejemplo, retrasa el vaciamiento gástrico y reduce la absorción del paracetamol, mientras que la metoclopramida ejerce el efecto opuesto. Sin embargo, la cantidad total de fármaco absorbido no se ve alterada.

Las alteraciones en la velocidad del tránsito intestinal, pueden influir en la cantidad de fármaco absorbido. El aumento de la velocidad reduce la biodisponibilidad de los fármacos que se presentan en formas farmacéuticas de liberación sostenida. Por el contrario, una disminución de la motilidad intestinal aumenta la biodisponibilidad, pero puede reducir la absorción en aquellos fármacos que sufren metabolismo de primer paso a nivel intestinal. Los fármacos con efectos antimuscarínicos y los opioides, además de retrasar el vaciado gástrico, disminuyen la motilidad intestinal, por lo que los antidepresivos tricíclicos pueden aumentar la absorción del dicumarol, probablemente debido a que incrementan el tiempo disponible para su disolución y absorción; sin embargo, en el caso de la levodopa pueden reducir su absorción, posiblemente porque el fármaco permanece más tiempo expuesto a la metabolización de la mucosa intestinal. Estos ejemplos ilustran las dificultades para predecir lo que realmente va a suceder, puesto que puede ser el resultado de varios mecanismos diferentes (Stockley 2009).

La alteración de la motilidad gastrointestinal puede modificar la absorción de los fármacos administrados por vía oral, al alterar el tránsito gastrointestinal y el tiempo en que puede ser absorbido. Puede verse afectada por la situación clínica del paciente, por desórdenes intestinales mecánicos o por un estreñimiento crónico; pero también existen varios fármacos que pueden alterarla. En algunos casos forma parte de su efecto terapéutico, y es fácil preverlo, como en el caso de los laxantes, de los fármacos que estimulan la motilidad gastrointestinal y también de los antidiarreicos. En otras ocasiones, son los efectos secundarios los que originan estas alteraciones. Si son fármacos muy utilizados, cuyo efecto adverso es conocido, como en el caso de los opiáceos, que inhiben el peristaltismo de las fibras longitudinales de los músculos lisos, el efecto es fácil de prever. El estreñimiento es un problema frecuente durante el tratamiento con opiáceos que requiere un tratamiento profiláctico en la mayoría de los pacientes. Es un caso de interacción farmacodinámica beneficiosa.

Los anticolinérgicos también enlentecen la motilidad gastrointestinal. Este efecto puede observarse en los antidepresivos tricíclicos con efecto anticolinérgico,

y en algunos antihistamínicos. En estos casos, hay que tener precaución si se administran junto con fármacos de estrecho intervalo terapéutico, que pueden ver alterada su biodisponibilidad. Un ejemplo beneficioso de la administración de anticolinérgicos, como la atropina, se encuentra en el síndrome colinérgico observado como reacción infusional al irinotecan, ya que este fármaco o sus metabolitos inhiben de forma directa la acetilcolinesterasa (Hyatt 2005).

2.2.3.1.4. Toxicidad y malabsorción gastrointestinal causada por fármacos

Ciertos medicamentos, como los antineoplásicos, pueden causar toxicidad gastrointestinal (GI), con mucositis, impidiendo la absorción de otros medicamentos administrados por vía oral. Este efecto puede tener repercusiones clínicas en fármacos de estrecho intervalo terapéutico, como la digoxina, que puede ver reducida su biodisponibilidad en un 50% (Bjornsson 1986). En estos casos, la monitorización nos permitirá ajustar las dosis.

Otros fármacos, como la neomicina, pueden causar un síndrome de malabsorción alterando la absorción de diversos fármacos, como la digoxina (Lindenbaum 1976) o el metotrexato (Shen 1978).

2.2.3.1.5. Inducción o inhibición de la unión a proteínas transportadoras

La acción de las proteínas transportadoras como la gp-P limita la biodisponibilidad oral de algunos fármacos, ya que devuelve hacia la luz intestinal fármacos que habían difundido a través de la mucosa. El mismo efecto se observa en las células epiteliales de la barrera hematoencefálica, bloqueando la entrada de fármacos al SNC (distribución).

La digoxina es uno de los sustratos de esta proteína, y los fármacos que la inducen, como la rifampicina, pueden reducir la biodisponibilidad del sustrato. El efecto contrario se observa con la ciclosporina, que inhibe la gp-P a nivel del túbulo renal disminuyendo la cantidad de digoxina excretada por la orina, elevando las concentraciones plasmáticas de ésta (Fromm 2000; Geick 2001).

Además, el CYP3A4 comparte localización intestinal y la especificidad por sustratos de la gp-P, lo que sugiere que funcionan de forma conjunta constituyendo un sistema sinérgico responsable del fenómeno de primer paso a nivel intestinal de los fármacos sustrato de ambas. Se ha postulado que el papel de la gp-P en la reducción de la absorción consistiría en aumentar el metabolismo intestinal mediado por el CYP3A4 a través de dos mecanismos: 1) expulsar a la luz intestinal los metabolitos primarios generados que compiten con el fármaco por el CYP3A4, y 2) aumentar el tiempo medio de residencia intracelular del fármaco mediante repetidos ciclos de absorción y excreción, prolongando su exposición al CYP3A4 y reduciendo su paso a la circulación portal sin ser metabolizado. La actividad del CYP3A4 y/o de la gp-P existentes en la pared intestinal puede verse modificada por fármacos inductores o inhibidores. Como consecuencia de la administración conjunta de inductores o inhibidores, disminuirá o aumentará la cantidad del fármaco que sufre la interacción (Von Richter 2004).

2.2.3.1.6. Consideraciones de los antineoplásicos orales

La administración por vía oral de antineoplásicos queda limitada por su biodisponibilidad que puede verse reducida o aumentada por la administración concomitante con otros fármacos. Además de los cambios en el pH ya comentados, por ejemplo, la existencia en el epitelio intestinal de proteínas transportadoras, como la gp-P, BCRP y MRP, y de isoenzimas del CYP, constituye uno de los obstáculos principales para la absorción eficiente de antineoplásicos orales. La modulación mediante inhibidores de la gp-P, BCRP y CYP3A4 en el tracto GI aumenta la biodisponibilidad y se presenta como una estrategia prometedora en el desarrollo de la quimioterapia oral. Además, se sabe que la gp-P se encuentra sobreexpresada en determinadas células tumorales, por lo que se ha reconocido como una de las principales causas de resistencia a la quimioterapia al limitar la entrada de los citostáticos al interior de la célula tumoral (Beijnen 2004).

Por otro lado, se puede encontrar que al beneficio del aumento de la biodisponibilidad del agente antineoplásico se le puede aparejar un aumento de la

toxicidad. Por ejemplo, la biodisponibilidad oral de mercaptopurina aumenta cuando se combina con alopurinol (McLeod 1998), ya que éste inhibe a la enzima xantina oxidasa en el tracto GI y en el hígado, encargada de transformar la mercaptopurina en su metabolito inactivo, el ácido tioúrico. El inconveniente de inhibir esta ruta metabólica es que queda más mercaptopurina disponible para metabolizarse a tiogunina, metabolito activo citotóxico que aumenta la probabilidad de aparición de efectos adversos graves, como mielosupresión y daño hepático. Por ello, cuando se administran concomitantemente, se recomienda reducir un 25-33% la dosis de mercaptopurina.

2.2.3.2. Distribución

La distribución de un fármaco por el organismo se realiza a través del torrente circulatorio, de tal forma que algunos fármacos se disuelven totalmente en el agua plasmática pero otros presentan una cierta proporción de sus moléculas en solución y el resto unido a determinadas proteínas plasmáticas, en particular la albúmina y la α -1-glicoproteína ácida, hasta alcanzar su lugar de acción (biofase) o para ser conducido a los órganos en los cuales tendrá lugar su metabolismo y excreción. Los fármacos también pueden unirse a la albúmina en el líquido intersticial y algunos de ellos, como la digoxina, pueden hacerlo en el tejido muscular cardíaco (De Cos 2008).

La albúmina tiene dos sitios de unión para los fármacos, uno para los de carácter ácido y otro para los de carácter básico. La unión depende de la afinidad de los fármacos y es una cifra estable para cada uno de ellos. La unión de los fármacos a las proteínas plasmáticas es reversible, estableciéndose un equilibrio entre las moléculas unidas y las que están libres. Sólo las moléculas libres son farmacológicamente activas, puesto que son capaces de atravesar barreras y difundir a tejidos; en cambio, las que se hallan unidas constituyen un reservorio circulante, pero farmacológicamente inactivo, que en el caso de los fármacos con una baja fracción de extracción queda protegido temporalmente frente al metabolismo y la excreción, pero en los fármacos con una alta fracción de extracción también se elimina una porción de la fracción unida. A medida que las

moléculas libres son metabolizadas, parte de las que se hallan unidas se liberan y pasan a estar en solución para ejercer sus acciones farmacológicas normales, antes de que, a su vez, sean metabolizadas y excretadas (Stockley 2009).

Hay 2 tipos de interacciones a nivel de la distribución:

2.2.3.2.1. Desplazamiento de la unión a proteínas plasmáticas

Los fármacos pueden competir entre sí por los sitios de unión a proteínas plasmáticas (UPP) según las concentraciones y afinidades relativas por esos sitios de unión, aumentando en consecuencia la fracción libre del fármaco desplazado, lo cual en teoría puede acompañarse de un aumento en sus efectos. Sin embargo, hay que tener presente que el aumento de fracción libre va a incrementar la eliminación renal o hepática del fármaco, por lo que el efecto de la interacción, si se observa, va a ser transitorio (Benet 2002). En la práctica, las interacciones por desplazamiento de la UPP no suelen tener consecuencias clínicas. Sin embargo, sí es preciso tener en cuenta este mecanismo de interacción para fármacos administrados por vía intravenosa que tienen una fracción de extracción elevada, una semivida de eliminación ($t_{1/2}$) corta y estrecho margen terapéutico. Uno de ellos es la lidocaína.

Entre los fármacos administrados por vía oral, sólo aquellos cuya UPP es alta ($\geq 90\%$), con V_d pequeño (<1 L/kg) y de estrecho margen terapéutico pueden llegar a ser objeto de interacción significativa por este mecanismo. Entre estos fármacos cabe citar la warfarina (UPP 99%, V_d 0,14 L/kg) y la fenitoína (UPP 90%, V_d 0,7 L/kg).

2.2.3.2.2. Inducción o inhibición de proteínas transportadoras de fármacos

Este tipo de interacción, relacionado con la distribución, se produce a nivel de los tejidos o células en los cuales los fármacos ejercen su acción. La presencia de una serie de proteínas transportadoras de fármacos, como la gp-P, en las membranas celulares y en las barreras hematoencefálica y hematotesticular, puede

dificultar o facilitar la entrada de ciertos fármacos sustrato de estos transportadores cuando se administran conjuntamente con inductores o inhibidores de los mismos.

Por ejemplo, el ketoconazol inhibe la gp-P a nivel de barrera hematoencefálica y puede aumentar las concentraciones de ritonavir en el líquido cefalorraquídeo, posiblemente mediante la reducción de su salida del SNC. Debe tenerse en cuenta que la inhibición de esta proteína puede alterar más la distribución de los fármacos que su absorción (Lin 2003).

Por otra parte, la gp-P también se expresa en algunas células cancerosas, donde fue identificada por primera vez. Por esta razón, se han sintetizado inhibidores, como el valspodar, con el fin de mejorar la entrada de fármacos citotóxicos en las células cancerosas (Yamagishi 2013).

2.2.3.2.3. Consideraciones de la formulación farmacéutica

La encapsulación de un fármaco en un vehículo, como liposomas o nanopartículas, puede reducir y/o modificar significativamente su distribución a tejidos. Este es el caso de la doxorrubicina, en el que la encapsulación liposomal supone una mejora en su perfil de toxicidad (Rafiyath 2012).

2.2.3.3. Metabolismo

El metabolismo y la excreción son los mecanismos responsables de la eliminación del medicamento del organismo. Durante el metabolismo, distintas enzimas se encargan de transformar parcial o totalmente la estructura molecular de los fármacos administrados, de forma que se obtienen metabolitos que, normalmente, son menos activos o inactivos y más hidrosolubles para facilitar su eliminación. Las enzimas encargadas de realizar estas transformaciones se encuentran fundamentalmente en el hígado, aunque también se hallan en menor proporción en otros órganos, como riñón, pulmón, intestino, glándulas suprarrenales y otros tejidos, así como en la propia luz intestinal (mediante acción

bacteriana). Existe una minoría de fármacos que no sufren transformación alguna y son excretados sin modificar. Las interacciones farmacológicas a este nivel son las que con mayor frecuencia tienen repercusión clínica. Se producen por la capacidad de algunos fármacos de inducir o inhibir las enzimas encargadas del metabolismo de otros fármacos.

Las reacciones involucradas en el proceso de metabolización son múltiples y diversas y, en general, puede considerarse que tienen lugar en dos fases (Del Arco 2008):

- Las *reacciones de fase I o de funcionalización* (Tabla 1) consisten en reacciones de *oxidación y reducción*, que alteran o crean nuevos grupos funcionales, así como reacciones de *hidrólisis*, que rompen enlaces ésteres y amidas liberando también nuevos grupos funcionales. Estos cambios producen en general un aumento en la polaridad de la molécula y determinan algunos o varios de estos resultados:
 - a) inactivación: conversión de un producto activo en otro inactivo.
 - b) conversión de un producto inactivo en otro activo, denominándose el producto original profármaco.
 - c) conversión de un producto activo en otro activo, cuya actividad terapéutica puede ser cualitativamente similar o, excepcionalmente, distinta a la del fármaco original.
 - d) conversión de un producto activo en otro activo, pero de actividad tóxica.

Los productos resultantes tienden a ser compuestos polares, hidrosolubles y, por lo tanto, más fácilmente expulsables por la orina y por la bilis. Las reacciones de oxidación se producen preferentemente en la fracción microsómica del hígado y de otros tejidos y, en menor grado, en la mitocondrial; las de reducción, en la fracción microsómica; y las de hidrólisis, en el plasma y en diversos tejidos.

- Las *reacciones de fase II* (Tabla 1) son reacciones de *conjugación*, en las cuales el fármaco o el metabolito procedente de la fase I se acopla a un sustrato endógeno, como el ácido glucurónico, el ácido acético o el ácido sulfúrico, aumentando así el tamaño de la molécula. El resultado, casi siempre, es la inactivación del fármaco y facilitación de su excreción; pero en ocasiones, la conjugación puede activar el fármaco (por ejemplo, formación de nucleósidos y nucleótidos). Estas enzimas se expresan de forma preferente en el hígado, aunque también existen en otros tejidos.

<i>Reacciones de fase I</i>	<i>Reacciones de fase II</i>
Oxidación (sistema microsómico hepático) Oxidación alifática Hidroxilación aromática N-desalquilación O-desalquilación S-desalquilación Epoxidación Desaminación oxidativa Formación de sulfóxidos Desulfuración N-oxidación y N-hidroxilación	Glucuronidación Acetilación Formación de ácido mercaptúrico Conjugación con sulfato N, O y S-metilación Transulfuración
Oxidación (mecanismos no microsómicos) Oxidaciones de alcohol y aldehídos Oxidación de purinas Desaminación oxidativa (monoaminoxidasa y diaminoxidasa)	
Reducción Azorreducción y nitrorreducción	
Hidrólisis Hidrólisis de ésteres y amidas Hidrólisis de enlaces peptídicos Hidratación de epóxidos	

Tabla 1. Clasificación de las reacciones metabólicas.

2.2.3.3.1. Sistema oxidativo microsómico hepático: sistema de monooxigenasas u oxidasas de función mixta

El sistema se encuentra en la fracción microsómica del hígado, que corresponde a las membranas que conforman el retículo endoplásmico, y en la

mitocondria; por lo tanto, para llegar hasta estas membranas e interactuar con los elementos que en ellas asientan, los fármacos deben tener cierto grado de lipofilia. Si se homogeneiza y centrifuga el tejido hepático, el retículo se rompe en pequeños sacos denominados microsomas, que contienen las enzimas. Las enzimas de este sistema utilizan una molécula de oxígeno, pero sólo emplearán un átomo para la oxidación del sustrato (por ello se denominan monooxigenasas), mientras que el otro será reducido para formar agua (por ello se designan oxidasas mixtas), merced a la presencia de un donante externo de electrones (Del Arco 2008). Este flujo de electrones es canalizado por la NADPH-citocromo P-450-reductasa desde el NADPH hasta un complejo formado por el sustrato o fármaco con una hemoproteína denominada citocromo P-450.

Con el término citocromo P-450 se denomina a un grupo de hemoproteínas que, al combinarse con el monóxido de carbono en su estado reducido, forma un complejo que absorbe la luz a 450 nm. En su mayor parte son monooxigenasas. Agrupa a una serie de enzimas que son responsables de la mayoría de reacciones de oxidación del metabolismo de fármacos, pero también participan en el metabolismo de numerosas sustancias endógenas, como los esteroides, los eicosanoides, los ácidos grasos, los hidroperóxidos lipídicos, los retinoides y la acetona.

En ocasiones, los electrones son cedidos por el NADH mediante la actividad de la NADH-citocromo b_5 -reductasa que transfiere el NADH al citocromo b_5 . El fármaco en forma reducida se une, en primer lugar, al citocromo P-450 oxidado (Fe^{3+}) (Figura 1); posteriormente, el citocromo P-450 es reducido por la reductasa a citocromo P-450- Fe^{2+} , y el complejo fármaco-citocromo P-450 reducido interactúa con el oxígeno molecular para formar un complejo terciario, el oxicitocromo P-450 ($\text{O}_2\text{-P-450-Fe}^{2+}\text{-FH}$); dicho complejo puede disociarse, dando lugar a un anión peróxido (O_2^-), regenerándose la hemoproteína férrica, citocromo P-450- $\text{Fe}^{3+}\text{-FH}$. Además, el complejo recibe un segundo electrón para formar sucesivamente otros complejos, de modo que, en definitiva, un átomo de oxígeno es transferido al sustrato para oxidarlo y el otro reacciona con dos protones para

formar agua; el sustrato oxidado queda liberado y el citocromo P-450 se regenera en forma férrica.

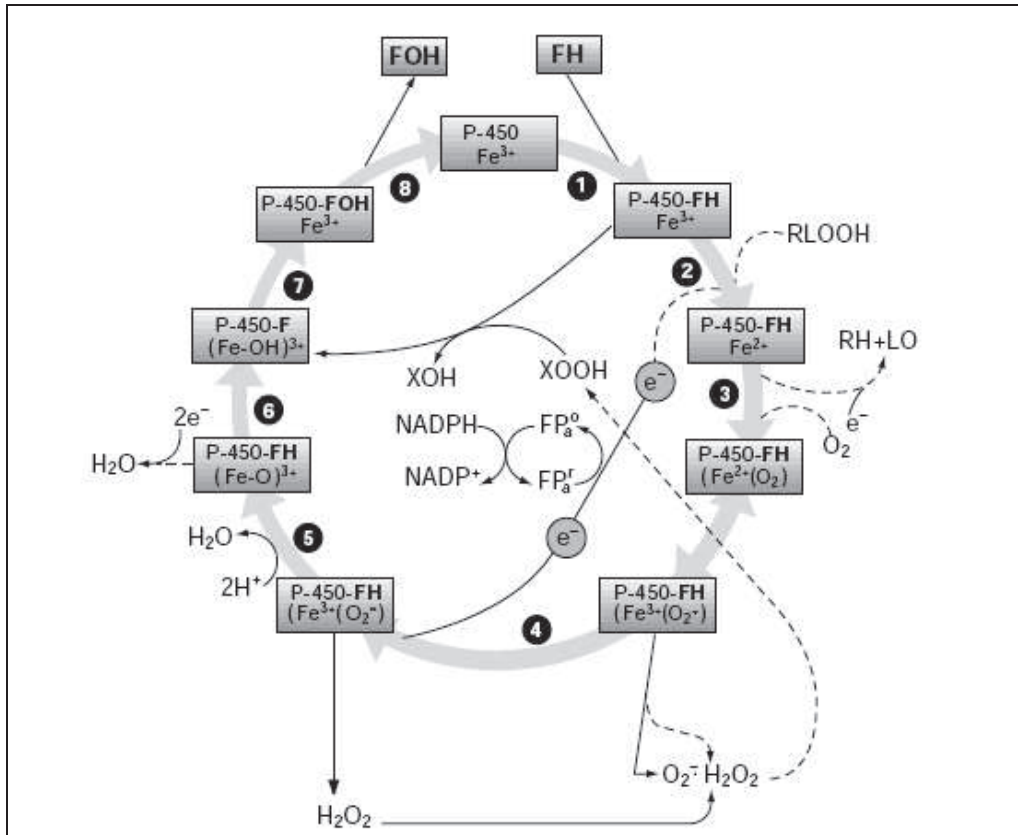


Figura 1. Esquema del mecanismo de acción del citocromo P-450. Fe: átomo de hierro en el sitio activo; FH: fármaco en forma reducida; FOH: fármaco en forma oxidada; FP: NADPH-citocromo P-450-reductasa; XOOH: compuesto peróxido que sirve como donador alternativo de oxígeno al O₂ molecular; RLOOH: hidropéroxido lipídico; RH: alcano; LO: oxácido (estos dos, productos de reducción), y O₂⁻: anión superóxido.

Es importante resaltar que en este proceso de oxidación por el citocromo P-450 está involucrado también el proceso de formación de radicales libres, es decir, la liberación de productos de reducción del oxígeno que no están acoplados a sustratos de hidroxilación, como son el anión superóxido (O₂⁻), el peróxido de hidrógeno (H₂O₂) y, en el caso de la reacción 5, el agua.

Actualmente se han identificado una serie de isoenzimas que estarían encargadas de la metabolización de una gran cantidad de medicamentos y constituyen una superfamilia genética. En los seres humanos, se han logrado identificar 57 genes relacionados con el citocromo P450 (CYP450), pero sólo un número pequeño de proteínas codificadas parecen contribuir al metabolismo de

los fármacos (principalmente las familias CYP 1, CYP 2 y CYP 3). En su conjunto el CYP450 estaría involucrado en aproximadamente el 80% del metabolismo oxidativo de los medicamentos y representarían al 50% de la eliminación total de los fármacos de uso común (Guengerich 2003). Un estudio sobre las enzimas implicadas en el metabolismo de 2.656 fármacos (68% de los registros) arrojó que las isoformas CYP2D6, CYP3A4 y CYP2C fueron las predominantemente implicadas en las IF, con menor participación de CYP1A2 y CYP2B6. Además, los fármacos interaccionaron entre el 50-68% de las veces como sustratos (Rendic 2002).

Los enzimas del CYP450 se clasifican según la secuencia de ADN que los codifica; la raíz CYP va seguida de un número arábigo que indica la familia, una letra mayúscula que designa la subfamilia y un segundo número arábigo que identifica al enzima individual, como por ejemplo CYP3A4 o CYP3A5. Pueden existir variantes alélicas, en las que algunas bases del ADN se encuentran modificadas. Se les describe añadiendo un asterisco (*) seguido de un número, como por ejemplo, CYP3A5*3, CYP3A5*6 y CYP3A5*1. La presencia de estas variantes alélicas en determinados individuos es responsable en parte de la variabilidad en la respuesta farmacológica o de la diferente susceptibilidad a los medicamentos y a su toxicidad (Nelson 1996).

Existen diversos mecanismos implicados en la regulación de la expresión del citocromo P-450. El más común actúa a la altura de la transcripción de la proteína. Algunas formas se expresan en el individuo de manera constitucional, pero otras lo hacen de acuerdo con el sexo, la etnia, el tejido en que se encuentran, o según la fase de desarrollo (la edad se asocia a diferentes cambios farmacocinéticos), y finalmente la transcripción de algunos puede ser provocada por otras sustancias químicas (fármacos, hormonas o productos ambientales). Por todos estos motivos, existe una enorme variación interindividual en el modo e intensidad con que tanto los sustratos endógenos como los xenobióticos son metabolizados. Los cambios de actividad transcripcional que sufren ciertos citocromos durante el desarrollo, en función del sexo o por causa de inducción, tendrán una repercusión clínica evidente. La variabilidad interindividual en la respuesta observada (fenotipo) puede ser consecuencia de determinadas diferencias genéticas, con efecto directo

en el metabolismo y distribución de los fármacos, así como también, en algunas proteínas diana (Guengerich 2003, Del Arco 2008).

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

Tras la absorción intestinal de un fármaco, la circulación portal lo conduce directamente al hígado, antes de que sea distribuido por la sangre al resto del organismo. Diversos fármacos experimentan una importante biotransformación durante este primer paso a través de la pared intestinal y el hígado. Hay 2 factores que pueden modificar el metabolismo de primer paso:

- Cambios en el flujo sanguíneo hepático: hay fármacos que aumentan o disminuyen el flujo sanguíneo hepático modificando la biodisponibilidad del otro fármaco por disminución o aumento, respectivamente, de su metabolismo de primer paso. Sin embargo, hay pocos ejemplos relevantes de ello. Un ejemplo lo encontramos en la cimetidina (pero no en la ranitidina), que disminuye la velocidad de dicho flujo y, por tanto, aumenta la biodisponibilidad del propranolol (Asgharnejad 1988).
- Inducción o inhibición del metabolismo de primer paso: hay evidencias de que algunos fármacos, o incluso alimentos, pueden afectar considerablemente al grado en que se produce el metabolismo de primer paso, al inhibir o inducir las isoenzimas del citocromo P450 en la pared intestinal o el hígado (Blower 2005). Por ejemplo, el zumo de pomelo parece inhibir la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450, sobre todo en el intestino, y por consiguiente disminuye el metabolismo de diversos fármacos de administración oral, como nilotinib (Yin 2010), etopósido (Reif 2002) o los bloqueantes de los canales del calcio de administración oral (Uno 2000). Pese a que lo que varía es la biodisponibilidad en magnitud, estas interacciones suelen considerarse de tipo metabólico.

2.2.3.3.3. Inducción enzimática

En la época en que los barbitúricos se utilizaban ampliamente como hipnóticos se observó que, con el tiempo, era necesario ir aumentando sus dosis para alcanzar el mismo efecto hipnótico; esto se debe a que los barbitúricos incrementan la actividad de las enzimas microsómicas, lo que aumenta la capacidad de su propio metabolismo y excreción. Este fenómeno de estimulación o inducción enzimática no sólo determina la necesidad de aumentar las dosis del barbitúrico (autoinducción enzimática) sino también la de cualquier otro fármaco que se administre de forma concomitante y que se metabolice a través del mismo grupo de enzimas, para mantener el mismo efecto terapéutico (Stockley 2009).

En la inducción enzimática (Figura 2) se acelera el metabolismo del fármaco afectado y, por tanto, sus concentraciones plasmáticas disminuyen, pudiendo provocar una reducción en su eficacia terapéutica. Si se trata de un profármaco o medicamento con metabolitos activos, puede darse toxicidad. Algunos ejemplos clásicos serían la disminución de los efectos de los anticoagulantes orales, de los anticonceptivos orales o de los corticosteroides por administración concomitante con inductores tales como barbitúricos, carbamazepina o rifampicina.

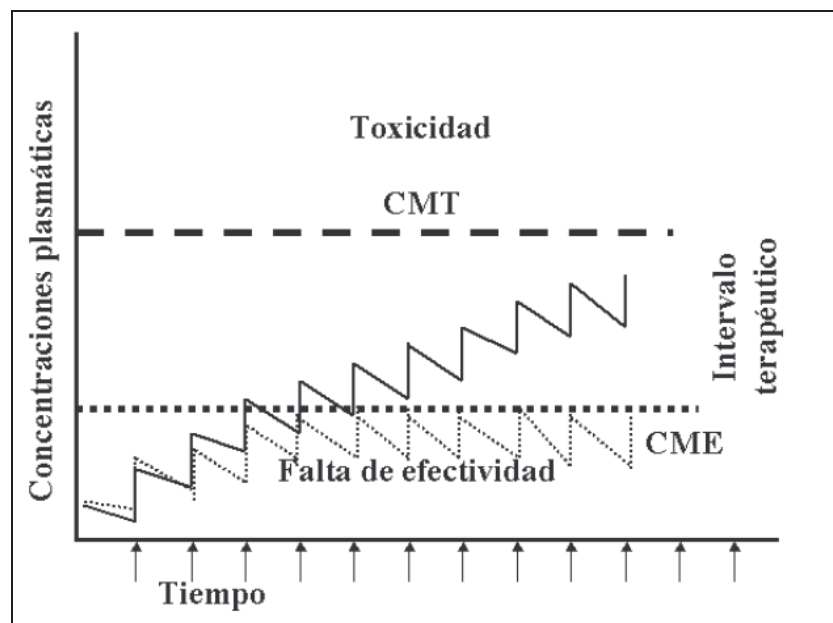


Figura 2. Inducción enzimática (línea discontinua). CMT: concentración mínima tóxica. CME: concentración mínima eficaz.

En la inducción enzimática puede observarse un aumento de la síntesis de los enzimas proteicos o una disminución de su degradación proteica. El aumento de la síntesis enzimática es el resultado de un aumento de la formación del ARN_m (transcripción) o en la traducción de éste a proteína. En la mayoría de los casos, la inducción de los enzimas del CYP por inductores prototipo conlleva un aumento en la velocidad de transcripción del gen. La inducción es selectiva, de forma que los agentes xenobióticos inductores provocan la inducción de CYP específicos. Normalmente, se activan proteínas específicas intracelulares, que suelen comportarse como receptores nucleares. Una vez asociado el inductor al receptor, el complejo se traslada al núcleo, donde interactuará como un elemento de respuesta específico para cada CYP. La glucuronidación de fase II también puede ser inducida, como ocurre cuando la rifampicina induce la glucuronidación de la zidovudina.

Se trata de un proceso de aparición y desaparición gradual (varios días o semanas) en función de la velocidad de expresión proteica de la enzima metabolizadora y de la semivida de eliminación del fármaco inductor y del fármaco afectado. Además, suelen existir variaciones interindividuales dependiendo de la expresión basal de la enzima afectada, de la dosis y la duración de la exposición al inductor. El efecto inductor puede persistir durante un período similar una vez interrumpida la administración del inductor enzimático. Esto significa que las interacciones por inducción enzimática son diferidas, tanto para su inicio como para su finalización. Si un fármaco reduce los efectos de otro por inducción enzimática, es posible compensar la interacción simplemente aumentando la dosis del fármaco afectado. Sin embargo, es preciso tener en cuenta que al suspender el inductor, las concentraciones plasmáticas del fármaco objeto de la interacción pueden aumentar y provocar toxicidad, ya que el aumento de la dosis se convertirá en una sobredosis cuando se haya normalizado su metabolismo. Por tanto, al interrumpir la administración del fármaco inductor es necesario reducir la dosis del fármaco afectado.

Del Arco y col. 2008 señalan 5 receptores nucleares relacionados con la inducción enzimática:

- Receptor AHR (aryl hydrocarbon receptor). Su inducción sobreexpresa el CYP1A1, el CYP1A2 y el CYP1B1. Sus ligandos comprenden los hidrocarburos aromáticos policíclicos y la digoxina.
- Receptor PXR (pregnane X receptor). Media la inducción de los genes CYP3A4 y CYP3A7 (en menor grado CYP2C8 y CYP2C9). Entre sus ligandos endógenos se encuentran las hormonas esteroideas y sus metabolitos (progesterona, estrógenos, corticoides, 5 β -pregnano, androstanol), y entre los exógenos la hiperforina (componente de la hierba de San Juan), la dexametasona, la rifampicina, el fenobarbital, el nifedipino, el clotrimazol y la mifepristona.
- Receptor CAR (constitutively active receptor). La activación del CAR provoca la inducción del CYP2 (B6, C8, C9) y CYP3A4. Puede actuar sin necesidad de estar previamente activado por un ligando, aunque precisa, en este caso, la presencia de un coactivador nuclear, el SRC-1. Entre los medicamentos que pueden actuar a través de este receptor está la fenitoína y el fenobarbital. El fenobarbital, que ejerce un efecto inductor a través de este receptor, y que no se fija al CAR, actuaría suprimiendo la acción inhibidora endógena de ligandos naturales.
- Receptor PPAR- α (peroxisome proliferator activated receptor). Entre los fármacos que actúan a través de este receptor se encuentran los fibratos, que inducen los enzimas del CYP4A, catalizadores de la oxigenación de diversos ácidos grasos, entre los que se incluyen el ácido araquidónico y sus derivados eicosanoides.
- Receptor GR (glucocorticoid receptor). Los glucocorticoides también pueden provocar la inducción del CYP, pero en su mayoría lo hacen mediante la interacción del GR con otros receptores. El único gen inducido directamente por el GR es el CYP3A5.

Los receptores nucleares PXR y CAR regulan la inducción de la mayoría de los enzimas involucrados en el metabolismo de los fármacos y de las proteínas transportadoras (Harmsen 2007). En respuesta a la activación de estos receptores por fármacos agonistas se ha observado un aumento de la transcripción de diversos genes implicados en el metabolismo de otros fármacos. Los activadores

prototípicos del PXR, como la rifampicina, o del CAR, como el fenobarbital o la fenitoína, se encuentran implicados en interacciones con importantes repercusiones clínicas. En estudios realizados con cultivos de hepatocitos humanos se ha comprobado que la rifampicina conduce a la sobreexpresión no sólo del CYP3A4 y gp-P, sino también de CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A1 (UDP-glucuronosil transferasa) y del transportador MRP2 (Guengerich 2003). Asimismo, en estudios en individuos sanos se ha observado que el tratamiento con rifampicina conduce a un aumento del contenido intestinal de gp-P, UGT1A1 y MRP2. El resultado es un aumento de la inducción enzimática y de la actividad de los transportadores de membrana.

Los ejemplos que describen mejor el significado clínico de PXR y CAR en las interacciones fármaco-fármaco en oncología son aquellos en los se encuentran implicados los agonistas (o activadores prototípicos) y los agonistas inversos (Tabla 2). Un agonista inverso es aquel ligando con capacidad para inhibir la actividad espontánea (sin presencia de agonista) de un receptor, produciendo una respuesta de signo opuesto a la del agonista, y el tratamiento mantenido con uno de estos agonistas inversos puede conducir al desarrollo de tolerancia ya que causan aumento en la sobreexpresión de los receptores afectados.

Receptor nuclear	Agonistas	Agonistas inversos
PXR	Amprenavir, bosentan, carbamacepina, cortisona, exemestano, ciclofosfamida, dexametasona, hidrocortisona, hiperforina, omeprazol, paclitaxel, fenobarbital, fenitoína, rifampicina, tamoxifeno, etc	Trabectedina
CAR	Fenobarbital, fenitoína, bilirrubina	Androstano

Tabla 2. Ejemplos de agonistas y agonistas inversos de los receptores PXR y CAR.

Un ejemplo de un activador potente del receptor PXR es la hiperforina, que es uno de los principios activos de la planta medicinal *hierba de San Juan* o *hipérico*. Esta hierba afecta de forma significativa a la farmacocinética del imatinib, observándose una reducción en el AUC y en la concentración máxima (C_{máx}) del fármaco del 32% y 29%, respectivamente (Smith 2004). Asimismo, la hiperforina

aumenta el aclaramiento del irinotecan y de su metabolito activo el SN-38 en un 12% y 42% respectivamente (Mathijssen 2002).

2.2.3.3.4. Inhibición enzimática

La inhibición enzimática es la pérdida de la capacidad metabólica que presenta un isoenzima ante la presencia de inhibidores enzimáticos (Figura 3). Cuando el fármaco objeto, sustrato de este isoenzima, se encuentra con el sistema enzimático inhibido, se metaboliza en menor cantidad o más lentamente, aumentando la intensidad de su efecto terapéutico y el riesgo de toxicidad. Si se trata de un profármaco o medicamento con metabolitos activos, puede producirse pérdida de eficacia. Y si el fármaco es de estrecho margen terapéutico, el riesgo es mayor (Del Arco 2008; Stockley 2009). Como ejemplo se puede citar una interacción importante y potencialmente grave, la que impide la biotransformación del tamoxifeno. El tamoxifeno es un profármaco que necesita metabolizarse en endoxifeno para ser activo, y para ello necesita la actividad del CYP2D6. Si se administran inhibidores de esta isoenzima, como fluoxetina, sertralina o paroxetina, puede haber fallo terapéutico del tamoxifeno (Tatro 2012).

Las enzimas biotransformadoras pueden ser inhibidas por diversos productos, incluidos los fármacos, de acuerdo con las leyes de la inhibición de enzimas:

- Inhibición competitiva: es el tipo de inhibición más frecuente. El agente inhibidor reduce la velocidad de metabolización del sustrato porque es un compuesto que se comporta también como otro sustrato de la enzima o bien es un compuesto que ocupa los centros activos de la enzima aunque no llega a ser metabolizado por ésta. El de mayor afinidad se une al receptor, impidiendo que lo haga el otro y que se metabolice. Este tipo de inhibición puede ser superada, aumentando la concentración del sustrato.
- Inhibición no competitiva: el agente inhibidor forma un complejo con la enzima mediante el cual se modifica parcial o totalmente y se hace imposible la unión de la enzima con su sustrato. La formación del complejo, y por tanto, la modificación estructural de la enzima, puede ser reversible o

irreversible, pero, en todo caso, la inhibición no es vencible, aun cuando aumente la concentración de sustrato. En el caso de la inhibición irreversible se precisa una nueva síntesis enzimática, por lo que las consecuencias pueden ser mayores, ya que el efecto dura hasta que se sintetizan de nuevo.

A diferencia de la inducción enzimática, se establece de forma rápida (2-3 días) y es un proceso dosis dependiente sobre el que inciden varios factores, tales como, la concentración del fármaco inhibidor y la semivida de ambos fármacos. Hay que tener en cuenta que al retirar el inhibidor, excepto en el caso de la inhibición irreversible, la actividad metabólica se recupera rápidamente, pudiendo darse una pérdida de efectividad. Sería un efecto similar al de la inducción enzimática, por lo que debe observarse al paciente, y si es posible, monitorizar las concentraciones plasmáticas del fármaco objeto de interacción. Puede ser necesario ajustar la dosis.

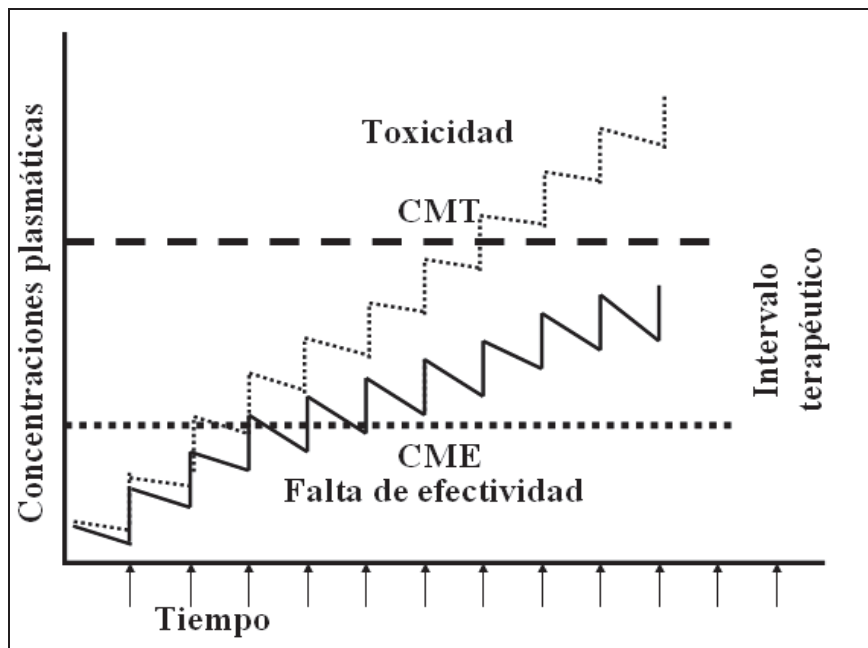


Figura 3. Inhibición enzimática (línea discontinua). CMT: concentración mínima tóxica. CME: concentración mínima eficaz.

Todas estas interacciones tendrán una relevancia clínica mayor si la eliminación del fármaco afectado se realiza a través de una única vía metabólica, y menor si existen dos o más vías metabólicas alternativas, a menos que sean

saturables o generen metabolitos tóxicos. Si las concentraciones séricas del fármaco permanecen dentro de los márgenes terapéuticos, la interacción puede no revestir consecuencias clínicas importantes, o incluso ser ventajosa; pero si se alcanzan concentraciones tóxicas, podrán aparecer reacciones adversas. Por ejemplo, la fenitoína, fármaco de estrecho margen terapéutico, presenta además una cinética de inactivación de orden 0 por saturación de la enzima; por tanto, la inhibición de su metabolismo será clínicamente relevante.

2.2.3.3.5. Factores genéticos implicados en el metabolismo de los fármacos

A la variabilidad en la respuesta farmacológica también contribuyen las alteraciones del material genético (Wilkinson 2005). Los avances en el campo de la genética han revelado que algunas de las isoenzimas del citocromo P450 presentan polimorfismo genético, y se encuentra asociado fundamentalmente a diferencias étnicas. Mayoritariamente, todos los individuos tienen dos copias o alelos de cada gen. El par de alelos más frecuente se denomina *tipo salvaje* o *wild type*. Cuando se dan variantes en los alelos salvajes se producen los polimorfismos genéticos: *tipo mutado* o *variant type*. Cuando estos alelos polimórficos no son funcionantes o hay una menor cantidad de los funcionantes, nos encontramos ante un *metabolizador lento*, con menos capacidad para biotransformar los sustratos. Por el contrario, cuando hay copias extra de los alelos, nos encontramos ante *metabolizadores rápidos* o *ultrarrápidos*, según el grado de variabilidad. Se trata, simplemente, de que una determinada proporción de la población tiene una variante de la isoenzima cuya actividad está aumentada o disminuida. El ejemplo más estudiado es la isoenzima CYP2D6, de la cual una pequeña proporción de la población (cerca de un 5-10% de la de raza blanca caucásica y entre el 0-2% de la de razas asiática y negra) posee una variante con poca actividad (*metabolizadores lentos*), mientras que la mayoría de la población posee la isoenzima normal (*metabolizadores rápidos*) (Guengerich 2003).

Es posible saber a qué grupo pertenece un individuo si se observa cómo metaboliza una dosis única de un fármaco de prueba. Esta capacidad (o falta de capacidad) para metabolizar ciertos fármacos explica por qué algunos pacientes

presentan toxicidad cuando se les administra un fármaco metabolizado por esta isoenzima, mientras que otros permanecen asintomáticos.

Por el momento, el análisis del genotipo de las isoenzimas del citocromo P450 se emplea únicamente en investigación y no constituye un método clínico sistemático. Es posible que, en un futuro próximo, sea una prueba sistemática empleada para adecuar la medicación a las características genéticas de cada paciente (Phillips 2001).

2.2.3.3.6. Predicción de las interacciones farmacológicas mediante el estudio de las isoenzimas del citocromo P450

Es importante conocer cuál es la isoenzima causante del metabolismo de cada fármaco, pues mediante pruebas *in vitro* con enzimas hepáticas humanas, a menudo puede saberse cómo y por qué interaccionan algunos fármacos. Por ejemplo, la ciclosporina es metabolizada por la CYP3A4, y sabemos que la rifampicina es un potente inductor de esta isoenzima, mientras que el ketoconazol inhibe su actividad; por tanto, no es extraño que la rifampicina reduzca los efectos de la ciclosporina y que el ketoconazol los aumente. Pero mucho más importante que descubrir retrospectivamente por qué interaccionan dos fármacos, es conocer lo que pueden aportar las pruebas *in vitro* sobre la predicción de posibles interacciones, lo que permitiría reducir los costosos estudios clínicos realizados en pacientes e individuos sanos, así como intervenir sin tener que esperar a que se observen las manifestaciones clínicas de las interacciones. Sin embargo, este pronóstico queda aún sujeto al azar, puesto que no conocemos todos los factores que pueden modificar el metabolismo o interferir en él (Bjornsson 2003; Bachmann 2001; Yao 2002; Venkatakrisnan 2003).

No obstante, lo que ocurre *in vitro* no siempre se cumple en la práctica clínica, porque en ésta hay otros factores implicados que no se conocen, como la cantidad de enzima disponible, la concentración del fármaco en el lugar de metabolización o la afinidad del fármaco por la enzima. También es preciso tener en cuenta que algunos fármacos son sustratos de varias isoenzimas del CYP450, de forma que una de las isoenzimas puede ser capaz de abarcar un mayor metabolismo para

compensar la vía inhibida; que algunos fármacos y sus metabolitos pueden inducir la isoenzima que los metaboliza; y que otros fármacos y sus metabolitos pueden inhibir una isoenzima concreta y no ser sus sustratos. Debido a la variedad de factores implicados en las consecuencias de administrar dos o más fármacos a la vez, no es fácil controlarlos y/o conocerlos todos. Otro factor que complica la predicción de las interacciones farmacológicas es que muchos inhibidores, inductores o sustratos de la gp-P también lo son de la isoenzima CYP3A4. Por consiguiente, algunas interacciones que se atribuían únicamente a la acción sobre esta isoenzima pueden deberse también a los efectos sobre la gp-P.

2.2.3.3.7. Peculiaridades de los pacientes onco-hematológicos

En oncología, la mayoría de los fármacos y/o de sus metabolitos pueden inhibir o inducir una o más de las isoformas del citocromo P450, alterando por ello el aclaramiento de los fármacos administrados concomitantemente como consecuencia de estas interacciones farmacológicas (Zhou 2007).

Particularmente, cuando las enzimas metabolizadoras están implicadas en la bioactivación de profármacos (ej. ciclofosfamida e ifosfamida), la inducción enzimática puede originar una mayor toxicidad. Un ejemplo ilustrativo de la cuantificación *in vivo* de la capacidad inductora de diversos fármacos tras su administración vía oral se puede consultar en el trabajo de Ohno y colaboradores (Ohno 2008).

La absorción oral de antineoplásicos que no son profármacos puede verse también modificada por metabolismo a nivel intestinal. Hay evidencia que indica que la actividad de las enzimas del CYP450 en la pared intestinal es un factor que altera significativamente la biodisponibilidad oral de fármacos que son sustratos de dichas isoformas, como anastrozol, exemestano, imatinib, letrozol, tamoxifeno y tretinoína (Zhang 2001).

Tanto la inhibición del sistema enzimático CYP450 hepático por fármacos como la cimetidina, el fluconazol o el ketoconazol, la claritromicina, el alopurinol y la isoniazida, como la inducción de este citocromo por fármacos como los

corticoides, los anticonvulsivantes y la rifampicina, pueden modificar el metabolismo de algunos antineoplásicos. En quimioterapia oncológica existe una potencialidad elevada de interacciones clínicamente significativas a este nivel entre fármacos citotóxicos y no citotóxicos que comparten la misma ruta de metabolismo hepático. Entre los fármacos antineoplásicos que son metabolizados parcial o totalmente por el sistema CYP450 están algunos alquilantes (ciclofosfamida e ifosfamida), los taxanos, los inhibidores de la topoisomerasa (etopósido, topotecan e irinotecan), los inhibidores de la aromatasa, los alcaloides de la vinca y otros fármacos como el imatinib, el gefitinib y el erlotinib (Rendic 2002; Carcelero 2013).

2.2.3.3.8. Reacciones de conjugación: glucuronidación

En esta fase del metabolismo, los fármacos o los metabolitos obtenidos en las reacciones de fase I se unen a una serie de moléculas endógenas, que los hacen más solubles. Suelen ser reacciones de conjugación en las que se enmascara un grupo funcional por la adición de nuevos radicales. La unión con acetilo, sulfato, glucurónico o ciertos aminoácidos, incrementa, aún más, la polaridad del fármaco y le permiten ser más fácilmente excretado. Los enzimas más conocidos son las UDP-glucuronosiltransferasas (UGT), la N-acetiltransferasa, las sulfotransferasas y las metiltransferasas.

Entre las reacciones de *fase II*, la glucuronidación es la más importante. De las moléculas implicadas, las más abundantes son las de la familia de la UGT, que cataliza la conjugación de sustancias endógenas (como la bilirrubina) y de fármacos con ácido glucurónico; en humanos existen al menos 2 familias (UGT1 y UGT2) y 3 subfamilias (UGT1A, UGT2A, UGT2B) de esta enzima, cuya expresión individual está sujeta a polimorfismos, por lo que la capacidad metabólica puede tener grandes diferencias interindividuales (Mackenzie 1997). Muchos productos endógenos, como la bilirrubina, los ácidos biliares, la tiroxina y los esteroides, son sustratos de la UGT. Tras la glucuronidación, las *b*-glucuronidasas bacterianas del intestino descomponen los productos de esta reacción, y la porción de fármaco no conjugada puede llegar a la circulación enterohepática (Cozza 2006). Cabe destacar

que algunas interacciones observadas *in vitro* por estos mecanismos no se han corroborado en la clínica.

La UGT puede sufrir inhibición o inducción enzimática dando lugar a interacciones farmacológicas. La mayoría de los datos sobre inhibición de la glucuronidación de un fármaco producida por otro proceden de estudios *in vitro* cuyos resultados no han podido confirmarse *in vivo*, por lo que no se puede hablar de interacciones clínicamente relevantes debidas a este mecanismo de producción. En cuanto a la inducción, los datos de experimentos *in vitro* muestran que los inductores de la UGT son los mismos fármacos que inducen al CYP450, por lo que es difícil discriminar si este mecanismo participa en las interacciones que producen fármacos como la rifampicina, fenitoína o carbamacepina (Kiang 2005).

Un ejemplo de inhibición a este nivel que no se ha podido corroborar en la clínica lo tenemos en la interacción entre irinotecan y sorafenib. En estudios *in vitro*, sorafenib inhibió la glucuronidación vía UGT1A1 y UGT1A9, por lo que podría aumentar las concentraciones plasmáticas de medicamentos que se eliminan por esta vía, como por ejemplo el irinotecan, si se administran concomitantemente. La asociación de sorafenib y de irinotecan produjo un aumento del AUC del metabolito activo del irinotecan, el SN-38, del 67-120%, y un incremento del irinotecan del 26-42% (Ficha Técnica, Nexavar®). No obstante, el hecho de que existan polimorfismos puede favorecer la aparición de respuestas anormales con algunas asociaciones de fármacos, pero con los conocimientos actuales es difícil interpretarlas. Como ejemplos de fármacos inductores de la UGT están paclitaxel, ciclofosfamida y dexametasona.

Otras transferasas están peor estudiadas que la UGT en lo que respecta a su posible participación en interacciones, aunque están bien caracterizadas desde el punto de vista molecular y se sabe que presentan también polimorfismos. El porcentaje de participación de éstas en el metabolismo de fármacos es mucho menor que el de las UGT o el CYP450.

2.2.3.4. Excreción

La excreción es el proceso por el que el medicamento y/o sus metabolitos se expulsan del organismo. Con la excepción de los anestésicos por inhalación, la mayoría de los fármacos se excretan por la bilis o la orina. Los órganos encargados son los riñones, hígado, sistema biliar e intestinos.

Las interacciones referentes a la eliminación son menos frecuentes e importantes que las relacionadas con el metabolismo, o con la absorción, ya que las interacciones clínicamente significativas sólo se producirán si afectan a moléculas farmacológicamente activas (Armijo 2008).

2.2.3.4.1. Excreción renal

El riñón es el órgano más importante en la excreción, especialmente de los fármacos y metabolitos hidrosolubles. Los tres principales sistemas utilizados son la filtración glomerular, la secreción tubular y la reabsorción tubular.

La sangre que penetra en el riñón a través de las arterias renales llega en primer lugar a los glomérulos, donde las moléculas de un tamaño suficientemente pequeño, como el agua, sales y algunos fármacos, pasan a través de los poros de la membrana glomerular y son filtradas a la luz de los túbulos. Las moléculas mayores, como las proteínas plasmáticas, y las células sanguíneas quedan retenidas. El flujo sanguíneo pasa luego a través del resto de los túbulos renales, donde los sistemas de transporte activo, con gasto de energía, son capaces de extraer los fármacos y sus metabolitos de la sangre y secretarlos al filtrado tubular. Las células tubulares poseen, además, otros sistemas de transporte activo y pasivo para la reabsorción de los fármacos. Algunos fármacos pueden alterar el pH del líquido tubular, los sistemas de transporte activo y el flujo sanguíneo renal, modificando por tanto la excreción de otros fármacos.

2.2.3.4.1.1. Cambios en el pH urinario

Al igual que ocurre con la absorción intestinal de los fármacos, la reabsorción pasiva depende de la proporción de fármaco que está en forma liposoluble no ionizada, lo que a su vez depende de su pK_a y del pH urinario. Sólo la forma no ionizada de un fármaco es liposoluble y capaz de difundir pasivamente de forma retrógrada a través de las membranas lipídicas de las células tubulares. Así, cuando el pH es elevado (alcalino), los fármacos débilmente ácidos (pK_a de 3,0 a 7,5) se encuentran sobre todo como moléculas ionizadas no liposolubles, que no difunden al interior de las células tubulares y, por tanto, permanecen en la orina y son excretados. Lo contrario ocurre con las bases orgánicas débiles, cuyos valores de pK_a oscilan entre 7,5 a 10,5. Así, los cambios de pH que aumentan la porción ionizada del fármaco (orina alcalina para los fármacos ácidos, ácida para los básicos) incrementan las pérdidas del fármaco, mientras que la modificación del pH en sentido opuesto aumenta su retención (Stockley 2009).

La importancia clínica de este mecanismo de interacción es escasa, pues aunque muchos fármacos son ácidos o bases débiles, casi todos son metabolizados en gran parte en el hígado transformándose en compuestos inactivos, y pocos se excretan inalterados en el riñón. En la práctica, sólo un número muy escaso de fármacos se ven afectados por los cambios en el pH urinario. Algunos ejemplos serían los cambios en la excreción de la quinidina o del ácido acetil salicílico (AAS) en dosis analgésicas debido a cambios de pH urinario causadas por los antiácidos (D'Arcy 1987); o el mayor aclaramiento del metotrexato debido a fármacos que alcalinizan la orina (Sand 1981). En casos de sobredosis, se ha utilizado el cambio deliberado del pH urinario para aumentar la eliminación de fármacos, como el metotrexato y los salicilatos.

2.2.3.4.1.2. Cambios en la excreción tubular renal activa

Los fármacos que emplean los mismos sistemas de transporte activo en los túbulos renales pueden competir entre sí por la excreción. Así, el probenecid reduce la excreción de la penicilina y de otros fármacos, quedando retenidos a nivel renal. Actualmente se sabe que el probenecid inhibe la secreción renal de

muchos otros fármacos aniónicos mediante la inhibición de transportadores aniónicos orgánicos (Lee 2004). Posiblemente, el probenecid también inhiba a transportadores como la gp-P a nivel renal, así que los fármacos que la inhiben o inducen podrían variar la eliminación renal de otros fármacos.

2.2.3.4.1.3. Cambios en el flujo sanguíneo renal

El flujo sanguíneo a través del riñón está controlado parcialmente por la producción de prostaglandinas vasodilatadoras renales, que actúan a nivel de las arteriolas aferentes y eferentes de las nefronas. Si se inhibe la síntesis de estas prostaglandinas puede disminuir la filtración glomerular y la excreción renal de algunos fármacos, aumentando sus concentraciones séricas. Una interacción que puede deberse a este mecanismo es la que origina un aumento de las concentraciones séricas de litio debido a la acción de algunos AINE.

2.2.3.4.2. Excreción biliar y ciclo enterohepático

Diversos fármacos se excretan en la bilis, ya sea inalterados o conjugados para hacerlos más hidrosolubles. La excreción biliar se produce siempre con gasto energético, ya que se realiza por transporte activo en el epitelio biliar en contra de un gradiente de concentración. Al depender de un receptor, éste puede ser bloqueado por sustancias con propiedades físico-químicas similares, lo que favorece la aparición de interacciones farmacológicas. La excreción biliar se da sobre todo en fármacos de peso molecular superior a 300 daltons y que presentan grupos polares y/o lipófilos.

En ocasiones el fármaco excretado por la bilis puede ser reabsorbido a nivel intestinal en un proceso pasivo a favor de gradiente de concentración, conocido como *circulación enterohepática*. Por la acción de la flora intestinal, algunos de los conjugados se metabolizan hasta el compuesto original, que luego se reabsorbe. Este proceso prolonga la permanencia del fármaco en el organismo, pudiendo aumentar el efecto terapéutico y también la toxicidad. Pero si disminuye la actividad de la flora intestinal debido, por ejemplo, a la administración de

antibióticos, el fármaco no recircula y se elimina con mayor rapidez. Esta interacción podría explicar la disminución de la eficacia de los anticonceptivos orales o de la activación de la sulfasalazina que se producen debido al tratamiento concomitante con penicilinas o tetraciclinas.

La circulación enterohepática se considera un proceso más de la distribución del fármaco. Las resinas de intercambio iónico como los adsorbentes intestinales pueden secuestrar fármacos y metabolitos, rompiendo el ciclo enterohepático y eliminando el fármaco del organismo.

2.2.3.4.2.1. Transportadores de fármacos a nivel hepático

Los fármacos que interfieren en la eliminación biliar lo hacen fundamentalmente inhibiendo o induciendo diferentes transportadores en la membrana del hepatocito. Cada vez más investigaciones muestran que numerosas proteínas transportadoras de fármacos, tanto de la familia del gen ABCB como de la familia del gen SLC, están implicadas en la extracción hepática de fármacos y su secreción a la bilis (Faber 2003). Todavía se desconoce la importancia clínica de este tipo de interacciones, pero se sabe que la bomba secretora de sales biliares ABCB11 es inhibida por fármacos como la ciclosporina y el bosentán. La inhibición de esta bomba podría aumentar el riesgo de colestasis, y el laboratorio fabricante de bosentán, desaconseja su uso concomitante (Tatro 2012).

2.2.3.4.3. Excreción intestinal

Los fármacos pueden pasar directamente de la sangre al interior del intestino por difusión pasiva, en partes distales en que el gradiente de concentración y la diferencia de pH lo favorezcan. También existen sistemas de transporte de membrana, como la gp-P, que facilitan la excreción. Los fármacos que se eliminan sin transformar a la luz intestinal a través de la bilis o del epitelio intestinal, y algunos metabolitos, pueden sufrir circulación enterohepática aumentando la exposición al fármaco.

2.3. Epidemiología de las interacciones farmacológicas

2.3.1. Epidemiología de las IF de forma general

Los primeros estudios que se realizaron sobre las modificaciones que puede producir un determinado fármaco sobre otro datan de los años 40, cuando se describió una disminución de la excreción renal de salicilatos debido al ácido *p*-aminobenzoico. Posteriormente, en 1960 se empiezan a describir en la literatura interacciones de fármacos como un problema relevante en la práctica clínica, siendo en este año cuando se incluye el término *interacción* entre los comprendidos en la reacción adversa a los medicamentos (RAM). En 1970, se publicaron bases de datos sobre *incompatibilidades terapéuticas*, recogiendo 7.000 interferencias analítica-fármaco y 10.000 interacciones fármaco-fármaco (Jankel 1990).

El primer intento por cuantificar el resultado de las IF en el ámbito hospitalario se remonta a un estudio realizado en el año 1966, donde se halló que la incidencia de reacciones adversas entre los pacientes que tomaban de 6 a 10 fármacos fue del 7%, pero entre los que tomaban de 16 a 20 fármacos aumentaba hasta el 40%, lo que representa un incremento desproporcionado. Se llegó a la conclusión de que, a medida que aumenta el número de fármacos administrados a un paciente, la incidencia de reacciones adversas también aumenta, siendo una posible explicación para este hecho la aparición de interacciones entre fármacos (Smith 1966).

En algunos de los primeros estudios sobre la frecuencia de IF, se comparaban de forma poco crítica los fármacos prescritos con listas de posibles IF, sin tener en cuenta que algunas de ellas pueden tener poca relevancia clínica o, simplemente, ser teóricas. Como ejemplo se puede citar el estudio llevado a cabo por el Programa Cooperativo de Farmacovigilancia de Boston (Boston Collaborative Drug Surveillance Program) para medir el efecto de las interacciones sobre la producción de reacciones adversas, cuyos resultados fueron publicados en 1968. En él, se llegó a la conclusión de que el 22% de las RAM son debidas a IF (Borda 1968). De este modo, se describió que había una incidencia muy elevada de IF y no

se correspondía con los datos clínicos reales. En la mayor parte de los estudios posteriores se ha evitado incurrir en este error y sólo se han considerado las posibles interacciones clínicamente importantes, obteniéndose incidencias del 4,7 (Puckett 1971), 6,3 (Shinn 1983) y 8,8% (Ishikura 1983). Con todo, no todos estos estudios establecen la necesaria distinción entre la incidencia de posibles interacciones potenciales y la incidencia de aquéllas en las que surgen realmente problemas clínicos. Y además estos son difícilmente comparables, ya que las fuentes de información utilizadas, la duración de los mismos, las características de los pacientes, etc., son muy diversas. En realidad, muchos pacientes presentan reacciones adversas graves debidas a interacciones, mientras que otros no las presentan.

En un estudio realizado en 2.422 pacientes tratados durante un total de 25.005 días, se observó que 113 (el 4,7%) tomaron combinaciones de fármacos con posibles IF, pero el efecto de la interacción sólo se detectó en 7 de ellos (un 0,3%) (Puckett 1971). En otro estudio hospitalario que incluyó a 44 pacientes tratados con entre 10 y 17 fármacos durante un período de 5 días se identificaron 77 IF potenciales, pero sólo una de ellas era realmente probable; otras cuatro IF se relacionaron con posibles reacciones adversas (el 6,5%) (Schuster 1982). Manon-Espaillet y col. encontraron, en pacientes tratados con anticonvulsivantes, que el 6% de los casos de toxicidad se debían a IF (Manon-Espaillet 1991). Estas cifras son bajas comparadas con las obtenidas en una encuesta hospitalaria de seguimiento a un total de 927 pacientes que habían tomado 1.004 combinaciones de fármacos con posible interacción. En el 44% de estos casos se realizaron modificaciones en la dosis (Haumschild 1987). En una revisión de éstos y otros estudios, las tasas de incidencia variaron entre el 2,2 y el 70,3%, y el porcentaje de pacientes que realmente resultaban afectados era inferior al 11,1% (Jankel 1990).

Manchon y col. revisaron la incidencia de interacciones en 639 pacientes ancianos, cifrándola en el 37% (Manchon 1989). Sin embargo, los resultados de otra revisión en la que se incluyó a un total de 236 pacientes geriátricos muestran una incidencia del 88% de interacciones clínicamente significativas, y un 22% de interacciones potencialmente graves y mortales (Lipton 1992).

En un hospital de Ottawa (Canadá) se realizó un estudio retrospectivo de todos los pacientes ingresados durante casi 7 años para calcular la densidad de incidencia de las IF potenciales. El 19,3% de los 140.349 ingresos estudiados presentó al menos una IF, siendo la densidad de incidencia de las IF potenciales del 18,8%. Como factores de riesgo determinaron influyente la edad del paciente, el número de medicamentos prescritos y el servicio médico responsable del paciente (Reimche 2011). Un estudio australiano reveló que aproximadamente el 10% de los ingresos hospitalarios estaba relacionado con el uso de fármacos, de los cuales el 4,4% se debían a IF (Stanton 1994). En un servicio de Urgencias estadounidense se obtuvo una incidencia muy elevada (entre el 47 y el 50%) de posibles IF (Goldberg 1996). Paille y col. encontraron que el 16% de los fármacos prescritos a un grupo de pacientes en tratamiento con antihipertensivos estaban contraindicados o eran inadecuados (Paille 1995), mientras que en otro estudio que incluyó a pacientes ancianos se halló una incidencia de sólo el 1% (Di Castri 1995). Cabría esperar una incidencia más elevada en el anciano, no sólo porque la edad avanzada afecta a la función renal y hepática enlenteciendo así la eliminación de los fármacos, sino también por el mayor número de fármacos administrados para el tratamiento de las comorbilidades (Cadieux 1989).

En España también se han realizado estudios de este tipo:

- En el Servicio de Medicina Interna del Hospital Clínico de Santiago de Compostela, se hizo un estudio para estimar la frecuencia y valorar la relevancia teórica y repercusión clínica real de las IF en los tratamientos de 412 pacientes al alta. Se encontraron 329 IF teóricas; el 39,9% de los pacientes presentaron al menos una interacción [IC95%, 34,9-44,9%]; y los anticoagulantes orales y la digoxina fueron los fármacos implicados con mayor frecuencia. Sin embargo, aunque la frecuencia de IF fue alta, la relevancia teórica y práctica fue baja (López 2005).
- Otro estudio prospectivo, realizado por el Servicio de Farmacología Clínica del Hospital San Cecilio de Granada, con el objetivo de estimar las IF en el Servicio de Medicina Interna y los factores asociados a su aparición en 120 pacientes, detectó que el 43% de pacientes tuvo al menos una IF potencial

no deseable y un 14% de las IF se asoció con RAM. El omeprazol fue el fármaco más implicado en las interacciones farmacocinéticas, al prescribirse conjuntamente con acenocumarol, fenitoína y digoxina. Las asociaciones de AINE con diuréticos saluréticos, insulina con beta-bloqueantes y AAS con prednisona fueron las interacciones farmacodinámicas más importantes. Además, el número de IF se asoció de forma estadísticamente significativa con el de prescripciones ($p < 0,001$), no siendo así para el sexo, edad y comorbilidad (Ibáñez 2008).

- El Servicio de Medicina Interna del Hospital San Pedro de Alcántara (Cáceres) realizó un estudio prospectivo para estimar la prevalencia de RAM que ocurrieron durante el ingreso hospitalario, los fármacos involucrados con mayor frecuencia y los factores de riesgo implicados en su aparición. Tuvo una duración de 10 semanas e incluyó 405 pacientes, de los que 102 (25%) presentaron alguna RAM durante la hospitalización, debiéndose el 84% de ellas a una IF. Los fármacos involucrados en estas IF eran principalmente sustratos e inhibidores de la isoenzima CYP2C9, inductores del CYP3A4 y sustratos del CYP2D6. Los factores de riesgo asociados fueron más de 12 días de hospitalización, presentar cualquier IF y disminución de más de un 20% de la tasa de filtración glomerular basal (Sánchez 2010).
- El Servicio de Farmacia del Hospital de Galdakao-Usansolo en Vizcaya, realizó un estudio usando un sistema automatizado de monitorización prospectiva de interacciones de relevancia clínica en 15.667 pacientes ingresados durante un periodo de 15 meses. En un 3% de los pacientes se detectaron interacciones de potencial relevancia clínica durante el ingreso, describiéndose que estos pacientes eran 10 años mayores y recibían 4 fármacos más que la media del resto de pacientes (Peral 2007).
- En el Servicio de Farmacia del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia se hizo un estudio durante 3 meses para determinar la prevalencia de IF clínicamente relevantes asociadas al tratamiento crónico de pacientes

mayores de 64 años que ingresaron en el hospital, así como los factores asociados a una mayor presencia de éstas. Se incluyeron 382 pacientes, de los que 41,6% presentaron en total 272 interacciones clínicamente relevantes. Las variables con asociación estadísticamente significativa a la presencia de IF fueron: polimedicación, presencia de insuficiencia respiratoria, estar en tratamiento con IBP, antagonistas de la vitamina K, diuréticos o antiagregantes (Iniesta 2011).

Martín y col. han descrito que el 10% de los ingresos hospitalarios por RAM se debe a IF (Martín 2002); mientras que Kelly cifra en un 6% el porcentaje de acontecimientos mortales debidos a IF (Kelly 2001). La probabilidad de que se produzcan interacciones aumenta con el número de medicamentos administrados simultáneamente al mismo paciente y puede fluctuar entre un 3% para los pacientes que toman pocos fármacos y más del 20% para los que reciben entre 10 y 20 principios activos (Nies 2001). Janchawee y col. han cuantificado el riesgo, hallando una odds ratio de 2,831 (IC95% 2,427-3,301) por cada medicamento añadido al mismo paciente; el riesgo es próximo al 100% de los pacientes tratados con más de 8 medicamentos. También el incremento de la edad aumenta el riesgo, con una odds ratio de 1,029 (IC95% 1,021-1,037) por cada año de vida o de 1,786 por cada 20 años, oscilando el riesgo de interacción entre el 1,5 y el 64,2% a lo largo de la vida, resultado que podría estar influido por un factor de confusión como es el hecho de que los pacientes de edad más avanzada reciben mayor número de medicamentos; el mismo argumento podría utilizarse para la gravedad de la enfermedad (Janchawee 2005).

En este conjunto de estudios comentados la frecuencia de aparición de IF es muy dispar, pero deja intuir que hay un número bastante elevado de pacientes en riesgo de padecerlas. Las IF presentan una elevada morbi-mortalidad en todo el mundo y, de forma indirecta, comprometen la eficacia de los tratamientos y la adherencia.

2.3.2. Epidemiología de las IF en pacientes onco-hematológicos

En teoría, los pacientes con cáncer son particularmente susceptibles al desarrollo de IF debido al elevado número de medicamentos que necesitan, ya que, además del tratamiento contra el cáncer, precisan fármacos para combatir la toxicidad y los síndromes relacionados con el cáncer y su tratamiento y los medicamentos para tratar otras comorbilidades. Además, los parámetros farmacocinéticos pueden verse alterados por diversas causas. Ejemplos serían la mucositis, frecuente durante el tratamiento quimioterápico, que reduce la absorción de fármacos en el tracto gastrointestinal; la malnutrición/desnutrición y la formación de edemas provocan un aumento del V_d ; o a que la aparición de una disfunción orgánica secundaria al tratamiento quimioterápico altere la excreción (Riechelmann 2007a).

Citamos a continuación 11 estudios que describen la epidemiología de las IF potenciales en pacientes onco-hematológicos:

- Un estudio retrospectivo, unicéntrico, incluyó 100 pacientes consecutivos con tumor sólido o hematológico que no habían recibido quimioterapia en las 4 semanas previas. Se encontró que el 63% de los pacientes presentaban al menos una IF potencial, que el 75% de las IF fueron de severidad moderada-grave y que las combinaciones de fármacos más comunes que interaccionan fueron opioides-benzodiacepinas (BZP), opioides-ISRS, AINE-heparinas de bajo peso molecular (HBPM), dexametasona-fenitoína y omeprazol-BZP (Riechelmann 2005).
- Otro estudio prospectivo, multicéntrico, incluyó 98 pacientes ambulatorios con cáncer colorrectal metastásico que recibían quimioterapia intravenosa con regímenes basados en irinotecán u oxaliplatino para identificar las IF potenciales en las que están involucrados estos fármacos. Se encontró que 71 pacientes tratados con irinotecan tomaban al menos un fármaco que provocaba IF potencial con aquél, siendo los más comunes loperamida, dexametasona y fenitoína. No hubo ninguna IF potencial en los pacientes tratados con regímenes basados en oxaliplatino (Jansman 2005).

- En una encuesta realizada a una población de 405 pacientes adultos ambulatorios con tumores sólidos, en tratamiento con quimioterapia estándar, se les preguntaba sobre los medicamentos que habían tomado en las 4 semanas previas. Se encontraron 276 IF potenciales en 109 pacientes (27%), siendo el 86% de severidad moderada-grave y el 55% del total de tipo farmacocinético. En el 87% de las IF estaban implicados los fármacos de la terapia de soporte y de las comorbilidades, mientras que en el 13%, los fármacos quimioterápicos. Las IF potenciales entre antineoplásicos y otros medicamentos incluyeron: warfarina con capecitabina, fluorouracilo, carboplatino, gemcitabina o paclitaxel; hidroclorotiazida con fluorouracilo y ciclofosfamida; quinolonas con ciclofosfamida; ondansetron y cisplatino; warfarina con tamoxifeno, fenitoína y cisplatino; ketoconazol con IBP; fenitoína con fluorouracilo; cimetidina con fluorouracilo; y furosemida con cisplatino. Las IF potenciales más comunes entre los fármacos de la terapia de soporte y de las comorbilidades, fueron entre AAS con beta-bloqueantes o IECA; AAS o warfarina con corticoides; y la asociación de IECA con proclorperazina. En este estudio, el número de medicamentos prescritos, el tipo de medicamento y el tipo de cáncer se relacionaron de forma significativa con la aparición de IF (Riechelmann 2007b).
- El Servicio de Farmacia del hospital de Alkmaar (Holanda) realizó un estudio en 91 pacientes para determinar la prevalencia de las IF potenciales entre los agentes antineoplásicos dispensados desde la farmacia hospitalaria y los medicamentos dispensados en farmacia comunitaria. Se encontró un total de 31 IF potenciales en 16 pacientes, requiriendo 15 de éstas intervención. Los medicamentos implicados con mayor frecuencia fueron antirretrovirales (40%), IBP (20%) y antibióticos (20%); en cuanto a los antineoplásicos, el más frecuente fue el metotrexato (33%) (Voll 2010).
- Un estudio retrospectivo, realizado en pacientes de cáncer terminales con el fin de determinar la frecuencia de IF potenciales de la terapia de soporte exclusivamente, halló que un 29% de los pacientes presentaba alguna IF,

comprendiendo los mismos tipos de medicamentos: AAS, anticonvulsivantes y warfarina (Riechelmann 2008).

- Otro estudio retrospectivo, que evaluó 298 ingresos no planificados de pacientes oncológicos durante 8 meses, detectó que seis de ellos (2%) se debieron a IF, estando implicados warfarina, captoprilo y fármacos antiinflamatorios (Miranda 2011).
- En un hospital universitario de la India, se realizó un estudio prospectivo de 6 meses de duración para identificar y documentar las IF potenciales detectadas en pacientes ingresados que recibían quimioterapia estándar. Se incluyeron 75 pacientes, se detectaron 213 IF, de las cuales 27, que incluían al menos un fármaco antineoplásico, se consideraron que requerían intervención clínica y se informaron al oncólogo (Kannan 2011).
- Estudiantes de Farmacia, con el objetivo de determinar la prevalencia de IF y los factores de riesgos en pacientes ingresados que recibían tratamiento antineoplásico, realizaron un estudio de 1 año en el Servicio de Onco-hematología de un hospital de Tehran (Irán). Incluyeron 224 pacientes consecutivos, adultos (14-90 años), siendo el 72,8% oncológicos y el 27,2% hematológicos. Se determinó una prevalencia global de IF del 37,5% de pacientes (84/224), siendo del 31,3% entre pacientes oncológicos y del 54,1% entre pacientes hematológicos. El número de IF fue significativamente mayor en pacientes hematológicos ($p = 0,019$). Los factores asociados a presentar al menos una IF fueron edad > 61 años, presentar enfermedad maligna hematológica, padecer ciertos tumores sólidos (esófago, testículo, cérvix) y el número de fármacos prescritos. Entre los factores asociados a presentar mayor número de IF se encontraron presentar enfermedad maligna hematológica, padecer ciertos tumores sólidos, mayor duración de estancia hospitalaria y el número de fármacos prescritos (Tavakoli-Ardakani 2013).
- En el Servicio de Onco-hematología de un hospital iraní, se realizó un estudio prospectivo durante 6 meses, para detectar el patrón y factores de riesgo de IF moderadas y graves. Se incluyeron 132 pacientes exclusivamente

hematológicos, con rango de edad de 5-69 años. Se administraron 1.651 medicamentos (rango: 5-23), siendo los 5 fármacos más comúnmente prescritos fluconazol (90,91%), trimetoprim-sulfametoxazol (71,97%), alopurinol (69,69%), imipenem (55,30%) y vancomicina (49,24%). Las 3 clases de fármacos antineoplásicos más frecuentes fueron citarabina (43,2%), antraciclinas (39,4%) [incluyendo daunorrubicina (n=31), idarrubicina (n=15), doxorubicina (n=4) y mitoxantrona (n=2)] y corticosteroides (31,1%). Se encontraron 185 IF de severidad moderada (38,38%) o grave (61,62%), en 83 pacientes (62,88% de los pacientes totales), siendo la media \pm desviación estándar de IF/paciente de $1,4 \pm 1,19$. Las clases de fármacos responsables de causar IF con más frecuencia fueron los antifúngicos azólicos (31,35%), los inmunosupresores (ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, micofenolato de mofetilo) (13,51%), trimetoprim-sulfametoxazol (9,73%), anticolvulsivantes (fenitoína, valproico) (8,11%), y antieméticos (granisetron, aprepitant) (7,02%) (Hadjibabaie 2013).

- En el caso específico de pacientes adultos con trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), se determinó la prevalencia de IF en el día -1 en 70 pacientes utilizando la base de datos Micromedex. Cada paciente tenía prescrito una mediana (rango) de 8 (4-16) fármacos. Se detectaron 128 IF potenciales (85,9% moderadas y 14,1% graves), siendo la mediana (rango) de 2 (1-11). La prevalencia de pacientes con una IF fue del 60,0%, y de pacientes con al menos una IF grave, del 21,4% (15/70). Los fármacos más comúnmente involucrados fueron ciclosporina, fenitoína y fluconazol (Guastaldi 2011).
- Un último estudio se ha realizado en pacientes oncológicos ambulatorios de un hospital de Ankara durante un mes, para detectar las IF potenciales y los efectos adversos relacionados con el tratamiento antineoplásico. Se incluyeron 347 pacientes, se detectaron 9.080 efectos adversos (correlación entre el número de efectos adversos con la edad del paciente y el número de fármacos) y 229 IF, siendo la prevalencia del 36,3%. No hubo correlación entre el número de efectos adversos y de IF (Bayraktar-Ekincioglu 2014).

Considerando los estudios anteriores, las combinaciones que con mayor frecuencia producen IF implican medicamentos empleados en el tratamiento de las comorbilidades, tales como antihipertensivos, anticoagulantes y anticonvulsivantes. Los factores de riesgo significativos son la presencia de tumores o metástasis cerebrales, el número de medicamentos administrados y el tipo de fármacos usados para tratar las comorbilidades. Con todo, la información disponible acerca de IF probadas es poco concisa. Quizás la falta de estudios sobre IF en pacientes onco-hematológicos con enfermedad maligna se deba a limitaciones metodológicas, ya que no sería ético evaluar las consecuencias clínicas de las IF de forma prospectiva sin modificar o suspender los fármacos involucrados. Otro aspecto a tener en cuenta es que los signos y síntomas del cáncer actúan como factores de confusión dificultando el diagnóstico de las IF para probar así su causalidad. No se ha determinado todavía la forma más eficiente de prevenir las IF en estos pacientes (Riechelmann 2009).

2.3.3. Epidemiología de las IF en pacientes pediátricos

En cuanto a la epidemiología de las IF en población pediátrica, hay pocos datos al respecto. En general, se espera que este grupo poblacional presente menor número de comorbilidades que los adultos y, por tanto, necesiten menor número de prescripciones. Así, las IF ocurrirán con mayor probabilidad entre fármacos de soporte o entre agentes antineoplásicos y fármacos de soporte. Haidar y col. dan algunos ejemplos de ello (Haidar 2011). Entre los fármacos de soporte, los grupos más comunes son anticonvulsivantes, antieméticos, antiácidos, antagonistas del ácido úrico, antimicrobianos y antiálgicos.

En algunos trabajos se han analizado las características y la frecuencia de RAM detectadas en niños, pero desde el punto de vista clínico (Martínez-Mir 1999; Impicciatore 2001; Rashed 2012; Telechea 2012). En un estudio realizado en una unidad de cuidados intensivos pediátricos, se determinó que en el 50% de los niños con RAM, ésta fue causada por una IF farmacodinámica (Telechea 2012). Otro estudio, en el que se analizó el perfil de IF en niños hospitalizados, excluyendo las áreas de urgencias, unidades de cuidados intensivos y oncología, se ha descrito

una media de 1,9 IF por tratamiento y una frecuencia de IF del 61,3%. En este estudio, un 17% de las interacciones notificadas fueron severas (Martinbiancho 2007).

No existen estudios publicados en pacientes pediátricos onco-hematológicos.

2.4. Probabilidad y relevancia clínica de las interacciones farmacológicas

2.4.1. Antecedentes

Las IF pueden generar problemas en la terapia farmacológica global del paciente. Su conocimiento y detección permite una actuación farmacéutica que mejora la calidad asistencial y puede aumentar la evidencia en esta área de conocimiento.

Existen diferentes factores que justifican la necesidad del estudio de las IF en el entorno farmacoterapéutico del paciente, destacando principalmente que:

- Permite conocer si la combinación de dos fármacos puede producir un efecto inesperado, ya sea beneficioso, adverso o de falta de eficacia.
- Motiva el estudio de los mecanismos de las IF.
- Permite establecer el riesgo potencial de que otros fármacos relacionados generen IF.
- Permite establecer estrategias terapéuticas alternativas.
- Las IF basadas en mecanismos farmacocinéticos pueden monitorizarse para evitar efectos no deseados. Así se justifica que en algunos grupos farmacológicos se realice la monitorización farmacoterapéutica.
- Permite profundizar en el conocimiento de factores que pueden influir en la magnitud de la IF, como el tiempo de administración o la dosis de los fármacos implicados.

Cuando se detecta una posible IF, se debe proceder a un análisis que permita establecer tanto la probabilidad como su relevancia clínica, que permitirá clasificar la IF y realizar, si es necesario, las modificaciones pertinentes en el tratamiento

farmacoterapéutico. Para determinar la probabilidad, es necesario conocer la evidencia, que podemos encontrar en las fuentes de información y bases de datos de IF (Horn 2007).

2.4.2. Concepto de probabilidad de interacción farmacológica

Para determinar la probabilidad, se utilizan algoritmos o escalas de probabilidad que incluyen diferentes cuestiones clínicas que, en función de la respuesta, permiten establecer si el evento está producido o no por una IF. Entre estas herramientas, las más usadas son el algoritmo de Naranjo (Naranjo 1981) y la escala de probabilidades de interacciones farmacológicas (EPIF) de Horn (Horn 2007). Ambas escalas han sido propuestas por expertos en este área de conocimiento y son las que más frecuentemente se utilizan para notificar o publicar una IF en la bibliografía.

No hay que olvidar que las posibles combinaciones de dos fármacos a partir de un tratamiento con n fármacos sería igual a $[n \times (n-1)]/2$. Así, en un paciente tratado con 12 fármacos distintos existirían 66 posibles parejas de fármacos y, dentro de las parejas que presentan interacción, las habrá clínicamente relevantes o no.

2.4.2.1. Algoritmo de Naranjo (Naranjo 1981)

Clásicamente, la metodología para establecer la probabilidad de una RAM o de una interacción entre 2 fármacos se basaba en la utilización del algoritmo de Naranjo, propuesto en la década de los años 80. Esta escala, realizaba un conjunto de preguntas y, en función de las respuestas que daba el investigador, se establecía el grado de probabilidad de que ese efecto adverso se debiera al medicamento evaluado. Por extrapolación y a falta de otras herramientas, debido a que frecuentemente las IF generan efectos adversos, esta escala de Naranjo se ha utilizado para establecer la probabilidad de las IF.

El algoritmo de Naranjo consta de 10 cuestiones relacionadas que, según la respuesta, generan una puntuación positiva o negativa y en función del valor

nominal se establece la probabilidad de causalidad de un efecto adverso o IF con la administración del fármaco (Tabla 3).

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

Las categorías correspondientes a la puntuación total son las siguientes: RAM definitiva: ≥ 9 ; RAM probable: 5-8; RAM posible: 1-4; RAM improbable/dudosa: 0.

Tabla 3. Algoritmo de Naranjo.

Las categorías definidas por el Algoritmo son:

- Definitiva: la reacción aparece con una secuencia temporal razonable tras la administración del fármaco. El efecto ya había sido referido previamente o es una respuesta esperada para el fármaco en estudio, confirmándose una mejoría tras la disminución o suspensión del fármaco y una reaparición del efecto tras la readministración del mismo, sin existir otra alternativa etiológica aparente.
- Probable: la reacción aparece con una secuencia temporal razonable tras la administración del fármaco. El efecto ya había sido referido previamente o es una respuesta esperada para el fármaco del estudio. Se produce una mejoría tras la reducción o suspensión del tratamiento, y cualquier otra

etiología es improbable o menos probable. No es necesaria información sobre la re-exposición.

- Posible: la reacción aparece con una secuencia temporal razonable tras la administración del fármaco. El efecto ya había sido referido previamente o es una respuesta esperada para el fármaco en estudio. Existe una posible alternativa etiológica que puede ser responsable de la RAM. No es necesaria información sobre la suspensión del fármaco o ésta puede no ser clara.
- Improbable/dudosa: la reacción no aparece con una secuencia temporal tras la administración del fármaco, o si existe, ésta es remota. El efecto no es una respuesta esperada, ni conocida para el fármaco en estudio. Hay una posible alternativa etiológica que puede ser responsable de la RAM.

Actualmente, el algoritmo de Naranjo ha caído en desuso, aunque aún puede encontrarse alguna IF que utiliza esta herramienta. Se considera que la herramienta más adecuada para realizar este proceso es la escala de probabilidades de interacciones farmacológicas de Horn. Entre los inconvenientes cabe destacar que el algoritmo de Naranjo presenta limitaciones importantes para determinar la probabilidad de una IF, como son el que no considere la presencia de dos fármacos en el evento, ya que está orientada a los efectos adversos generados por un solo fármaco, y además, las cuestiones número 3, 4, 6, 7 y 8 son difíciles de justificar en el área de las IF.

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

La EPIF ha sido diseñada para determinar la probabilidad de relacionar un evento con una interacción farmacológica. Está basada en la escala de probabilidad de efectos adversos de Naranjo, pero considerando la participación de dos fármacos en el evento, fármaco objeto (FO) como el que padece la IF y el fármaco precipitante (FP) que genera la IF, además de establecer preguntas específicas asociadas a los mecanismos de interacción de los fármacos.

Consta de 10 cuestiones clínicas que deben responderse atribuyendo una puntuación independiente por respuesta y una puntuación global obtenida tras la

suma de todos los resultados (Tabla 4). Y además, presenta unas directrices para la cumplimentación:

- Seleccionar la respuesta correcta para cada pregunta y calcular la puntuación global.
- Fármaco objeto: fármaco afectado por la interacción.
- Fármaco precipitante: fármaco que genera la interacción.
- Seleccionar *Desconocido* si se carece de la información o si la pregunta no es aplicable (dosis no cambiada, etc).

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

Las categorías correspondientes a la puntuación total son las siguientes: Altamente probable: > 8; Probable: 5-8; Posible: 2-4; Dudosa: < 2.

Tabla 4. Algoritmo de Horn.

El método de resolución de cada respuesta propuesto es el siguiente (Horn 2007):

- Pregunta 1: debe realizarse la búsqueda de la evidencia de la IF en la bibliografía que apoye dicha IF. Si hay evidencia positiva, sumaría un punto. Si hay estudios que indican que la asociación de los fármacos no genera IF, se restaría un punto. Si no hay información en humanos, se contesta desconocido y no se suma puntuación.
- Pregunta 2: el FP es el causante de la interacción. Si éste es inhibidor o inductor enzimático y la IF se corresponde con estos efectos, la respuesta será afirmativa y sumará un punto. Si el FP es inductor y el efecto que se muestra es el contrario o viceversa, se restará un punto. Si se desconoce el mecanismo, se contesta desconocido y no se suma puntuación.
- Pregunta 3: el FO es el que padece la IF. Es necesario conocer las propiedades farmacológicas del FO, tanto las farmacocinéticas como las farmacodinámicas: vías metabólicas, acción sobre receptores farmacológicos, perfil de efectos adversos y otras. Si el efecto realizado sobre el FO no se corresponde con sus propiedades farmacológicas, se restará un punto. Si se corresponde, sumará un punto. Si se desconoce el mecanismo, se contesta desconocido y no se suma puntuación.
- Pregunta 4: en esta cuestión se busca la relación temporal entre el efecto generado sobre el FO (efecto adverso, incremento o disminución de las concentraciones plasmáticas, disminución del efecto farmacológico) y la administración del FP. Si el FP es un inhibidor enzimático, su $t_{1/2}$ condicionará el momento de mayor efecto inhibitorio, y en el FO, su $t_{1/2}$ condicionará los cambios más importantes en sus concentraciones plasmáticas. Si hay relación temporal, se sumará un punto, si no hay relación se restará un punto. Si se desconoce el mecanismo, se contesta desconocido y no se suma puntuación.
- Pregunta 5: esta pregunta pretende confirmar la asociación entre la administración del FP y la afectación del FO. Si al suspenderse el FP remite la IF sobre el FO, sumará un punto. Si no, restará dos puntos. Si no se suspendió, se contesta desconocido y no se suma puntuación.

- Pregunta 6: es una cuestión relacionada con la anterior. Si la readministración del FP provoca de nuevo la IF, sumará dos puntos; si no se produce, restará un punto y si no se realiza, se contesta desconocido y no se suma puntuación.
- Pregunta 7: esta cuestión hace referencia a otras posibles causas que generen el evento sobre el FO independientemente de la presencia del FP. Si hay otras posibles causas (asociadas a la patología, características del paciente y otras) restará un punto; si no hay sospecha clara de otras causas, sumará un punto. Si no se sabe o se duda, se contestará desconocido y no se suma puntuación.
- Pregunta 8: esta cuestión hace referencia a la monitorización del FO. Variaciones de las concentraciones plasmáticas del FO y su determinación asociada a la administración del FP, objetivan aún más la IF. Así, si se determinó y se afectaron las concentraciones plasmáticas, sumará un punto. Si no se determinó, o no se afectaron, no sumará ni restará ningún punto.
- Pregunta 9: esta cuestión pretende mostrar más pruebas objetivas de la IF. Si hay otras evidencias de carácter farmacológico asociadas al FO (pérdida de eficacia, aparición de efectos adversos,...), puntuará un punto; si no, no sumará ni restará ningún punto.
- Pregunta 10: pretende asociar la magnitud de la IF con la dosis del FP. Si al aumentar o disminuir la dosis la IF aumentó o disminuyó, sumará un punto. Si no se afectó restará. Si no se realizó, no sumará ni restará ningún punto.

Aunque la EPIF de Horn presenta un contenido mucho más aplicable a las IF que el Algoritmo de Naranjo, también se han descrito algunas limitaciones como por ejemplo, dar falsos negativos en IF potenciales si no se han publicado casos anteriormente o si se desconoce la respuesta a algunos de los ítems; o no considerar las características del paciente (con posibles resultados diferentes en pacientes distintos).

2.4.3. Relevancia clínica de la interacción farmacológica

En el abordaje terapéutico de un problema de salud, se administra al paciente un medicamento o se le aplica una estrategia farmacoterapéutica con el fin de obtener un resultado clínico deseado. Dicho resultado puede verse afectado, entre otros motivos, por las interacciones medicamentosas, que pueden ser la causa de la aparición de problemas relacionados con ineffectividad o inseguridad del medicamento, considerados resultados clínicos negativos de la farmacoterapia (Panel de Consenso 2002). Por tanto, la identificación, prevención y tratamiento de las interacciones medicamentosas clínicamente relevantes se consideran aspectos de trascendencia en la consecución de los objetivos terapéuticos de la farmacoterapia.

2.4.3.1. Procedimiento para establecer la relevancia clínica de una interacción farmacológica (Amariles 2007)

2.4.3.1.1. Interacción farmacológica de mecanismo farmacodinámico

El proceso se fundamenta en el conocimiento del mecanismo de acción y los efectos terapéuticos y adversos de los fármacos, a lo que se añade la definición y seguimiento de parámetros relacionados con la efectividad y seguridad del tratamiento, idealmente de forma cuantitativa.

2.4.3.1.2. Interacción farmacológica de mecanismo farmacocinético

En el caso de las interacciones farmacocinéticas, el proceso es más complejo y requiere conocimientos farmacológicos, farmacoterapéuticos y clínicos más amplios. Los pasos a seguir serían:

a. Identificar y establecer la probabilidad de que la IF haga que las concentraciones plasmáticas del fármaco objeto en el estado estacionario queden fuera del margen terapéutico.

Esta probabilidad es inversamente proporcional a la diferencia entre los valores efectivos mínimo y máximo del margen terapéutico. En este sentido, el punto de partida del análisis y determinación de la relevancia clínica de una IF es establecer si alguno de los medicamentos que utiliza o utilizará el paciente se considera de estrecho margen terapéutico. En general, si los medicamentos a emplear tienen un margen terapéutico amplio, la posibilidad de IF de relevancia clínica es baja y, por tanto, no se justifica su análisis.

b. Identificar y establecer el resultado de la IF en las fases farmacocinéticas, en las concentraciones plasmáticas y en el efecto del fármaco afectado.

La consecuencia de la IF en las diferentes fases farmacocinéticas, en las concentraciones plasmáticas y, con ello, en el efecto del fármaco afectado, depende de:

- la magnitud en que la respectiva fase farmacocinética influye en las concentraciones plasmáticas alcanzadas con la administración del fármaco.
- la magnitud del cambio causado por la IF en la fase afectada.

En relación con este aspecto, la concentración plasmática media en estado estacionario (C_{ss}) es un excelente estimador de las concentraciones plasmáticas del fármaco. Dicha variable puede calcularse con la siguiente ecuación:

$C_{ss} = (F/Cl) \times (D/\tau)$, donde F es biodisponibilidad; Cl, aclaramiento sistémico; D, dosis, y τ , intervalo posológico.

Esta ecuación es una explicación probable del porqué las interacciones farmacocinéticas de relevancia clínica se deben básicamente a modificaciones en el aclaramiento sistémico o en la biodisponibilidad. En este sentido, un 70-80% de las interacciones farmacocinéticas de relevancia clínica tienen que ver con cambios en el Cl, fundamentalmente por cambios en la actividad metabólica hepática por inducción o inhibición enzimática (70-75%) o por cambios en la F, básicamente, modificaciones en el metabolismo presistémico, en la actividad de la gp-P o en el pH gastrointestinal (20-30%) (Amariles 2002). En los casos en que el Cl del fármaco dependa básicamente del aclaramiento renal, además de la posible

inhibición competitiva de la secreción tubular del fármaco (Launay-Vacher 2006) debe establecerse el grado de funcionamiento renal de acuerdo con la cuantificación o estimación del aclaramiento de creatinina y ajustar la pauta según las recomendaciones o guías existentes.

c. Identificación de la vía principal de eliminación del fármaco.

Por lo general, cuando el fármaco de estrecho margen terapéutico se elimina principalmente por vía hepática, la probabilidad de que la interacción sea de relevancia clínica es mayor. En el análisis de una interacción asociada al metabolismo hepático es básico:

- identificar la isoenzima de la familia del CYP450 responsable de la biotransformación del fármaco cuyo metabolismo puede ser alterado.
- identificar los fármacos que modifican la capacidad metabólica de dicha enzima.

La concentración plasmática del fármaco antes de la interacción es un factor que determina la influencia de la interacción sobre el efecto farmacológico. En este sentido, en los fármacos que siguen una cinética de eliminación de orden uno o lineal, la C_{ss} aumenta o disminuye proporcionalmente con la disminución o aumento del Cl ($C_{ss} \approx 1/Cl$). Por norma general, para que se presente una interacción farmacocinética de relevancia clínica se requiere una modificación del $\pm 20\%$ en la C_{ss} del fármaco de estrecho margen terapéutico (US Food and Drug Administration, 1999). En el caso de la inhibición enzimática asociada a una disminución mínima del 15-20% en el Cl , como $C_{ss} \approx 1/Cl$, una disminución del Cl del 10, el 15, el 20, el 30, el 50 o el 75% está asociada a un incremento del 11, el 18, el 25, el 43, el 100 o el 400% de la C_{ss} , respectivamente. En el caso de la inducción, se requiere un aumento mínimo del 25% en el Cl asociado a una disminución del 20% en la C_{ss} .

No hay que olvidar la valoración del efecto de la posible inhibición o inducción hepática en las concentraciones plasmáticas del fármaco. Cuando un fármaco origina una inhibición/disminución en la biotransformación sistémica de otro, puede llevar a la aparición de problemas de inseguridad cuantitativa. La inhibición

enzimática es el mecanismo farmacocinético responsable de la mayoría de las interacciones farmacocinéticas. Pero cuando un fármaco u otra sustancia generan un aumento o inducción de la biotransformación de otro, puede producir la inefectividad cuantitativa del tratamiento.

d. Cambios en las concentraciones plasmáticas por alteraciones en la F.

En los medicamentos administrados por vía oral, hay que valorar los posibles cambios en su F, especialmente en la cantidad absorbida (AUC y C_{máx}) y, por tanto, en sus concentraciones plasmáticas. En general, en el caso de los medicamentos de estrecho margen terapéutico administrados por vía oral, la probabilidad de que se produzca una interacción clínicamente relevante relacionada con cambios en la F es significativa cuando se presenta una variación superior al 20% en este parámetro, que define la eficiencia del proceso de absorción (US Food and Drug Administration, 1999). En este sentido, la F de un fármaco, tanto en magnitud como en velocidad, puede verse afectada, entre otros factores, por el pH, la motilidad gástrica, el flujo sanguíneo, el efecto de primer paso o metabolismo presistémico, la gp-P y los transportadores aniónicos orgánicos polipeptídicos.

d.1. Aspectos referentes a la forma farmacéutica que contiene el fármaco

Las formas farmacéuticas que deben pasar por un número mayor de etapas para estar en solución y listas para la absorción son las que tienen mayor probabilidad de sufrir interacciones clínicamente relevantes por cambios en el pH, vaciamiento gástrico o motilidad gastrointestinal. Por ello, se puede establecer el siguiente orden creciente de probabilidad: jarabes y elixires < polvos < cápsulas de gelatina blanda < cápsulas de gelatina dura < granulados < comprimidos < comprimidos recubiertos (Amariles 2002).

d.2. Alteraciones de la F a través del metabolismo presistémico o la actividad de la gp-P

El metabolismo presistémico o de primer paso se asocia a una F oral muy baja de algunos fármacos, entre ellos la ciclosporina, BZP, antagonistas de los canales

del calcio, inhibidores de la proteasa y estatinas (en especial, la lovastatina y simvastatina) (Wilkinson 2005). Los valores y efectos de dichos fármacos son muy sensibles a la inducción o inhibición del metabolismo presistémico. Por su parte, la gp-P es el vehículo de transporte de retorno de cierta proporción de fármaco de la sangre al intestino, afectando la cantidad neta absorbida, tal como se ha documentado para un amplio número de fármacos: antineoplásicos, antihipertensivos, antiinfecciosos, inmunosupresores, antidepresivos, neurolépticos y antiepilépticos (Takano 2006).

En general se ha evidenciado cierta concordancia entre el efecto inductor o inhibidor de la actividad metabólica de la CYP3A4, de localización intestinal, con el incremento o reducción de la actividad transportadora de la gp-P (Fromm 2003). Por ello, los efectos generados por la inhibición o la inducción del metabolismo presistémico de un fármaco son muy similares a los observados con las alteraciones de la actividad transportadora o secretora de la gp-P: la inhibición del metabolismo o de la actividad transportadora conduce a un aumento de la F y de los efectos farmacológicos, mientras que la estimulación enzimática o de la actividad transportadora causa su reducción. En este sentido, el metabolismo presistémico, tanto intestinal como hepático, y la actividad transportadora de la gp-P se convierten en determinantes significativos de la F (AUC y $C_{máx}$) y de la respuesta terapéutica, sin alteraciones significativas en la $t_{1/2}$ y en el Cl de varios fármacos. El zumo de pomelo se ha visto involucrado en generar interacciones de relevancia clínica relacionadas con alteraciones en la F de fármacos administrados por vía oral (Amariles 2007).

Algunos aspectos prácticos relacionados con las interacciones farmacocinéticas debidas a cambios en el metabolismo presistémico y la actividad de la gp-P son:

- Aproximadamente un 40% de los fármacos utilizados comúnmente tiene una F oral inferior al 50%, debido a problemas en la absorción, el efecto de primer paso o la actividad de la gp-P (Wilkinson 2005), y presentan una alta variabilidad farmacocinética intra e interindividual.

- En general, la diferenciación cuantitativa entre una interacción mediada por la gp-P o la CYP3A4 es muy compleja y requiere estudios diseñados específicamente con este propósito (Kharasch 2005). Lo importante es que habitualmente, si una sustancia causa la inhibición del metabolismo presistémico o de la actividad secretora de otro fármaco, conduce a un aumento de las concentraciones y, posiblemente, a problemas de toxicidad por dicho fármaco, mientras que la inducción genera una disminución y posible inefectividad del fármaco.

- Generalmente los fármacos de baja F oral y susceptibles de interacciones por alteraciones en este aspecto también forman parte de la lista de fármacos con coeficiente de extracción hepática elevada o dependientes del flujo (Van Harten 1988), como es el caso, entre otros, del propranolol, la lidocaína, el diltiazem, la meperidina, la morfina, el nifedipino y el salbutamol. Dichos fármacos, cuyo metabolismo hepático depende principalmente del flujo sanguíneo y poco de la actividad metabólica del hígado, sufren una biotransformación cercana al 70% de la cantidad que alcanza el hígado. En este sentido, la utilización de inhibidores o inductores afecta poco al metabolismo y al aclaramiento sistémico, pero significativamente al metabolismo presistémico (Kuypers 2005; Hynninen 2006).

2.4.3.2. Determinación de la relevancia clínica de una interacción farmacológica

Una vez conocida la probabilidad, el paso final del análisis es establecer la relevancia clínica y, en función de ello, decidir:

- No utilizar la combinación de los fármacos si existe contraindicación absoluta.
- Ajustar la posología y vigilar los parámetros de eficacia y seguridad del tratamiento farmacológico.
- Utilizar la combinación de fármacos, debido a que la interacción no es de relevancia clínica.

La relevancia clínica de una IF se establece a partir de la probabilidad y evidencia y del efecto clínico generado en el paciente, entendido como la gravedad. Desde el punto de vista de la gravedad del efecto generado por la IF, se podrían clasificar como (Amariles 2007):

- Grave: la IF puede causar daño o lesión al paciente. La consecuencia del resultado clínico negativo de la farmacoterapia puede causar o generar en el paciente la muerte, riesgo para la vida, hospitalización, una incapacidad permanente o significativa, anomalías congénitas o malformaciones al nacer, al igual que otros efectos que a juicio médico puedan comprometer la integridad del paciente y generar la necesidad de realizar una intervención quirúrgica para evitar la muerte, hospitalización o anomalías congénitas.
- Moderada: la interacción genera la necesidad de realizar un seguimiento del paciente. La consecuencia del resultado clínico negativo de la farmacoterapia puede causar una modificación (cambio o interrupción) de la farmacoterapia o el empleo de nuevos fármacos para tratar el problema relacionado con medicamentos, o bien la prolongación de la hospitalización del paciente.
- Leve: la interacción no causa daño al paciente. La consecuencia del resultado negativo de la medicación no requiere la modificación (cambio o interrupción) de la farmacoterapia o el empleo de nuevos fármacos para tratar el problema relacionado con medicamentos ni prolonga la hospitalización del paciente.
- No determinado: se desconoce la gravedad y repercusión clínica de la IF a falta de más evidencia; no se puede establecer recomendación específica de actuación.

Cabe destacar que algunos organismos Europeos han utilizado clasificaciones alfabéticas, como el modelo sueco u holandés. El sueco clasifica desde la categoría A, como IF sin relevancia clínica, a la categoría D, como IF con efectos adversos graves que contraindican la asociación (FASS 1997). El modelo holandés incluye dos categorías más: la E que genera IF muy graves, y la F, en la que se incluirían IF que pueden generar la muerte (Van Roon 2005).

En función de la evidencia, las IF pueden clasificarse como:

- Bien documentadas: se ha referenciado en algún ensayo clínico publicado o en varios casos clínicos documentados.
- Documentadas: se ha documentado en la ficha técnica del medicamento o en algunos casos clínicos.
- Escasamente documentadas: se ha documentado en uno o dos casos clínicos, o es extrapolable por publicaciones en las que se ha producido con otros principios activos del mismo grupo o con un mecanismo farmacocinético parecido.

Finalmente, los niveles de relevancia clínica se establecen, como se ha citado anteriormente, a partir de la probabilidad y evidencia (considerada en el algoritmo de Horn) y del efecto clínico generado en el paciente, entendido como la gravedad (Amariles 2007).

- Nivel I: riesgo muy alto. Los efectos de la IF pueden obligar a la hospitalización, ocasionar lesiones irreversibles, fallo del tratamiento y en casos extremos la muerte del paciente. No deben asociarse.
- Nivel II: riesgo alto. Los efectos de la IF son graves, por falta de eficacia o toxicidad. Se debe modificar la posología de los fármacos implicados y valorar los efectos adversos y/o la eficacia.
- Nivel III: riesgo medio. Los efectos de la IF son moderados o leves, por falta de eficacia o toxicidad. Se debe modificar la posología de algunos de los fármacos y valorar los efectos adversos y/o la eficacia.
- Nivel IV: riesgo bajo o leve. Los efectos de la IF se consideran tolerables. No requeriría intervención.

Esta clasificación ha sido la propuesta por algunos expertos y por los editores de la fuente de información terciaria *Drug Interaction Facts*, considerada como una de las más completas y mejor definidas (Tatro 2012).

En la Figura 4 se presenta la propuesta de algoritmo de decisión para el análisis de la relevancia clínica de las interacciones farmacocinéticas dada por Amariles (2007).

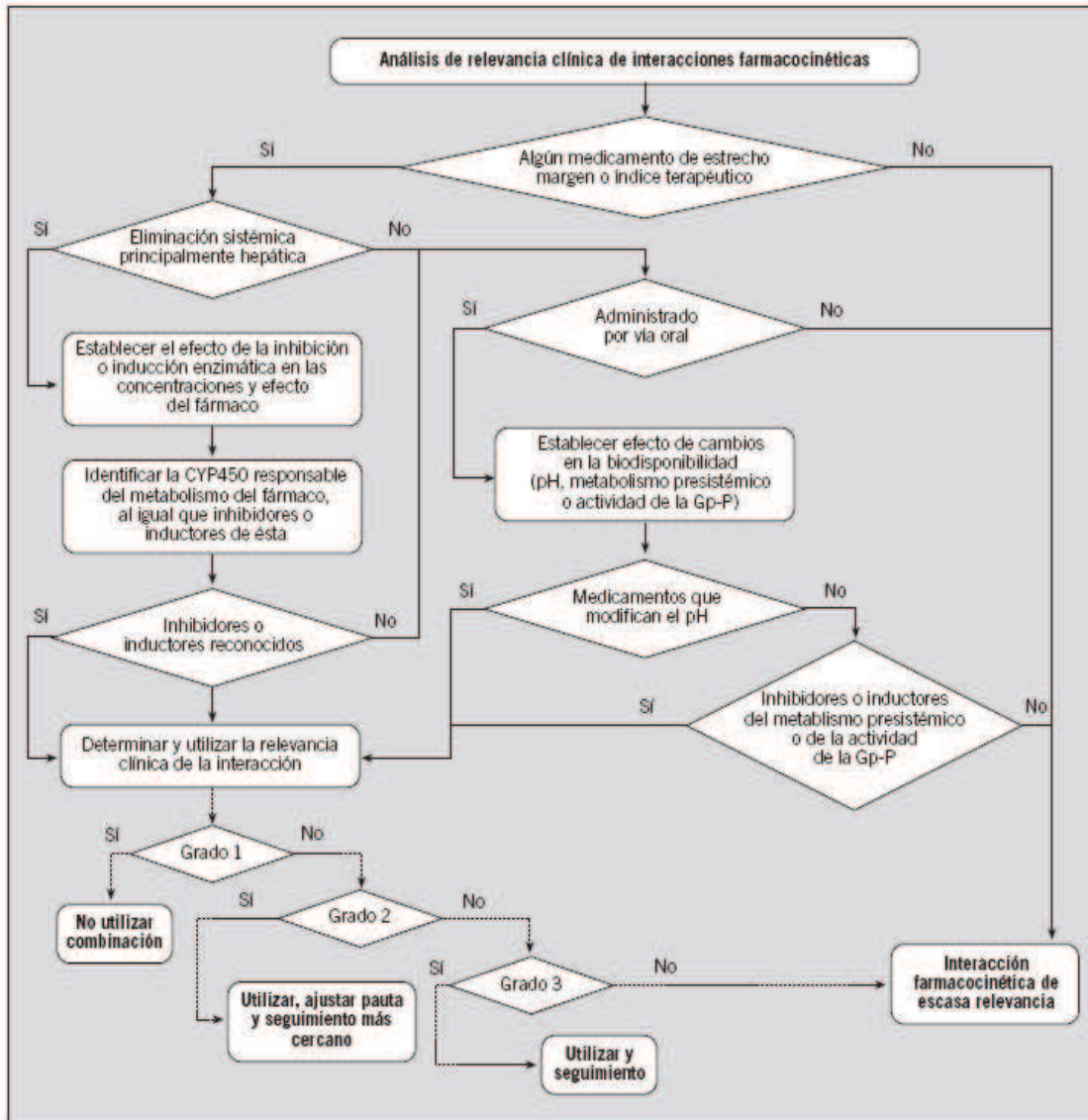


Figura 4. Algoritmo propuesto para establecer y valorar la relevancia clínica de las interacciones farmacocinéticas. CYP450: citocromo P450; Gp-P: glucoproteína P.

2.5. Principales bases de datos de Interacciones Farmacológicas

Existen numerosas bases de datos sobre interacciones farmacológicas, en diversos formatos, de acceso tanto gratuito como de pago. Pero en la práctica clínica su uso es bastante reducido. El mayor inconveniente que se plantea es la cantidad inmensa de bases de datos y fuentes de información disponibles que

hacen imposible un manejo eficiente, añadiendo la escasa concordancia entre ellas en cuanto a la información que ofrecen y con grandes diferencias en su calidad (Abarca 2004; Minh 2003). Con todo esto resulta especialmente difícil valorar la importancia clínica real que tiene cada una de las interacciones potenciales detectadas.

En el año 2008, un grupo formado por farmacéuticos de hospital, de atención primaria y del Servicio de Suministros Farmacéuticos del Servicio Andaluz de Salud (Rodríguez-Terol 2008) realizaron un trabajo con el fin de identificar las bases de datos de interacciones farmacológicas disponibles y valorar su calidad estructural. Tras realizar una búsqueda bibliográfica sin encontrar referencias fiables, los investigadores establecieron sus propios criterios de calidad mínima, que fueron 4:

- Estratificación según grado de gravedad
- Clasificación según nivel de evidencia
- Referencia bibliográfica de datos
- Descripción del manejo clínico

Los autores identificaron 54 bases de datos disponibles, y concluyeron que sólo un tercio cumplía los criterios mínimos, encontrando grandes discrepancias entre ellas. Además, los investigadores establecieron 11 criterios que aportaban peso ponderal, llegando a valorar 9 bases de datos: Bot-plus y Medinteract (100%), Guía de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, Lexi-interact y Medscape (89%), Hansten (83%), Micromedex y Stockley (78%), Drug Interactions Facts (68%). El 92% de las bases de datos describen el mecanismo de acción, el 87% estructura la información por principio activo, el 75% no declara tener conflicto de intereses, estratifica según nivel de gravedad, tiene soporte informático y la búsqueda es ágil. El 67% son bases de datos específicas, el 62% clasifica según nivel de evidencia, contiene referencias bibliográficas y describe el manejo clínico.

2.6. Actitud ante las interacciones farmacológicas

Las interacciones farmacológicas no son la única causa de iatrogenia que puede tener un paciente atendido en o desde el hospital, pero constituyen un factor controlable. Hay elementos clave de las características farmacocinéticas y del perfil de toxicidad de los fármacos que nos ayudan a conocer y a anticiparnos a los riesgos de las interacciones, ya que las consecuencias suelen ser una disminución o un aumento de su acción farmacológica, incluyendo tanto la efectividad terapéutica como la toxicidad. Puesto que la mayoría de las interacciones farmacológicas sólo causan resultados adversos en una minoría de pacientes, el conocer los factores de riesgo es importante para reducir la probabilidad de aparición de la interacción y la gravedad del cuadro clínico.

Frente a una posible interacción, hay varias posibilidades de actuación. La actitud debe depender del beneficio que se espera con la *asociación medicamentosa*, de la gravedad y frecuencia con que pueda aparecer la IF, y de las características de los pacientes y de su entorno. Si el medicamento precipitante u objeto de la interacción es de escaso valor terapéutico, no debería prescribirse. Si existen alternativas igual de eficaces y más seguras, debería sustituirse. Algunos riesgos pueden asumirse si los beneficios los superan y si el paciente, los profesionales sanitarios o los cuidadores son capaces de detectar los posibles efectos no deseados y de manejar correctamente las consecuencias de las interacciones farmacológicas. No hay que olvidar que la decisión de asociar medicamentos ha de basarse en la evidencia disponible en el momento de la toma de dicha decisión. Y si fuera inevitable una asociación que entrañe riesgo de interacción, deben tomarse las precauciones necesarias para evitarla, prevenirla o detectarla.

Cozza y col (2006) dan una serie de recomendaciones para manejar las interacciones:

- Si es posible, evitar la prescripción de fármacos que inhiban o induzcan significativamente las isoenzimas responsables de la metabolización.
- Prescribir fármacos que se eliminen por varias vías metabólicas.

- Prescribir fármacos que no tengan consecuencias graves si su metabolismo se encuentra aumentado o reducido.
- Siempre que sea posible, controlar las concentraciones plasmáticas del fármaco objeto de interacción, especialmente al añadir un inductor o inhibidor enzimático y al suspenderlo, teniendo en cuenta que el periodo en que se mantiene la inducción o la inhibición es variable.

Para concluir este apartado, es interesante conocer la frecuencia con que una interacción tiene consecuencias desfavorables para el paciente, por toxicidad o por ineficacia; esta frecuencia va a definir, junto con otras características, la importancia clínica de esa interacción. El otro aspecto de vital importancia es la gravedad del efecto de la interacción, particularmente aquellas interacciones con riesgo potencial para la vida del paciente, como son gran parte de las interacciones que afectan a los fármacos anticoagulantes o los hipoglucemiantes. Además, la posibilidad de que aparezca una interacción no significa que lo haga de manera constante, ya que son muchos los factores que pueden influir, unos dependientes de los fármacos y otros de las características y situación del paciente. Por tanto, para mejorar la calidad asistencial, médico y farmacéutico han de trabajar conjuntamente para evitar la aparición de las IF más frecuentes y, en particular, aquellas interacciones que pueden ser graves (Blower 2005).

III.- MÉTODO

3.1. Diseño del estudio

Estudio observacional prospectivo descriptivo sobre interacciones farmacológicas potenciales detectadas en los tratamientos médicos de pacientes onco-hematológicos ingresados.

3.2. Población del estudio

3.2.1. Criterios de inclusión

Pacientes adultos y pediátricos ingresados a cargo de los Servicios de Oncología, Hematología y Pediatría (Sección de Onco-hematología Infantil) del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, independientemente de que reciban tratamiento antineoplásico o no.

El censo de pacientes se obtuvo de la aplicación informática Selene®.

3.2.2. Criterios de exclusión

Pacientes en cuyo tratamiento médico no se incluya tratamiento farmacológico o que éste conste de un sólo fármaco.

3.3. Periodo de estudio

Doce semanas (Noviembre 2012 – Febrero 2013), durante las cuales se recopilaron los tratamientos médicos completos dos días a la semana. Se establecieron para ello los lunes y jueves de cada semana. En el caso de que alguno de esos días fuera festivo, se recogieron las prescripciones activas el siguiente día laboral.

3.4. Variables demográficas, clínicas y analíticas

A partir de la historia clínica electrónica se obtuvieron los siguientes datos:

Demográficos:

- Edad: medida en meses para el grupo de población pediátrica y en años para los pacientes adultos.
- Sexo: varón o mujer.
- Servicio médico responsable del paciente: Oncología, Hematología y Pediatría.

Clínicos:

- Presencia o ausencia de alergias o intolerancias, ya sea a fármacos o a otros compuestos químicos.
- Diagnóstico de base.
- Comorbilidades del paciente: su número y descripción.
- Presencia o ausencia de enfermedad maligna.
- En caso de presencia de tumor, se indicó si éste era sólido o hematológico.
- Diagnóstico del ingreso actual.
- Causa del ingreso actual: proceso agudo o crónico.
 - Se consideraron ingresos por procesos agudos aquellos en que se produjo el diagnóstico de la enfermedad onco-hematológica o debut, o que fueron causados por toxicidad farmacológica/radioterápica o aquellos debidos a un proceso intercurrente no relacionado con otra patología de base que presentara el paciente.
 - Se consideraron ingresos por procesos crónicos el ingreso para administración de tratamiento antineoplásico programado (médico o quirúrgico), el deterioro clínico relacionado con la enfermedad tumoral y la descompensación de cualquier patología de base/comorbilidad conocida del paciente.
- Administración o no de tratamiento antineoplásico en el ingreso actual.
- Tipo de tratamiento antineoplásico: quimioterapia (incluyendo quimioterapia clásica, anticuerpos monoclonales y nuevos antineoplásicos dirigidos), tratamiento hormonal, radioterapia y la combinación de quimioterapia + radioterapia (QMT+RDT).
- Performance status según la escala ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) (Oken 1982): esta escala informa del grado de progresión de la

enfermedad del paciente, de cómo afecta la enfermedad a las actividades diarias del paciente y determina el pronóstico y tratamiento adecuado (Tabla 5).

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

Tabla 5. Escala ECOG.

Analíticos:

- Creatinina sérica (mg/dL).
- Bilirrubina total (mg/dL).
- Fosfatasa alcalina (U/L).
- Aspartato-aminotransaminasa (GOT/AST) (U/L).
- Alanino-aminotransaminasa (GPT/ALT) (U/L).

Los valores analíticos fueron recogidos de la analítica que correspondía al día siguiente del ingreso o, en su defecto, de aquella posterior que comprendiera el mayor número posible de los parámetros antes descritos.

Los valores analíticos normales quedan reflejados en la Tabla 6.

Parámetro analítico	Adultos		Niños	
	Mujer	Varón	Mujer	Varón
Creatinina sérica (mg/dL)	0,5-0,9	0,7-1,2	0,5-0,9	0,7-1,2
Bilirrubina total (mg/dL)	0,05-1,2	0,05-1,2	0,05-1,2	0,05-1,2
Fosfatasa alcalina (U/L)	35-105	40-130	35-105	40-130
Aspartato-aminotransaminasa (U/L)	5-32	5-40	5-32	5-40
Alanino-aminotransaminasa (U/L)	5-33	5-40	5-33	5-40

Tabla 6. Valores analíticos, rango de normalidad.

3.5. Bases de datos de Interacciones Farmacológicas seleccionadas

Basándonos en los criterios mínimos establecidos por Rodríguez-Terol y colaboradores (2008), en que fueran bases de datos internacionales, con posibilidad de acceso, conocidas por los profesionales sanitarios y referenciadas en distintos trabajos (Abarca 2004; Minh 2003; Vitry 2007), se seleccionaron para el estudio las bases de datos Micromedex® (Micromedex healthcare series [online]) y Drug Interaction Facts® (Tatro 2012).

3.6. Procedimiento para el registro de los fármacos prescritos

Cada medicamento prescrito en el tratamiento médico se registró, y posteriormente se evaluó, por su principio activo; para aquellos medicamentos formados por la combinación de 2 ó más principios activos, se consideró cada uno de ellos por separado. Se incluyeron también en el análisis los medicamentos prescritos en la nutrición parenteral.

El registro de los medicamentos se realizó teniendo en cuenta, además, la vía de administración: oral, sublingual, parenteral (iv, im, sc), oftálmica, intranasal, inhalatoria, ótica, intratecal, tópica o transdérmica.

Para cada tratamiento se registró el número total de fármacos prescritos, desglosando el número de fármacos antineoplásicos y el resto de fármacos (prescritos bien como tratamiento de soporte o como tratamiento de las comorbilidades del paciente). Se definió como fármaco o agente antineoplásico aquel destinado a tratar la enfermedad onco-hematológica maligna, independientemente de su mecanismo de acción.

Los principios activos se clasificaron por grupo terapéutico según la clasificación ATC (anatómica-terapéutica-química) de medicamentos hasta el subgrupo químico.

3.7. Procedimiento para el análisis de los tratamientos médicos recopilados

Cada día del estudio se consideró a todos los pacientes que constaban en el censo como nuevos. Se cotejaron todas las líneas de prescripción del tratamiento en las 2 bases de datos, Micromedex® (Micromedex healthcare series [online]) y Drug Interaction Facts® (Tatro 2012), y se registraron todas las interacciones farmacológicas detectadas por pares, el grado de severidad y el grado de evidencia dados por la base de datos en cuestión, el mecanismo de la interacción, la descripción del efecto potencial o toxicidad, y si la pareja de fármacos que interaccionaban eran antineoplásicos entre sí, antineoplásicos con el resto de medicación o entre medicación general.

Se registraron todas las interacciones detectadas por cada una de las bases de datos, independientemente del nivel de severidad y evidencia. Los principios activos no incluidos en estas bases de datos no fueron excluidos del análisis descriptivo.

3.8. Definición de los niveles de severidad y evidencia

El nivel de severidad de la interacción farmacológica es particularmente importante a la hora de valorar la relación de beneficio riesgo de las alternativas terapéuticas. Con ajustes apropiados de la dosis o modificaciones del esquema de administración se pueden evitar la mayoría de las interacciones o sus consecuencias.

El nivel de evidencia o documentación determina el grado de confianza con que una interacción farmacológica altera la respuesta clínica. A través de una escala se representa la calidad y la relevancia clínica de las fuentes de información que sustentan la aparición de la interacción farmacológica. Hay que tener en cuenta que el nivel de evidencia no determina la incidencia o la frecuencia de una interacción y que es independiente del nivel de severidad de los efectos que ésta produce.

A continuación se muestran los niveles de severidad y evidencia para cada una de las bases de datos utilizadas ordenados de mayor a menor importancia.

3.8.1. Base de datos Micromedex® (*Micromedex healthcare series [online]*)

Nivel de severidad:

- **Contraindicado:** contraindicada la administración concomitante de ambos fármacos.
- **Grave:** la interacción quizá ponga en peligro la vida del paciente y/o requiera de intervención médica para minimizar o prevenir efectos adversos graves.
- **Moderado:** la interacción quizá provoque una exacerbación de una condición del paciente y/o requiera una modificación del tratamiento.
- **Leve:** la interacción tiene pocos efectos clínicos. Se puede observar un aumento en la frecuencia o severidad de los efectos colaterales pero no requerirá una modificación grave del tratamiento.
- **Desconocido:** desconocido.

Nivel de evidencia o documentación:

- **Excelente:** la existencia de la interacción queda claramente establecida por medio de estudios controlados.
- **Buena:** la bibliografía sugiere fuertemente que la interacción existe, pero no existen estudios controlados.
- **Pobre:** poca evidencia disponible, pero mediante consideraciones farmacológicas se puede sospechar que la interacción existe; o existe buena evidencia para agentes similares farmacológicamente.
- **Desconocido:** desconocido.

3.8.2. Base de datos Drug Interaction Facts® (*Tatro 2012*)

Nivel de severidad:

- **Grave:** la interacción pone en peligro la vida del paciente o le provoca un daño permanente.

- Moderado: la interacción puede provocar el deterioro del estado clínico del paciente. Si fuera necesario se añadirá tratamiento adicional, se prolongará la estancia hospitalaria o se producirá el ingreso hospitalario.
- Leve: la interacción tiene poca repercusión clínica, con efectos poco molestos o desapercibidos. No suele requerir tratamiento adicional.

Nivel de evidencia o documentación:

- Establecida: la existencia de la interacción queda probada por medio de estudios controlados. En estudios controlados realizados en humanos se ha demostrado la alteración del efecto farmacológico o la interacción farmacocinética.
- Probable: la existencia de la interacción es muy probable pero no se ha demostrado clínicamente. En estudios controlados realizados en humanos se ha demostrado la interacción farmacocinética que probablemente origina una respuesta alterada, o experimentos en animales confirman una IF que se ha reportado en casos clínicos o en estudios no controlados realizados en humanos.
- Esperada: la IF puede ocurrir, ya que hay algunos datos fiables pero se necesitan más estudios. En estudios controlados realizados en humanos se ha demostrado la interacción farmacocinética que se espera que provoque la alteración en la respuesta pero no se ha podido confirmar la relación concentración plasmática-respuesta; o se han reportado múltiples casos clínicos o estudios no controlados en los que se altera la respuesta.
- Posible: la IF puede ocurrir pero los datos son muy limitados. Aunque se ha demostrado la interacción farmacocinética, no es posible predecir si la respuesta se alterará, o la evidencia está dividida en si existe o no la IF, o hay pocos datos que sugieran una alteración de la respuesta farmacológica.
- Improbable: no hay buena evidencia de la alteración del efecto clínico. Aunque se ha demostrado la interacción farmacocinética, se desconoce la alteración farmacológica, o la bibliografía disponible es de baja

calidad o hay estudios controlados que descartan la existencia de una IF clínicamente significativa.

Además, esta base de datos proporciona una escala de significación, numerada del 1 al 5, siendo el 1 una IF grave y bien documentada, mientras que el 5 se refiere a la IF con grado de documentación posible o improbable. Según el nivel de severidad y evidencia se definen los 5 ítems de la escala de significación (Tabla 7).

Grado de significación	Nivel de severidad	Nivel de evidencia o documentación
1	Grave	Esperada o superior
2	Moderada	Esperada o superior
3	Leve	Esperada o superior
4	Grave o moderada	Posible
5	Leve	Posible
	Cualquiera	Improbable

Tabla 7. Grados de significación por la base de datos Drug Interaction Facts®.

3.9. Relevancia clínica de las interacciones farmacológicas

Para establecer la relevancia clínica de las interacciones farmacológicas detectadas, se siguió el siguiente criterio:

- Para las interacciones detectadas con la base de datos Micromedex®, se consideraron clínicamente relevantes todas aquellas con nivel de severidad *contraindicado*, *grave* y *moderado*, independientemente del nivel de evidencia.
- Para las interacciones detectadas con la base de datos Drug Interaction Facts®, se consideraron clínicamente relevantes todas aquellas con nivel de severidad *grave* y *moderado*, independientemente del nivel de evidencia y del grado de significación.

Los niveles de severidad *contraindicado* y *grave* asignados por la base de datos Micromedex® se establecieron como equiparables al nivel de severidad *grave* de la

base de datos Drug Interaction Facts®; igual consideración se hizo para el nivel de severidad *moderado* de ambas bases de datos.

3.10. Determinación del tamaño de la muestra

Para la estimación del tamaño muestral de tratamientos se tomó como referencia la tabla del *Número de sujetos necesarios para la estimación de una proporción* (Argimon Pallás 2004). No hay datos precisos en la literatura sobre la frecuencia de aparición de interacciones farmacológicas en onco-hematología, situándose los datos entre el 30 y el 60%, según se referencia en algunos trabajos de metodologías dispares (Riechelmann 2005; Riechelmann 2007b; Riechelmann 2008; Riechelmann 2009). Tomando el valor de proporción esperada del 30%, con una precisión del 3% y un nivel de confianza del 95%, el tamaño de muestra mínimo necesario sería de 896 tratamientos para analizar.

Por cuestiones prácticas de análisis y agrupación de datos, la muestra se ha dividido en 3 grupos poblacionales:

1. Grupo de población adulta: Servicio de Oncología
2. Grupo de población adulta: Servicio de Hematología
3. Grupo de población infantil: Onco-hematología pediátrica

3.11. Análisis descriptivo

Se realizó un análisis descriptivo de los datos demográficos, clínicos y analíticos previamente mencionados, tanto de forma numérica como nominal. También se analizaron de forma descriptiva los medicamentos prescritos en los tratamientos estudiados y las IF potenciales totales y clínicamente relevantes detectadas por ambas bases de datos.

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

3.12. Análisis epidemiológico de interacciones farmacológicas

- Se determinó la prevalencia de:
 - Tratamientos con alguna IF:

$$\frac{N^{\circ} \text{ tratamientos con alguna IF}}{N^{\circ} \text{ total de tratamientos}} \times 100$$

- Tratamientos con IF clínicamente relevantes:

$$\frac{N^{\circ} \text{ tratamientos con alguna IF relevante}}{N^{\circ} \text{ total de tratamientos}} \times 100$$

- Las IF clínicamente relevantes en el total de las IF detectadas por cada base de datos:

$$\frac{N^{\circ} \text{ IF relevantes}}{N^{\circ} \text{ IF totales}} \times 100$$

- Tratamientos con IF clínicamente relevantes entre los tratamientos con al menos una IF en el global de fármacos prescritos:

$$\frac{N^{\circ} \text{ tratamientos con IF relevantes}}{N^{\circ} \text{ tratamientos con alguna IF}} \times 100$$

- Se determinó la densidad de incidencia, tomando el valor promedio para el total de los días de seguimiento, para:
 - Las IF totales, calculando para cada día de seguimiento la densidad de incidencia obteniendo el n° de IF totales/ 100 tratamientos-día.

$$\frac{N^{\circ} \text{ de IF detectadas ese día}}{N^{\circ} \text{ tratamientos estudiados ese día}} \times 100$$

- Las IF clínicamente relevantes, calculando para cada día de seguimiento la densidad de incidencia obteniendo el nº de IF clínicamente relevantes/ 100 tratamientos-día.

$$\frac{N^{\circ} \text{ de IF relevantes detectadas ese día}}{N^{\circ} \text{ tratamientos estudiados ese día}} \times 100$$

3.13. Estadística inferencial. Análisis de los factores de riesgo

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

- Presencia de IF detectadas por la base de datos Micromedex® (MMX) (sí/no): variable dependiente categórica que indica la presencia o ausencia de IF detectadas tras el análisis de un tratamiento médico por la base de datos MMX.
- Presencia de IF detectadas por la base de datos Drug Interaction Facts® (DIF) (sí/no): variable dependiente categórica que indica la presencia o ausencia de IF detectadas tras el análisis de un tratamiento médico por la base de datos DIF.
- Presencia de IF clínicamente relevantes detectadas por la base de datos MMX (sí/no): variable dependiente categórica que indica la presencia o ausencia de IF clínicamente relevantes detectadas tras el análisis de un tratamiento médico por la base de datos MMX.
- Presencia de IF clínicamente relevantes detectadas por la base de datos DIF (sí/no): variable dependiente categórica que indica la presencia o ausencia de IF clínicamente relevantes detectadas tras el análisis de un tratamiento médico por la base de datos DIF.
- Número de IF totales detectadas por la base de datos MMX: variable dependiente numérica que indica el número de IF totales detectadas tras el análisis de un tratamiento médico por la base de datos MMX.
- Número de IF totales detectadas por la base de datos DIF: variable dependiente numérica que indica el número de IF totales detectadas tras el análisis de un tratamiento médico por la base de datos DIF.

- Número de IF clínicamente relevantes detectadas por la base de datos MMX: variable dependiente numérica que indica el número de IF clínicamente relevantes detectadas tras el análisis de un tratamiento médico por la base de datos MMX.
- Número de IF clínicamente relevantes detectadas por la base de datos DIF: variable dependiente numérica que indica el número de IF clínicamente relevantes detectadas tras el análisis de un tratamiento médico por la base de datos DIF.

Las variables independientes seleccionadas, y previamente definidas, fueron las siguientes:

- Edad: medida en meses en el subgrupo de población infantil y en años en los dos subgrupos de población adulta. Numérica.
- Sexo: varón o mujer. Categórica.
- Presencia o ausencia de enfermedad maligna (sí/no). Categórica.
- Causa del ingreso actual: proceso agudo o crónico. Categórica.
- Administración de tratamiento antineoplásico en el ingreso actual (sí/no). Categórica.
- Performance status según la escala ECOG. Se definieron dos grupos: Para adultos: ECOG < 2 y ECOG ≥ 2; para niños: ECOG < 1 y ECOG ≥ 1. Categórica.
- Número de comorbilidades del paciente. Numérica.
- Creatinina sérica (mg/dL). Numérica.
- Bilirrubina total (mg/dL). Numérica.
- Fosfatasa alcalina (U/L). Numérica.
- Aspartato-aminotransaminasa (U/L). Numérica.
- Alanino-aminotransaminasa (U/L). Numérica.
- Número total de medicamentos prescritos en cada tratamiento. Numérica.
- Número de fármacos antineoplásicos prescritos en cada tratamiento. Numérica.
- Número de otros fármacos prescritos en cada tratamiento. Numérica.

Se recurrió a modelos de regresión logística y regresión lineal para identificar los factores de riesgo asociados con las IF. Para ello, previamente se realizó el análisis univariante entre las variables dependientes e independientes. En la Tabla 8 se resumen las pruebas estadísticas utilizadas.

		Variable dependiente	
		Catagórica	Numérica
Variable independiente	Catagórica	Chi-cuadrado (corrección de Yates) OR (IC95%): fuerza de asociación	T student (para muestras independientes)
	Numérica	T student (para muestras independientes)	Correlación bivariada (coeficiente r de Pearson): fuerza de asociación

Tabla 8. Pruebas estadísticas utilizadas.

Para las variables numéricas se asumió la distribución normal. En el análisis multivariante se incluyeron las variables para las que se obtuvo un valor de $p < 0,05$ en el análisis univariante. Se consideró el modelo de regresión logística para determinar la probabilidad de aparición del evento (presencia/ausencia de la IF) en función de las variables independientes catagóricas y numéricas que resultaron incluidas en el modelo ($p < 0,05$). Además se obtuvieron las curvas COR (Característica Operativa del Receptor). Se consideró el modelo de regresión lineal para obtener la ecuación que determina el número de IF potenciales en función de las variables independientes numéricas que resultaron incluidas en el modelo ($p < 0,05$). Todos los análisis estadísticos se realizaron a través del paquete estadístico SPSS® versión 20.0.

3.14. Comparación entre las dos bases de datos en la detección de interacciones farmacológicas

Se realizó un estudio descriptivo de las interacciones farmacológicas detectadas por ambas bases de datos, o interacciones comunes, y de las que detectan individualmente cada una de ellas.

Para las interacciones comunes a ambas bases de datos, se comparó la concordancia entre los grados de severidad otorgados respectivamente a través de la razón de verosimilitudes y del coeficiente *kappa*. En la interpretación del coeficiente *kappa* se utilizó la referencia Landis 1977:

Coeficiente <i>Kappa</i>	Fuerza de concordancia
< 0,00	Mala
0,00 – 0,20	Pobre
0,21 – 0,40	Débil
0,41 – 0,60	Aceptable
0,61 – 0,80	Bueno
0,81 - 1	Excelente

3.15. Descripción de las interacciones farmacológicas clínicamente relevantes más frecuentes y propuesta de alternativas

Se propusieron estrategias o alternativas para minimizar las IF relevantes más frecuentes basándose en la información científica disponible.

3.16. Aspectos éticos

Este estudio obtuvo el dictamen favorable del Comité Ético de Investigación Clínica del hospital, aprobado en el acta 09/2012 el 29 de octubre de 2012.

Se notificaron las RAM de las que se tuvo conocimiento, durante el estudio, al Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad Autónoma de la Región de Murcia, a través del sistema de tarjeta amarilla, según la legislación vigente en ese momento (Real Decreto 1344/2007, de 11 de octubre, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano).

IV.- RESULTADOS

Se analizaron un total de 1.166 tratamientos médicos, pertenecientes a 341 pacientes. Se encontraron un total de 3.155 interacciones farmacológicas por la base de datos Micromedex, y 1.989 por la base de datos Drug Interaction Facts.

Por cuestiones prácticas de análisis y agrupación de datos, la muestra se ha dividido en 3 grupos poblacionales:

1. Grupo de población adulta: Servicio de Oncología.

Se han analizado 699 tratamientos, de 246 pacientes, detectándose 1.549 IF totales por MMX y 715 por DIF.

2. Grupo de población adulta: Servicio de Hematología.

Se han analizado 317 tratamientos, de 58 pacientes, detectándose 1.349 IF totales por MMX y 1.025 por DIF.

3. Grupo de población infantil: Onco-hematología pediátrica.

Se han analizado 150 tratamientos, de 37 pacientes, detectándose 257 IF totales por MMX y 249 por DIF.

A continuación, se han comparado cualitativamente ambas bases de datos en cuanto a las parejas de IF identificadas entre los tres grupos poblacionales y, para aquellas parejas comunes, se compara el grado de severidad otorgado por cada una de ellas.

Por último, se describen 4 reacciones adversas que se notificaron al Centro Regional de Farmacovigilancia.

4.1. Grupo de población adulta: Servicio de Oncología

4.1.1. Análisis descriptivo de las características de los pacientes

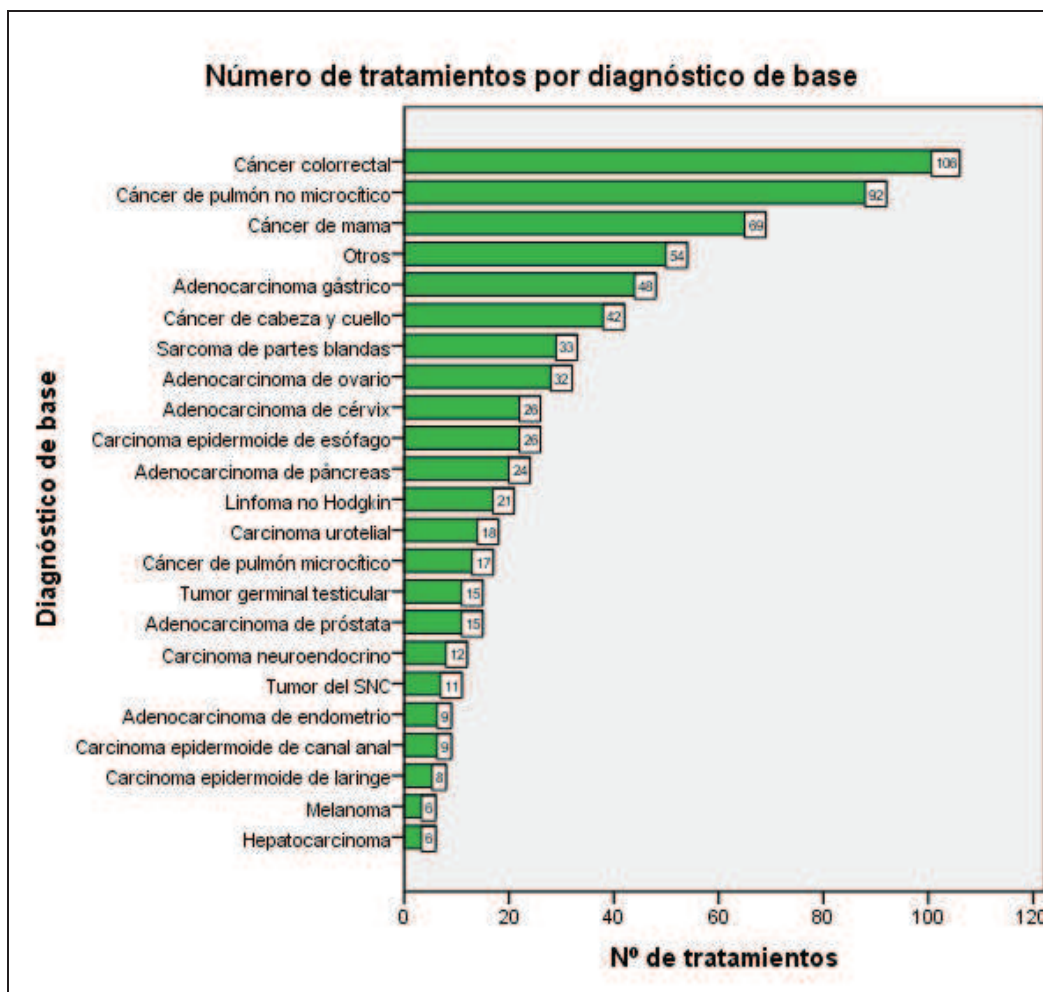
Se analizaron 699 tratamientos, correspondientes a 246 pacientes. Las principales características de los pacientes se resumen en la Tabla 9.

Variables		Por paciente n = 246	Por tratamiento n = 699
Edad (años)	Mediana (rango)	64 (17-87)	63 (17-87)
Sexo	Hombre	145 (58,9%)	383 (54,8%)
	Mujer	101 (41,1%)	316 (45,2%)
Tipo de enfermedad	Maligna	244 (99,2%)	697 (99,7%)
	No maligna	2 (0,8%)	2 (0,3%)
Alergia a medicamentos	No	200 (81,3%)	582 (83,3%)
	Sí	46 (18,7%)	117 (16,7%)
Analgésicos (paracetamol, tramadol, opioides)	Antibióticos	20	50
	AINEs	16	37
	Antineoplásicos	3	13
	Metales pesados	3	4
	Otros	2	10
	Performance status		
	ECOG = 0	NA	58 (8,3%)
	ECOG = 1	NA	208 (29,8%)
	ECOG = 2	NA	244 (34,9%)
	ECOG = 3	NA	160 (22,9%)
	ECOG = 4	NA	29 (4,1%)

AINEs: antiinflamatorios no esteroideos; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; NA: no aplicable, ya que un mismo paciente pudo tener más de un ingreso durante el periodo de estudio.

Tabla 9: Características de los pacientes adultos del Servicio de Oncología

Un análisis pormenorizado de la variable *Diagnóstico de base* por tratamiento se puede observar en la Figura 5.



SNC: sistema nervioso central.

Figura 5. Número de tratamientos por diagnóstico de base en pacientes oncológicos adultos.

Las comorbilidades que presentaron los pacientes se describen en la Tabla 10. La mediana de comorbilidades por tratamiento fue de 2 (0-7) y por paciente de 1 (0-7), distribuyéndose de la siguiente forma:

- Ninguna comorbilidad: 65 pacientes /195 tratamientos
- Una comorbilidad: 64 pacientes /181 tratamientos
- Dos comorbilidades: 55 pacientes/178 tratamientos
- Tres comorbilidades: 30 pacientes/73 tratamientos
- Cuatro comorbilidades: 17 pacientes/39 tratamientos
- Cinco comorbilidades: 10 pacientes/ 19 tratamientos
- Seis comorbilidades: 4 pacientes /11 tratamientos
- Siete comorbilidades: 1 paciente /3 tratamientos.

Comorbilidad	Por paciente	Por tratamiento	Comorbilidad	Por paciente	Por tratamiento
ACxFA	14	36	HTA	95	246
Alzheimer	1	1	HTP	3	5
Anemia ferropénica	4	21	Insuficiencia cardiaca	6	11
Anemia microcítica	2	8	Insuficiencia mitral	1	3
Anemia normocítica y normocrómica	1	1	Insuficiencia venosa	2	2
Ansiedad	4	16	Insuficiencia renal reagudizada	1	4
Arritmia	1	3	Insuficiencia renal crónica	9	25
Artritis reumatoide	2	4	ITU de repetición	1	1
Artrosis	7	20	Lepra multibacilar	1	4
Asma extrínseca	3	7	Litiasis urinaria	1	2
Asma intrínseca	3	8	Metadiabetes	1	1
Bronquitis crónica	4	19	Migraña	2	4
Bypass gástrico	1	1	Miocardopatía apical no hipertrófica	1	3
Cardiopatía isquémica	6	14	Miocardopatía dilatada	1	3
Cefalea tensional	1	1	Monorreno	1	2
Ciática bilateral	1	2	Neuralgia del trigémino	1	9
Cirrosis	6	11	Neuralgia postherpética	2	5
Claudicación intermitente	1	8	Obesidad mórbida	2	3
Colitis colágena	1	3	Osteoartritis	1	1
Colitis crónica	1	2	Osteopenia	1	3
Déficit neurológico	2	4	Osteoporosis	7	17
Demencia	2	4	Parkinson	1	4
Depresión	10	42	Poliposis colónica	2	8
Diabetes mellitus tipo II	34	77	Portador de marcapasos	2	3
Dislipemia	43	133	Portador de PEG	2	4
Diverticulitis colónica	2	6	Psoriasis	2	2
Degeneración macular asociada a la edad	1	2	Rinitis alérgica	2	4
Enfisema pulmonar	1	4	Síncope	1	1
Epilepsia	3	8	Síndrome cerebeloso severo	1	7
EPOC	20	59	Síndrome de intestino corto	1	6
Reflujo gastroesofágico	1	3	Síndrome de Leriche	1	1
Esquizofrenia	1	5	Síndrome de Turner	1	1
Fibromialgia	2	4	Síndrome del túnel carpiano	1	1
Fibrosis pulmonar idiopática	1	7	Sinovitis simétrica seronegativa	1	4
Gastritis	2	4	Sordera congénita	1	2
Glaucoma	1	6	Sordera por aminoglucósidos	1	2
Gota	1	2	Talasemia minor	2	5
Hidronefrosis bilateral	1	1	Tiroiditis de Hashimoto	1	1
Hiperplasia benigna de próstata	14	32	Trasplante renal	2	3
Hipertensión portal	2	4	Trastorno de personalidad	3	6
Hiperuricemia	6	13	Trastorno obsesivo compulsivo	1	2
Hipoacusia	1	1	Vértigo	2	3
Hipocolinesterasa	1	2	VHB	3	6
Hipotiroidismo	14	47	VHC	1	2
Hirsutismo por déficit de 21-alfa-hidroxi-lasa	1	3	VIH	2	14

AC x FA: Anticoagulado por fibrilación auricular. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. HTA: hipertensión arterial. HTP: hipertensión pulmonar. ITU: infección del tracto urinario. PEG: gastrostomía endoscópica percutánea. VHB: virus de la hepatitis B. VHC: virus de la hepatitis C. VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Tabla 10. Comorbilidades de los pacientes oncológicos adultos.

Los valores medios de los parámetros analíticos, medidos al ingreso y recogidos para cada tratamiento, están reflejados en la Tabla 11.

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Creatinina sérica (mg/dL)	698	0,26	6,56	0,94	0,670
Bilirrubina total (mg/dL)	637	0,09	26,34	0,80	1,813
GOT (U/L)	640	3	628	41,04	66,513
GPT (U/L)	624	4	555	40,06	58,407
Fosfatasa alcalina (U/L)	403	17	1610	146,04	165,837

Tabla 11. Parámetros analíticos de los pacientes oncológicos adultos.

Las características del ingreso y de los tipos de tratamientos prescritos durante el mismo se encuentran resumidas en la Tabla 12.

	Por tratamiento n=699
Tipo de ingreso	
Agudo	406 (58,08%)
Crónico	293 (41,92%)
Administración de tratamiento antineoplásico durante el ingreso	
Sí	322 (46,07%)
No	377 (53,93%)
Tipo de tratamiento antineoplásico (n=322)	
Quimioterapia	208 (64,60%)
RDT	68 (21,12%)
Combinación (QMT+ RDT)	26 (8,07%)
Hormonoterapia	20 (6,21%)

QMT: Quimioterapia (incluye QMT clásica, anticuerpos monoclonales y nuevos mecanismos); RDT: Radioterapia.

Tabla 12. Características del ingreso y de los tipos de tratamiento antineoplásico en pacientes oncológicos adultos.

Los diagnósticos al ingreso se muestran en la Tabla 13.

Causa de ingreso	Nº de tratamientos
Toxicidad a tratamiento antineoplásico	
Toxicidad gastrointestinal	28
Toxicidad hematológica	17
EAP relacionado con gemcitabina	2
FA relacionada con abiraterona	1
Esofagitis rdica	1
Epistaxis secundaria a plaquetopenia	1
SCA secundario a 5-fluorouracilo	1
Complicaciones infecciosas	
Neumonía adquirida en la comunidad	58
Infección del tracto urinario	28
Sepsis de cualquier origen	25
Fiebre no neutropénica	19
Otras neumonías	11
Celulitis	8
Absceso abdominal o de otra localización	9
Otitis aguda	6
Otras	6
Manejo de la enfermedad maligna y otras complicaciones	
Ingreso para tratamiento médico o quirúrgico	60
Deterioro general	55
Mal control del dolor	51
Obstrucción intestinal	51
Disnea	33
Clínica neurológica	30
Gastroenteritis aguda	20
Enfermedad tromboembólica	19
Progresión tumoral	14
Hemorragia digestiva alta	13
Lumbalgia	12
Dolor abdominal	10
Disfagia	10
Ictericia obstructiva	10
Hematuria secundaria a infiltración vesical	7
Sangrado de lesión quirúrgica	7
Fractura vertebral	6
Metrorragia	6
Derrame pleural	5
Pancreatitis aguda	4
Descompensación de EPOC	4
Descompensación de insuficiencia cardiaca	4
Metrorragia por HBPM	2
Otras	45

EAP: edema agudo de pulmón; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FA: fibrilación auricular; HBPM: heparina de bajo peso molecular; SCA: síndrome coronario agudo.

Tabla 13. Diagnósticos al ingreso en pacientes oncológicos adultos.

4.1.2. Análisis descriptivo de los tratamientos médicos

La mediana (rango) de tratamientos analizados por paciente fue de 2 (1-20), siendo la mediana (rango) del número de fármacos prescritos por tratamiento 11

(2-23). En los 699 tratamientos analizados se prescribieron 7.939 medicamentos, de los cuales 105 fueron fármacos antineoplásicos y 7.834 fármacos corresponden al resto de la medicación, tanto tratamiento de soporte como de las comorbilidades. En el Anexo 1 se muestran los medicamentos prescritos clasificados por grupos y expresados como número y porcentaje. Además se indica el grupo terapéutico según la clasificación ATC hasta el subgrupo químico.

Los 20 fármacos prescritos con mayor frecuencia se recogen en la Tabla 14.

Medicamento	Nº tratamientos	Porcentaje	Grupo terapéutico
Paracetamol iv	459	5,78	N02BE
Morfina iv	440	5,54	N02AA
Metamizol iv	416	5,24	N02BB
Enoxaparina sódica sc	398	5,01	B01AB
Metoclopramida iv	394	4,96	A03FA
Dexametasona iv	365	4,60	H02AB
Omeprazol vo	335	4,22	A02BC
Lorazepam vo	315	3,97	N05BA
Haloperidol iv	269	3,39	N05AD
Suero fisiológico 0,9% iv	264	3,33	B05BB
Piperacilina/tazobactam iv	224	2,82	J01CR
Ranitidina iv	202	2,54	A02BA
Suero glucosado 5% iv	156	1,96	B05BA
Lactulosa vo	146	1,84	A06AD
Ipratropio inhalado	139	1,75	R03BB
Insulina glulisina sc	104	1,31	A10AB
Midazolam iv	91	1,15	N05CD
Furosemida iv	85	1,07	C03CA
Gabapentina vo	81	1,02	N03AX
Nistatina vo	75	0,94	A01AB

iv: vía intravenosa; sc: subcutánea; vo: vía oral.

Tabla 14. Fármacos más frecuentes es pacientes oncológicos adultos.

4.1.3. Análisis descriptivo de las interacciones farmacológicas detectadas por cada base de datos

4.1.3.1. Base de datos Micromedex

Se analizaron 699 tratamientos, no hallando ninguna IF potencial en 128 (18,31%). En los 571 tratamientos restantes, se encontró un total de 1.549 IF

potenciales, agrupadas en 229 parejas de fármacos. La mediana y el rango del nº de IF totales detectadas por tratamiento fue de 2 (0-16). Del total de 1.549 IF detectadas, 1.521 se consideraron como clínicamente relevantes, agrupadas en 224 parejas, y obteniendo una mediana (rango) de IF clínicamente relevantes por tratamiento de 1 (0-16). De todas las IF detectadas y considerando el nivel de severidad otorgado por la base de datos, 213 se clasificaron como contraindicadas, 804 como graves, 504 como moderadas y 28 como leves.

En el Anexo 2.1 se muestran las 229 parejas de fármacos para las cuales se describe alguna interacción, indicando el nivel de severidad y de evidencia científica, el mecanismo por el que se produce la interacción y su descripción, junto a la frecuencia de aparición.

El mecanismo de interacción predominante fue farmacodinámico (62,56%), seguido del farmacocinético (22,59%).

Las 20 IF más frecuentemente detectadas respecto al total con esta base de datos están recogidas en la Tabla 15.

4.1.3.2. Base de datos Drug Interaction Facts

Se analizaron 699 tratamientos, no hallando ninguna interacción farmacológica en 362 (51,79%). En los 337 tratamientos restantes, se encontró un total de 715 IF potenciales, agrupadas en 153 parejas de fármacos. La mediana y el rango del nº de IF totales detectadas por tratamiento fue de 0 (0-13). Del total de 715 IF detectadas, 435 se consideraron como clínicamente relevantes, agrupadas en 121 parejas, y obteniendo una mediana (rango) de IF clínicamente relevantes por tratamiento de 0 (0-12). De todas las IF detectadas y considerando el nivel de severidad otorgado por la base de datos, 77 se clasificaron como graves, 358 como moderadas y 280 como leves.

En el Anexo 2.2 se muestran las 153 parejas de fármacos para las cuales se detectó alguna IF, indicando el grado de significación otorgado por la base de datos, el nivel de severidad y de evidencia científica, el mecanismo por el que se produce la interacción y su descripción, junto a la frecuencia de aparición.

Pareja	Severidad	Evidencia	Mecanismo	Descripción	Frecuencia	Porcentaje
Lorazepam-morfina	3	2	2	Riesgo aumentado de depresión respiratoria	237	15,30
Haloperidol-metoclopramida	4	1	2	Riesgo aumentado de efectos extrapiramidales o síndrome neuroléptico maligno	164	10,59
Midazolam-morfina	3	2	2	Riesgo aumentado de depresión respiratoria	92	5,94
Gabapentina-morfina	2	3	1	Aumento de las Cp de gabapentina	75	4,84
Dexametasona-levofloxacino	2	3	0	Riesgo aumentado de rotura de tendón	48	3,10
Fluconazol-omeprazol	2	3	1	Aumento de las Cp de omeprazol	28	1,81
Clonazepam-morfina	3	2	2	Riesgo aumentado de depresión respiratoria	25	1,61
Diazepam-omeprazol	1	2	1	Aumento y prolongación de los efectos del diazepam.	22	1,42
Diazepam-morfina	3	2	2	Riesgo aumentado de depresión respiratoria	21	1,36
Captoprilo-furosemida	2	2	2	Riesgo aumentado de hipotensión postural	18	1,16
Fentanilo-morfina	3	2	2	Riesgo aumentado de depresión respiratoria	18	1,16
Alprazolam-morfina	3	2	2	Riesgo aumentado de depresión respiratoria	17	1,10
Clopidogrel-enoxaparina	3	1	2	Riesgo aumentado de sangrado	17	1,10
Clorpromazina-haloperidol	3	1	2	Riesgo aumentado de cardiotoxicidad (aumento del intervalo QT, torsades de pointes, paro cardiaco)	17	1,10
Clorpromazina-metoclopramida	4	1	0	Riesgo aumentado de efectos extrapiramidales o síndrome neuroléptico maligno	17	1,10
Fentanilo-lorazepam	3	2	2	Riesgo aumentado de depresión respiratoria	17	1,10
Clorpromazina-morfina	3	1	2	Aumento de depresión central y respiratoria	16	1,03
Codeína-morfina	3	2	2	Riesgo aumentado de depresión respiratoria	16	1,03
Fluconazol-haloperidol	3	1	2	Riesgo aumentado de cardiotoxicidad (aumento del intervalo QT, torsades de pointes, paro cardiaco)	16	1,03
Haloperidol-levofloxacino	3	1	2	Riesgo aumentado de prolongación del intervalo QT	16	1,03

Cp: concentraciones plasmáticas.

Escala de severidad: 4: contraindicado; 3: grave; 2: moderada; 1: leve; 0: desconocido.

Escala de evidencia: 3: excelente; 2: buena; 1: pobre; 0: desconocido.

Mecanismo: 0: desconocido; 1: farmacocinético; 2: farmacodinámico; 3: farmacocinético y farmacodinámico; 4: químico.

Tabla 15. Interacciones farmacológicas más frecuentes detectadas por la base de datos Micromedex® en pacientes oncológicos adultos.

Pareja	Significación	Severidad	Evidencia	Mecanismo	Descripción	Frecuencia	Porcentaje
Furosemida-paracetamol	5	3	5	2	Disminución de la eficacia del diurético de asa	84	11,75
Butilescopolamina-haloperidol	2	2	3	0	Efectos variables: empeoramiento de los síntomas esquizofrénicos, disminución de las Cp de haloperidol, y desarrollo de discinesia tardía	43	6,01
Dexametasona-fluconazol	2	2	3	1	Aumento de los efectos y toxicidad del corticoide	24	3,36
Diazepam-omeprazol	3	3	3	1	Aumento de las Cp de BZP	22	3,08
Captoprilo-furosemida	3	3	3	2	Disminución del efecto diurético de furosemida	18	2,52
Clorpromazina-haloperidol	4	1	4	3	Aumento de las Cp de haloperidol y del riesgo de arritmias, incluido torsade de pointes	17	2,38
AAS-omeprazol	3	3	3	1	Disminución de la actividad antiagregante del AAS	16	2,24
Fluconazol-haloperidol	2	2	3	1	Aumento de las Cp de haloperidol	16	2,24
Cisplatino-ondansetron	4	2	4	0	Disminución de las Cp de cisplatino	15	2,10
Alprazolam-omeprazol	3	3	3	1	Aumento de las Cp de BZP	14	1,96
Cisplatino-furosemida	2	2	3	0	Oto- y nefrotoxicidad aditiva	12	1,68
Clonazepam-omeprazol	3	3	3	1	Aumento de las Cp de BZP	12	1,68
Clopidogrel-omeprazol	1	1	3	1	Disminución de la actividad antiagregante del clopidogrel	12	1,68
AAS-dexametasona	3	3	2	1	Disminución de las Cp y de la efectividad del AAS	11	1,54
Midazolam-omeprazol	3	3	3	1	Aumento de las Cp de BZP	10	1,40
Almagato-captoprilo	5	3	4	1	Reducción de la eficacia antihipertensiva de captoprilo	9	1,26
AAS-bisoprolol	2	2	3	2	Disminución de eficacia antihipertensiva del beta-bloqueante	8	1,12
Escitalopram-omeprazol	4	2	4	1	Aumento de las Cp del ISRS	8	1,12
Furosemida-ramiprilo	3	3	3	2	Disminución del efecto diurético de furosemida	8	1,12
Almagato-ranitidina vo	5	3	4	0	Disminución de la biodisponibilidad de ranitidina vo	7	0,98

AAS: ácido acetilsalicílico; BZP: benzodiacepina; Cp: concentraciones plasmáticas; ISRS: inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina; vo: vía oral.

Escala de severidad: 1: mayor; 2: moderada; 3: menor.

Escala de evidencia: 1: establecido; 2: probable; 3: esperado; 4: posible; 5: improbable.

Mecanismo: 0: desconocido; 1: farmacocinético; 2: farmacodinámico; 3: farmacocinético y farmacodinámico; 4: químico.

Tabla 16. Interacciones farmacológicas más frecuentes detectadas por la base de datos Drug Interaction Facts® en pacientes oncológicos adultos.

El mecanismo de interacción predominante fue farmacocinético (48,30%), seguido del farmacodinámico (29,52%).

Las 20 IF potenciales más frecuentemente detectadas con esta base de datos se reflejan en la Tabla 16.

4.1.4. Análisis epidemiológico de las interacciones farmacológicas detectadas

Se calculó la prevalencia y la densidad de incidencia de las interacciones totales y clínicamente relevantes detectadas por ambas bases de datos en tratamientos médicos de pacientes adultos ingresados a cargo del Servicio de Oncología.

- Determinación de la prevalencia de:

1. Tratamientos con IF totales en pacientes oncológicos adultos:

$$\text{MMX: } \frac{\text{N}^{\circ} \text{tratamientos con alguna IF}}{\text{N}^{\circ} \text{total de tratamientos}} \times 100 = \frac{571}{699} \times 100 = 81,69\%$$

$$\text{DIF: } \frac{\text{N}^{\circ} \text{tratamientos con alguna IF}}{\text{N}^{\circ} \text{total de tratamientos}} \times 100 = \frac{337}{699} \times 100 = 48,21\%$$

2. Tratamientos con IF clínicamente relevantes en pacientes oncológicos adultos:

$$\text{MMX: } \frac{\text{N}^{\circ} \text{tratamientos con alguna IF relevante}}{\text{N}^{\circ} \text{total de tratamientos}} \times 100 = \frac{566}{699} \times 100 = 80,97\%$$

$$\text{DIF: } \frac{\text{N}^{\circ} \text{tratamientos con alguna IF relevante}}{\text{N}^{\circ} \text{total de tratamientos}} \times 100 = \frac{228}{699} \times 100 = 32,62\%$$

En el caso de la base de datos MMX, se observa que la prevalencia de IF totales y clínicamente relevantes casi coincide, ya que en casi todos los tratamientos médicos, excepto en cinco, se detectó al menos una IF clínicamente relevante.

3. Las IF clínicamente relevantes en el total de las IF potenciales detectadas por cada base de datos:

$$\text{MMX: } \frac{\text{N}^{\circ} \text{IF relevantes}}{\text{N}^{\circ} \text{IF totales}} \times 100 = \frac{1521}{1549} \times 100 = 98,19\%$$

$$\text{DIF: } \frac{\text{N}^{\circ} \text{IF relevantes}}{\text{N}^{\circ} \text{IF totales}} \times 100 = \frac{435}{715} \times 100 = 60,84\%$$

4. Tratamientos con IF clínicamente relevantes entre los tratamientos con al menos una IF potencial en pacientes oncológicos adultos:

$$\text{MMX: } \frac{\text{N}^{\circ} \text{tratamientos con IF relevantes}}{\text{N}^{\circ} \text{tratamientos con alguna IF}} \times 100 = \frac{566}{571} \times 100 = 99,12\%$$

$$\text{DIF: } \frac{\text{N}^{\circ} \text{tratamientos con IF relevantes}}{\text{N}^{\circ} \text{tratamientos con alguna IF}} \times 100 = \frac{228}{337} \times 100 = 67,66\%$$

En el caso de la base de datos MMX, todos los tratamientos con alguna IF, excepto cinco, tenían entre ellas al menos una IF clínicamente relevante.

- Determinación de la densidad de incidencia:

En la Tabla 17 se muestra la densidad de incidencia de IF totales y clínicamente relevantes calculadas para cada día de seguimiento. Al final de la tabla se han calculado los valores promedios para el total de los días de seguimiento.

Base de datos Micromedex						Base de datos Drug Interaction Facts					
Día	Nº ttos	Nº IF _{tot}	Nº IF _{relev}	DI _{tot}	DI _{relev}	Día	Nº ttos	Nº IF _{tot}	Nº IF _{relev}	DI _{tot}	DI _{relev}
1	24	58	56	241,67	233,33	1	24	23	15	95,83	62,50
2	28	67	66	239,29	235,71	2	28	24	15	85,71	53,57
3	27	74	72	274,07	266,67	3	27	26	10	96,30	37,04
4	30	79	78	263,33	260,00	4	30	38	24	126,67	80,00
5	38	97	96	255,26	252,63	5	38	42	26	110,53	68,42
6	36	72	71	200,00	197,22	6	36	30	19	83,33	52,78
7	32	54	53	168,75	165,63	7	32	28	15	87,50	46,88
8	35	70	69	200,00	197,14	8	35	38	24	108,57	68,57
9	21	47	47	223,81	223,81	9	21	18	10	85,71	47,62
10	26	52	52	200,00	200,00	10	26	23	12	88,46	46,15
11	34	92	90	270,59	264,71	11	34	49	31	144,12	91,18
12	32	78	77	243,75	240,63	12	32	39	20	121,88	62,50
13	34	55	55	161,76	161,76	13	34	27	16	79,41	47,06
14	19	34	33	178,95	173,68	14	19	19	6	100,00	31,58
15	31	54	52	174,19	167,74	15	31	20	9	64,52	29,03
16	22	60	59	272,73	268,18	16	22	16	6	72,73	27,27
17	32	70	69	218,75	215,63	17	32	28	15	87,50	46,88
18	28	73	72	260,71	257,14	18	28	30	17	107,14	60,71
19	28	82	79	292,86	282,14	19	28	51	40	182,14	142,86
20	23	58	55	252,17	239,13	20	23	28	23	121,74	100,00
21	29	70	69	241,38	237,93	21	29	34	26	117,24	89,66
22	22	41	41	186,36	186,36	22	22	22	14	100,00	63,64
23	28	43	42	153,57	150,00	23	28	26	19	92,86	67,86
24	40	69	68	172,50	170,00	24	40	36	23	90,00	57,50
Valor promedio				222,77	218,63	Valor promedio				102,08	61,72

DI: densidad de incidencia. Los resultados se expresan en unidades de nº de IF totales o clínicamente relevantes/100 tratamientos-día.

Tabla 17. Densidad de incidencia de las interacciones farmacológicas totales y clínicamente relevantes en pacientes oncológicos adultos.

4.1.5.-Análisis de los factores de riesgo asociados a la presencia de IF potenciales.

Para el análisis de los factores de riesgo asociados a presentar una IF se consideró la variable dependiente tanto en términos cualitativos, como variable categórica dicotómica presencia/ausencia de IF, como en términos cuantitativos, como variable numérica el número de IF detectadas. Se analizaron de forma separada para cada base de datos teniendo en cuenta tanto las IF totales como las clínicamente relevantes.

Así, los datos recogidos de todas las prescripciones médicas se incluyeron en modelos de regresión logística y regresión lineal.

a) Variable dependiente categórica dicotómica: presencia/ausencia de IF.

En el análisis univariante, las variables independientes categóricas que se intentaron asociar a la variable dependiente mediante el test Chi-cuadrado fueron: sexo, presencia/ausencia de enfermedad maligna (todos los pacientes excepto 2 tenían enfermedad maligna), tipo de ingreso, administración de tratamiento antineoplásico durante el ingreso (sí/no) y el ECOG (< 2 ó ≥ 2). Los resultados obtenidos se detallan en la Tabla 18.

Variable dependiente	Variable independiente	Sin IF	Con IF	OR (IC95%)	P
Presencia de IF totales por la base de datos Micromedex	Sexo				
	Hombre	76	307	1,257 (0,852-1,855)	0,249
	Mujer	52	264		
	Presencia de enfermedad maligna				
	No	1	1	4,488 (0,279-72,235)	0,246
	Sí	127	570		
Presencia de IF totales por la base de datos Drug Interaction Facts	Tipo de ingreso				
	Agudo	80	326	1,253 (0,844-1,858)	0,262
	Crónico	48	245		
	Administración de tratamiento antineoplásico				
	Sí	60	262	1,040 (0,709-1,529)	0,839
No	68	309			
Presencia de IF totales por la base de datos Drug Interaction Facts	ECOG				
	< 2	66	200	1,976 (1,340-2,907)	0,0001
≥ 2	62	371			
Presencia de IF totales por la base de datos Drug Interaction Facts	Sexo				
	Hombre	198	185	0,992 (0,736-1,336)	0,958
Mujer	164	152			
Presencia de IF totales por la base de datos Drug Interaction Facts	Presencia de enfermedad maligna				
	Sí	362	335	2,081 (1,926-2,248)	0,142
No	0	2			

	Tipo de ingreso			0,926 (0,686-1,251)	0,617
	Agudo	207	199		
	Crónico	155	138		
	Administración de tratamiento antineoplásico			1,842 (1,362-2,488)	0,0001
	Sí	193	129		
	No	169	208		
	ECOG			2,008 (1,468-2,740)	0,0001
	< 2 ≥ 2	166 196	100 237		
Presencia de IF clínicamente relevantes por la base de datos Micromedex	Sexo			1,310 (0,892-1,924)	0,168
	Hombre	80	303		
	Mujer	53	263		
	Presencia de enfermedad maligna			4,280 (0,266-68,875)	0,264
	No	1	1		
	Sí	132	565		
	Tipo de ingreso			1,352 (0,914-1,998)	0,130
	Agudo Crónico	85 48	321 245		
	Administración de tratamiento antineoplásico			0,870 (0,596-1,270)	0,471
	No	68	309		
	Sí	65	257		
	ECOG			2,179 (1,486-3,195)	0,0001
	< 2 ≥ 2	71 62	195 371		
Presencia de IF clínicamente relevantes por la base de datos Drug Interaction Facts	Sexo			0,852 (0,619-1,172)	0,325
	Hombre	252	131		
	Mujer	219	228		
	Presencia de enfermedad maligna			2,070 (0,129-33,333)	0,600
	Sí	470	227		
	No	1	1		
	Tipo de ingreso			1,251 (0,909-1,722)	0,168
	Agudo Crónico	282 189	124 104		
	Administración de tratamiento antineoplásico			1,374 (0,997-1,890)	0,025
	Sí	229	93		
	No	242	135		
	ECOG			1,562 (1,117-2,183)	0,009
	< 2 ≥ 2	195 276	71 157		

Tabla 18. Resultados del análisis univariante de la variable dependiente categórica dicotómica Presencia/ausencia de IF en pacientes oncológicos adultos con relación a las variables independientes categóricas.

La variable ECOG ≥ 2 resultó significativa para las 4 variables dependientes. Además, para la base de datos Drug Interactions Facts, la no administración de tratamiento antineoplásico se relacionó con la presencia tanto de IF totales como clínicamente relevantes.

Por lo que se refiere a las variables independientes numéricas, que fueron edad en años, número de comorbilidades, valores analíticos de creatinina sérica, bilirrubina total, GOT, GPT y fosfatasa alcalina, y el nº de fármacos totales prescritos por tratamiento, el nº de fármacos antineoplásicos y el nº de fármacos

correspondientes al resto de medicación, se utilizó la prueba *t* de Student. Los resultados obtenidos se detallan en la Tabla 19.

Variable dependiente	Variable independiente	Sin IF	Con IF	P
Presencia de IF totales por la base de datos Micromedex	Edad (años) (n) (media±sd)	128 61,67±14,46	571 60,29±14,51	0,331
	Nº comorbilidades (n) (media±sd)	128 1,27±1,17	571 1,67±1,51	0,001
	Creatinina (n) (media±sd en mg/dL)	128 0,88±0,75	570 0,95±0,65	0,279
	Bilirrubina total (n) (media±sd en mg/dL)	110 0,56±0,60	527 0,85±1,97	0,004
	GOT (n) (media±sd en U/L)	114 31,00±32,28	526 43,21±71,65	0,005
	GPT (n) (media±sd en U/L)	113 31,83±35,03	511 41,88±62,29	0,020
	FA (n) (media±sd en U/L)	76 146,17±152,07	327 146,01±169,09	0,994
	Nº total de fármacos (n) (media±sd)	128 8,50±2,76	571 12,00±3,68	0,0001
	Nº fármacos antineoplásicos (n)(media±sd)	128 0,16±0,47	571 0,15±0,51	0,881
	Nº fármacos resto de medicación (n) (media±sd)	128 8,34±2,79	571 11,85±3,64	0,0001
	Presencia de IF totales por la base de datos Drug Interaction Facts	Edad (años) (n) (media±sd)	362 60,75±14,52	337 60,33±14,49
Nº comorbilidades (n) (media±sd)		362 1,34±1,25	337 1,87±1,62	0,0001
Creatinina (n) (media±sd en mg/dL)		361 0,90±0,67	337 0,97±0,67	0,189
Bilirrubina total (n) (media±sd en mg/dL)		333 0,84±1,81	304 0,75±1,81	0,551
GOT (n) (media±sd en U/L)		334 44,46±72,11	306 37,30±59,70	0,174
GPT (n) (media±sd en U/L)		332 42,49±63,06	292 37,29±52,59	0,267
FA (n) (media±sd en U/L)		216 154,90±192,21	187 135,81±128,61	0,250
Nº total de fármacos (n) (media±sd)		362 10,00±3,27	337 12,82±3,74	0,0001
Nº fármacos antineoplásicos (n)(media±sd)		362 0,11±0,41	337 0,19±0,59	0,047
Nº fármacos resto de medicación (n) (media±sd)		362 9,88±3,26	337 12,63±3,73	0,0001
Presencia de IF clínicamente relevantes por la base de datos Micromedex		Edad (años) (n) (media±sd)	133 61,24±14,44	566 60,38±14,52
	Nº comorbilidades (n) (media±sd)	133 1,29±1,19	566 1,67±1,51	0,002
	Creatinina (n) (media±sd en mg/dL)	133 0,87±0,73	565 0,95±0,65	0,270
	Bilirrubina total (n) (media±sd en mg/dL)	115 0,55±0,58	522 0,85±1,98	0,003
	GOT (n) (media±sd en U/L)	119 31,20±31,98	521 43,28±71,95	0,005
	GPT (n) (media±sd en U/L)	118 31,23±34,45	506 42,12±62,54	0,010
	FA (n) (media±sd en U/L)	81 141,47±148,07	322 147,19±170,14	0,782
	Nº total de fármacos (n) (media±sd)	133 8,57±2,73	566 12,01±3,69	0,0001

	Nº fármacos antineoplásicos (n)(media±sd)	133 0,15±0,47	566 0,15±0,51	0,997
	Nº fármacos resto de medicación (n) (media±sd)	133 8,42±2,77	566 11,86±3,66	0,0001
Presencia de IF clínicamente relevantes por la base de datos Drug Interaction Facts	Edad (años) (n) (media±sd)	471 60,37±14,21	228 60,90±15,11	0,654
	Nº comorbilidades (n) (media±sd)	471 1,45±1,42	228 1,90±1,51	0,0001
	Creatinina (n) (media±sd en mg/dL)	470 0,96±0,72	228 0,89±0,54	0,228
	Bilirrubina total (n) (media±sd en mg/dL)	434 0,86±1,73	203 0,67±1,99	0,226
	GOT (n) (media±sd en U/L)	437 43,12±68,16	203 36,55±62,75	0,245
	GPT (n) (media±sd en U/L)	435 42,14±61,43	189 35,26±50,61	0,177
	FA (n) (media±sd en U/L)	271 152,11±181,63	132 133,59±127,16	0,293
	Nº total de fármacos (n) (media±sd)	471 10,43±3,24	228 13,27±4,09	0,0001
	Nº fármacos antineoplásicos (n)(media±sd)	471 0,11±0,40	228 0,23±0,66	0,015
	Nº fármacos resto de medicación (n) (media±sd)	471 10,32±3,24	228 13,04±4,08	0,0001

Tabla 19. Resultados del análisis univariante de la variable dependiente categórica dicotómica Presencia/ausencia de IF en pacientes oncológicos adultos con relación a las variables independientes numéricas.

Las variables independientes que fueron comunes a las 4 variables dependientes son el mayor nº total de fármacos prescritos, el nº de fármacos distintos de los antineoplásicos y el nº de comorbilidades. Además, para la base de datos Micromedex, el riesgo de presentar IF es mayor a mayor valor de bilirrubina y de transaminasas GOT y GPT; y para la base de datos Drug Interaction Facts, la presencia de interacción se relaciona con mayor nº de fármacos antineoplásicos.

En el análisis multivariante, se recurrió a la regresión logística. En la Tabla 20, se muestran los resultados significativos.

Variable dependiente	Variable independiente	Sin IF	Con IF	Unadjusted OR (IC95%)	Unadjusted P value	Adjusted OR (IC95%)	Adjusted P value
Presencia de IF totales por la base de datos de Micromedex	GOT (en U/L) (n) (media±sd)	114 31,0±32,28	526 43,21±71,65	-	0,005	1,005 (1,000-1,010)	0,048
	Nº de fármacos no antineoplásicos (n) (media±sd)	128 8,34±2,79	571 11,85±3,64	-	0,0001	1,422 (1,309-1,544)	0,0001
Presencia de IF totales por la base de datos Drug Interaction Facts	Administración de tratamiento antineoplásico						
	Sí	193	129	1,842 (1,362-2,488)	0,0001	2,179 (1,531-3,096)	0,0001
	No	169	208				
	ECOG < 2	166	100	2,008 (1,468-2,740)	0,0001	1,495 (1,041-2,146)	0,029
	ECOG ≥ 2	196	237				
Nº comorbilidades (n) (media±sd)	362 1,34±1,25	337 1,87±1,62	-	0,0001	1,158 (1,031-1,300)	0,013	
Nº total de fármacos (n) (media±sd)	362 10,00±3,27	337 12,82±3,74	-	0,0001	1,233 (1,173-1,296)	0,0001	
Nº fármacos antineoplásicos (n) (media±sd)	362 0,11±0,41	337 0,19±0,59	-	0,047	1,655 (1,166-2,348)	0,005	
Presencia de IF clínicamente relevantes por la base de datos Micromedex	ECOG < 2	71	195	2,179 (1,486-3,195)	0,0001	1,733 (1,099-2,732)	0,018
	ECOG ≥ 2	62	371				
	GOT (en U/L) (n) (media±sd)	119 31,20±31,9	521 43,28±71,95	-	0,005	1,006 (1,000-1,011)	0,038
Nº de fármacos no antineoplásicos (n) (media±sd)	133 8,42±2,77	566 11,86±3,66	-	0,0001	1,398 (1,289-1,516)	0,0001	
Presencia de IF clínicamente relevantes por la base de datos Drug Interaction Facts	Administración de tratamiento antineoplásico						
	Sí	229	93	1,374 (0,997-1,890)	0,025	1,644 (1,139-2,375)	0,008
	No	242	135				
	Nº comorbilidades (n) (media±sd)	471 1,45±1,42	228 1,90±1,51	-	0,0001	1,128 (1,004-1,267)	0,043
Nº total de fármacos (n) (media±sd)	471 10,43±3,24	228 13,27±4,09	-	0,0001	1,973 (1,410-2,760)	0,0001	
Nº de fármacos no antineoplásicos (n) (media±sd)	471 10,32±3,24	228 13,04±4,08	-	0,0001	0,621 (0,444-0,868)	0,005	

Tabla 20. Resultados del análisis multivariante de la variable dependiente categórica dicotómica Presencia/ausencia de IF en pacientes oncológicos adultos.

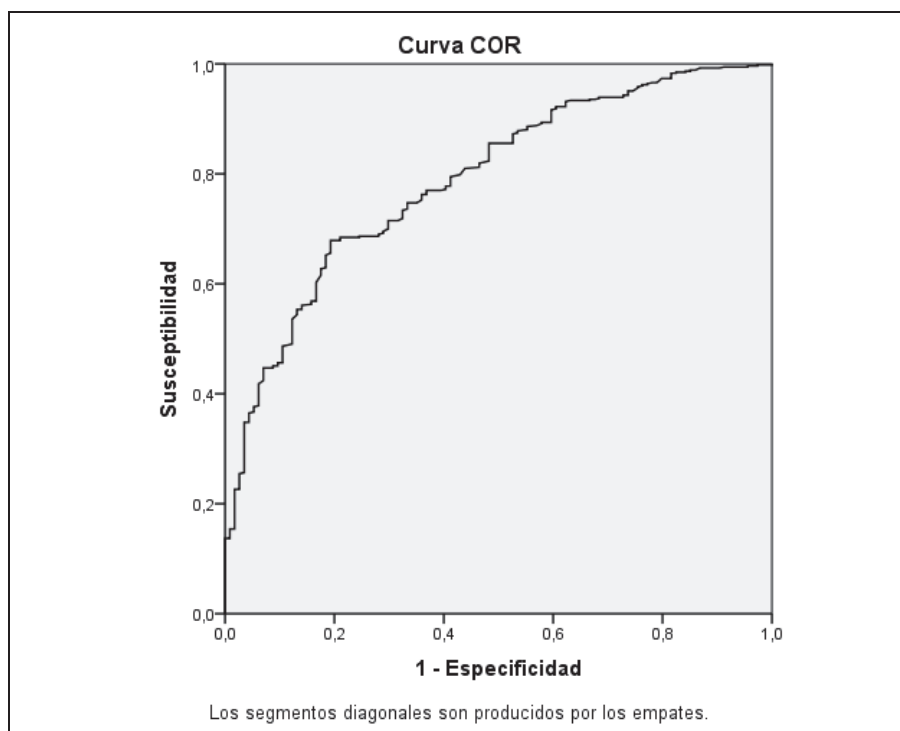
Para la base de datos de Micromedex, el mayor número de fármacos no antineoplásicos prescritos y el mayor valor de GOT se relacionaron con un mayor riesgo de aparición de IF, tanto totales como clínicamente relevantes. Además, el ECOG ≥ 2 se asoció a mayor riesgo de aparición de IF clínicamente relevantes.

Para la base de datos DIF, la no administración de tratamiento antineoplásico durante el ingreso y el mayor número de fármacos totales prescritos y de comorbilidades se asociaron de forma significativa con la presencia de IF tanto totales como clínicamente relevantes. Además, el ECOG ≥ 2 y el número de fármacos antineoplásicos se relacionaron con mayor riesgo de aparición de IF totales; y las IF clínicamente relevantes se relacionaron con un mayor número de fármacos no antineoplásicos prescritos.

Además, se calcularon las ecuaciones que nos permiten pronosticar la probabilidad que tiene un paciente de presentar el evento o IF, junto con las curvas COR. Para cada variable dependiente, los resultados se exponen a continuación:

- Presencia de IF totales por la base de datos Micromedex:

Probabilidad del sujeto de sufrir el evento: $Y = -2,176 + 0,005 \text{ GOT} + 0,352 \text{ n}^\circ \text{ fármacos no antineoplásicos}$; $r^2 = 0,253$.

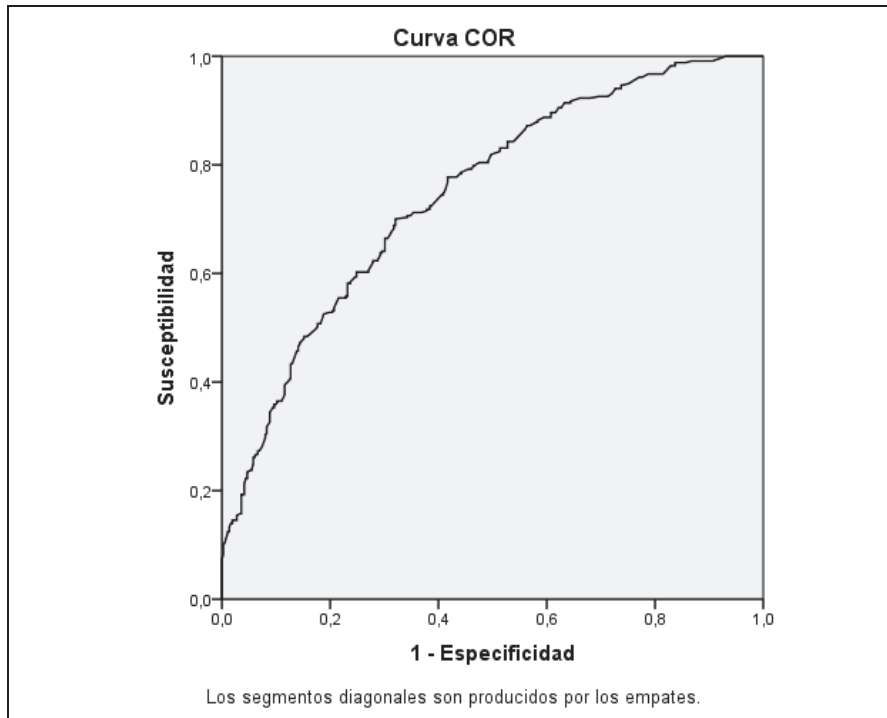


AUC: 0,789

- Presencia de IF totales por la base de datos DIF:

$Y = -2,255 + 0,146 \text{ nº comorbilidades} - 0,401 \text{ ECOG} - 0,779 \text{ Administración de tratamiento antineoplásico}^* + 0,210 \text{ nº de fármacos totales} + 0,504 \text{ nº fármacos antineoplásicos}$; $r^2 = 0,245$.

**Valor = 0 si no está presente el factor; Valor = 1 si está presente.*

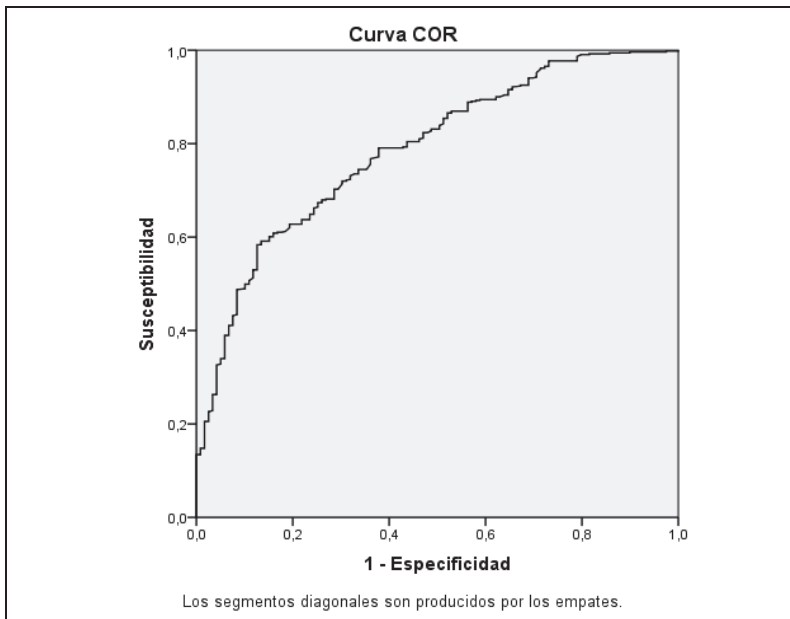


AUC: 0,746

- Presencia de IF clínicamente relevantes por la base de datos Micromedex:

$Y = -1,836 - 0,550 \text{ ECOG}^* + 0,006 \text{ GOT} + 0,335 \text{ nº fármacos no antineoplásicos}$; $r^2 = 0,260$.

**Valor = 0 si ECOG < 2; Valor = 1 si ECOG ≥ 2.*

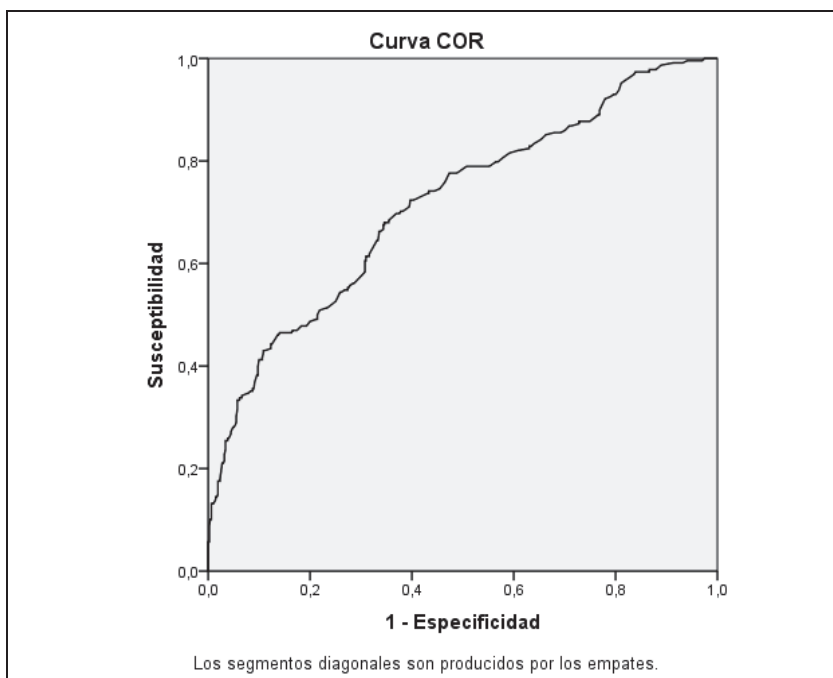


AUC: 0,787

- Presencia de IF clínicamente relevantes por la base de datos DIF:

$Y = -3,180 + 0,120n^{\circ} \text{ de comorbilidades} - 0,497 \text{ Administración de tratamiento antineoplásico}^* + 0,679n^{\circ} \text{ de fármacos totales} - 0,474n^{\circ} \text{ de fármacos no antineoplásicos}; r^2 = 0,194.$

*Valor=0 si no está presente el factor; Valor=1 si está presente.



AUC: 0,716

b) Variable dependiente numérica: nº de IF totales y clínicamente relevantes.

En el análisis univariante, las variables independientes categóricas se intentaron relacionar con las variables dependientes a través de la prueba *t* de Student. En la Tabla 21 se muestran los resultados.

Variable dependiente	Variable independiente	Nº tratamientos	Nº IF Media±sd	P
Nº de IF totales por la base de datos Micromedex	Sexo			0,647
	Hombre	383	2,18±2,517	
	Mujer	316	2,26±1,951	
	Presencia de enfermedad maligna			0,450
	Sí	697	2,22±2,279	
	No	2	1,00±1,414	
	Tipo de ingreso			0,885
	Agudo	406	2,23±2,434	
	Crónico	293	2,20±2,045	
	Administración de tratamiento antineoplásico			0,906
Sí	322	2,20±2,179		
No	377	2,23±2,361		
ECOG			0,0001	
< 2	266	1,84±2,002		
≥ 2	433	2,45±2,404		
Nº de IF totales por la base de datos Drug Interaction Facts	Sexo			0,014
	Hombre	383	1,16±1,889	
	Mujer	316	0,86±1,262	
	Presencia de enfermedad maligna			0,681
	Sí	697	1,02±1,643	
	No	2	1,50±0,707	
	Tipo de ingreso			0,063
	Agudo	406	1,12±1,843	
	Crónico	293	0,89±1,303	
	Administración de tratamiento antineoplásico			0,001
Sí	322	0,81±1,564		
No	377	1,20±1,685		
ECOG			0,046	
< 2	266	0,86±1,570		
≥ 2	433	1,12±1,678		
Nº de IF clínicamente relevantes por la base de datos Micromedex	Sexo			0,553
	Hombre	383	2,13±2,430	
	Mujer	316	2,23±1,947	
	Presencia de enfermedad maligna			0,286
	Sí	697	2,18±2,225	
	No	2	0,50±0,707	
	Tipo de ingreso			0,906
	Agudo	406	2,17±2,365	
	Crónico	293	2,19±2,016	
	Administración de tratamiento antineoplásico			0,901
Sí	322	2,16±2,092		
No	377	2,19±2,333		
ECOG			0,0001	
< 2	266	1,80±1,993		
≥ 2	433	2,41±2,327		
Nº de IF clínicamente relevantes por la base de datos Drug	Sexo			0,013
	Hombre	383	0,73±1,541	
	Mujer	316	0,49±0,984	
	Presencia de enfermedad maligna			0,896
Sí	697	0,62±1,325		
No	2	0,50±0,707		

Interaction Facts	Tipo de ingreso			0,892
	Agudo	406	0,63±1,465	
	Crónico	293	0,61±1,100	
	Administración de tratamiento antineoplásico			0,162
	Sí	322	0,55±1,342	
	No	377	0,69±1,306	
ECOG				0,185
< 2	266	0,54±1,169		
≥ 2	433	0,67±1,409		

Tabla 21. Resultados del análisis univariante de la variable dependiente numérica Número de IF en pacientes oncológicos adultos con relación a las variables independientes categóricas.

Así, para la base de datos Micromedex, la única variable independiente que se relacionó con mayor nº de IF totales y clínicamente relevantes fue el ECOG ≥ 2 ; para la base de datos Drug Interactions Facts, el sexo masculino. Además, la no administración de tratamiento antineoplásico y el ECOG ≥ 2 se relacionaron con mayor número de IF totales por la base de datos Drug Interaction Facts.

Por lo que se refiere a las variables independientes numéricas, se utilizó la correlación bivariada. Los resultados obtenidos se detallan en la Tabla 22.

En dicha tabla se observa que el nº de comorbilidades, el nº de fármacos totales prescritos y el nº de fármacos distintos de los antineoplásicos se relacionaron de forma estadísticamente significativa con el nº de IF, tanto totales como clínicamente relevantes para ambas bases de datos. Además, para la base de datos Micromedex resultó significativo el valor de la fosfatasa alcalina y para la base de datos Drug Interaction Facts, el valor de la GPT.

Variable dependiente	Variable independiente	Variable independiente Media±sd	Nº IF Media±sd	r	P
Nº de IF totales por la base de datos de Micromedex	Edad (años)	60,55±14,500	2,22±2,277	0,041	0,278
	Nº comorbilidades	1,60±1,463		0,232	0,0001
	Creatinina (mg/dL)	0,93±0,670		0,044	0,249
	Bilirrubina (mg/dL)	0,79±1,813		-0,034	0,393
	GOT (U/L)	41,04±66,513		-0,029	0,457
	GPT (U/L)	40,06±58,407		-0,031	0,440
	Fosfatasa alcalina (U/L)	146,04±165,837		-0,112	0,024
	Nº fármacos totales	11,36±3,777		0,532	0,0001
	Nº fármacos antineoplásicos	0,15±0,504		-0,008	0,826
	Nº fármacos no antineoplásicos	11,21±3,755		0,536	0,0001
Nº de IF totales por la base de datos Drug Interaction Facts	Edad (años)	60,55±14,500	1,02±1,641	0,023	0,542
	Nº comorbilidades	1,60±1,463		0,268	0,0001
	Creatinina (mg/dL)	0,93±0,670		0,069	0,067
	Bilirrubina (mg/dL)	0,79±1,813		-0,050	0,205
	GOT (U/L)	41,04±66,513		-0,085	0,031
	GPT (U/L)	40,06±58,407		-0,088	0,027
	Fosfatasa alcalina (U/L)	146,04±165,837		-0,094	0,059
	Nº fármacos totales	11,36±3,777		0,417	0,0001
	Nº fármacos antineoplásicos	0,15±0,504		0,055	0,148
	Nº fármacos no antineoplásicos	11,21±3,755		0,412	0,0001
Nº de IF clínicamente relevantes por la base de datos de Micromedex	Edad (años)	60,55±14,500	2,18±2,224	0,044	0,246
	Nº comorbilidades	1,60±1,463		0,235	0,0001
	Creatinina (mg/dL)	0,93±0,670		0,047	0,219
	Bilirrubina (mg/dL)	0,79±1,813		-0,032	0,417
	GOT (U/L)	41,04±66,513		-0,025	0,521
	GPT (U/L)	40,06±58,407		-0,028	0,490
	Fosfatasa alcalina (U/L)	146,04±165,837		-0,107	0,032
	Nº fármacos totales	11,36±3,777		0,535	0,0001
	Nº fármacos antineoplásicos	0,15±0,504		-0,004	0,907
	Nº fármacos no antineoplásicos	11,21±3,755		0,539	0,0001
Nº de IF clínicamente relevantes por la base de datos Drug Interaction Facts	Edad (años)	60,55±14,500	0,62±1,323	0,014	0,720
	Nº comorbilidades	1,60±1,463		0,204	0,0001
	Creatinina (mg/dL)	0,93±0,670		-0,011	0,770
	Bilirrubina (mg/dL)	0,79±1,813		-0,064	0,108
	GOT (U/L)	41,04±66,513		-0,067	0,089
	GPT (U/L)	40,06±58,407		-0,082	0,042
	Fosfatasa alcalina (U/L)	146,04±165,837		-0,071	0,153
	Nº fármacos totales	11,36±3,777		0,367	0,0001
	Nº fármacos antineoplásicos	0,15±0,504		0,087	0,021
	Nº fármacos no antineoplásicos	11,21±3,755		0,357	0,0001

Tabla 22. Resultados del análisis univariante de la variable dependiente numérica Número de IF en pacientes oncológicos adultos con relación a las variables independientes numéricas.

En el análisis multivariante, se recurrió al modelo de regresión lineal para obtener la ecuación que determine el nº de IF que presentará un sujeto en base a las variables independientes numéricas. A continuación se muestran estas ecuaciones:

- Nº de IF totales detectadas por la base de datos Micromedex:

$Y = -1,924 + 0,360 \text{ n}^\circ \text{ fármacos no antineoplásicos} - 0,002 \text{ Fosfatasa alcalina} + 0,278 \text{ n}^\circ \text{ comorbilidades}$, siendo $p < 0,0001$, $p < 0,001$ y $p < 0,0001$; $r^2 = 0,347$.

- Nº de IF totales detectadas por la base de datos Drug Interaction Facts:

$Y = -1,263 + 0,169 \text{ n}^\circ \text{ fármacos totales prescritos} + 0,201 \text{ n}^\circ \text{ comorbilidades}$, siendo $p < 0,0001$ y $p < 0,0001$; $r^2 = 0,204$.

- Nº de IF clínicamente relevantes detectadas por la base de datos Micromedex:

$Y = -1,913 + 0,352 \text{ n}^\circ \text{ fármacos no antineoplásicos} - 0,002 \text{ Fosfatasa alcalina} + 0,276 \text{ n}^\circ \text{ comorbilidades}$, siendo $p < 0,0001$, $p < 0,002$ y $p < 0,0001$; $r^2 = 0,352$.

- Nº de IF clínicamente relevantes detectadas por la base de datos Drug Interaction Facts:

$Y = -0,986 + 0,125 \text{ n}^\circ \text{ fármacos totales prescritos} + 0,091 \text{ n}^\circ \text{ de comorbilidades}$, siendo $p < 0,0001$ y $p < 0,008$; $r^2 = 0,148$.

4.2. Grupo de población adulta: Servicio de Hematología

4.2.1. Análisis descriptivo de las características de los pacientes

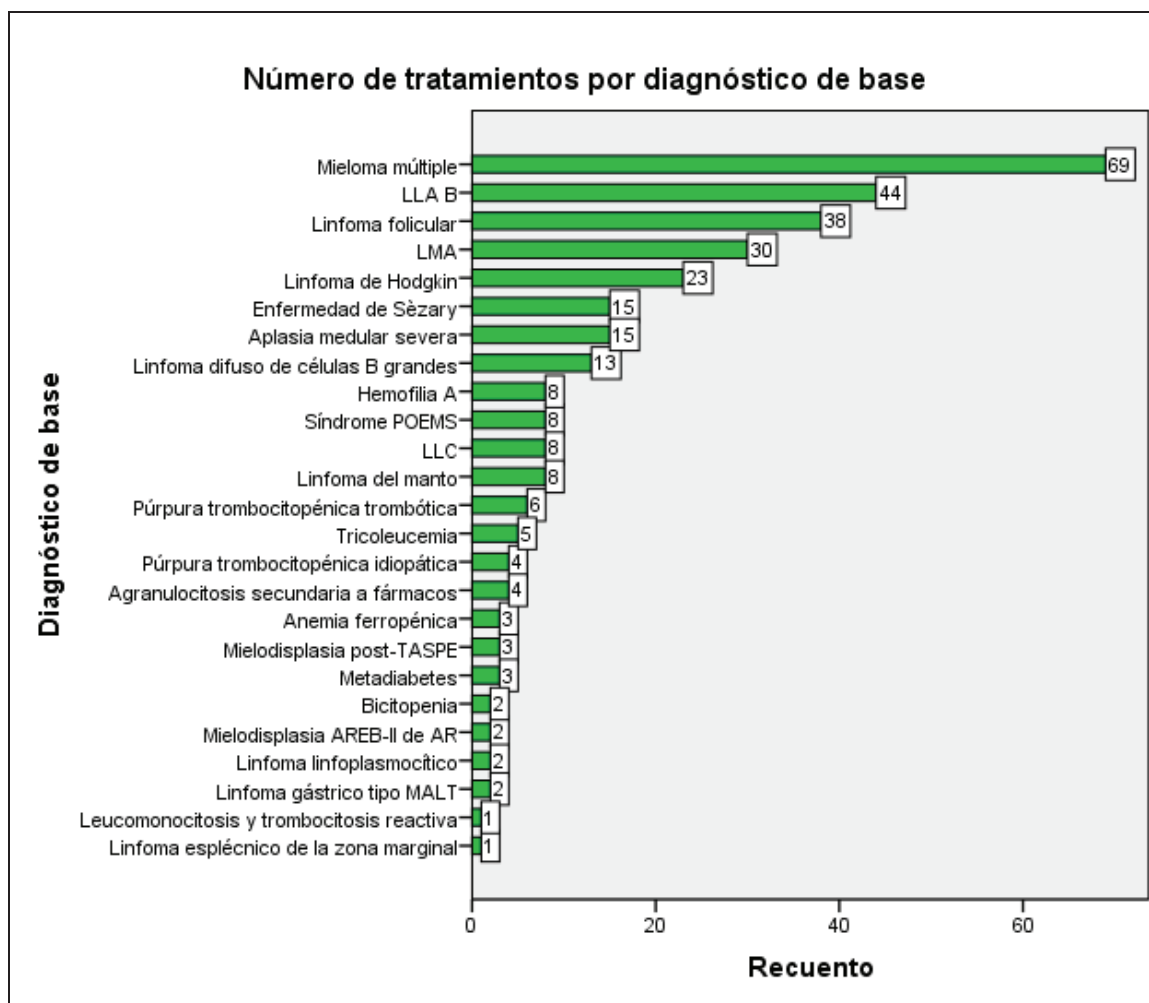
Se analizaron 317 tratamientos, correspondientes a 58 pacientes. Las principales características de los pacientes se resumen en la Tabla 23.

Variables	Por paciente n = 58	Por tratamiento n = 317
Edad (años)		
Mediana (rango)	64 (11-89)	64 (11-89)
Sexo		
Hombre	27 (46,6%)	141 (44,5%)
Mujer	31 (53,4%)	176 (55,5%)
Tipo de enfermedad		
Maligna	43 (74,1%)	248 (78,2%)
No maligna	15 (25,9%)	69 (21,8%)
Alergia a medicamentos		
No	46 (79,3%)	263 (83,0%)
Sí	12 (20,7%)	54 (17,0%)
Rituximab	1	1
HBPM	1	2
Salicilatos y AINEs	3	13
Tramadol	1	11
Carbamacepina	1	7
Antibióticos	3	5
Metales pesados	2	15
Performance status		
ECOG = 0	NA	59 (18,6%)
ECOG = 1	NA	184 (58,1%)
ECOG = 2	NA	39 (12,3%)
ECOG = 3	NA	22 (6,9%)
ECOG = 4	NA	13 (4,1%)

AINEs: antiinflamatorios no esteroideos; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HBPM: heparina de bajo peso molecular; NA: no aplicable, ya que un mismo paciente pudo tener más de un ingreso durante el periodo de estudio.

Tabla 23: Características de los pacientes adultos del Servicio de Hematología

Un análisis pormenorizado de la variable Diagnóstico de base por tratamiento se puede observar en la Figura 6.



AREB: anemia refractaria con exceso de blastos; LLA B: leucemia linfocítica aguda de células B; LLC: leucemia linfocítica crónica; LMA: leucemia mielocítica aguda; MALT: tejido linfoide asociado a mucosas; POEMS: polineuropatía-organomegalia-endocrinopatía-proteína M-piel (skin); TASPE: trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica.

Figura 6: Número de tratamientos por diagnóstico de base en pacientes hematológicos adultos.

Las comorbilidades que presentaron los pacientes se describen en la Tabla 24. La mediana de comorbilidades por tratamiento fue de 2 (0-6) y por paciente de 2 (0-6), distribuyéndose de la siguiente forma:

- Ninguna comorbilidad: 9 pacientes /71 tratamientos
- Una comorbilidad: 14 pacientes /84 tratamientos
- Dos comorbilidades: 12 pacientes/46 tratamientos
- Tres comorbilidades: 10 pacientes/58 tratamientos
- Cuatro comorbilidades: 4 pacientes/30 tratamientos
- Cinco comorbilidades: 7 pacientes/ 24 tratamientos
- Seis comorbilidades: 2 pacientes /4 tratamientos

Comorbilidad	Por paciente	Por tratamiento	Comorbilidad	Por paciente	Por tratamiento
AC x FA	5	20	Hipertrofia prostática	1	8
Anemia ferropénica	1	1	Hiperuricemia	3	23
Anemia hemolítica autoinmune	1	6	Hipotiroidismo	3	12
Anemia megaloblástica	1	2	HTA	27	136
Ansiedad	1	7	HTP severa	1	2
Artritis reumatoide	1	9	Insuficiencia cardíaca	5	14
Asma	2	5	Insuficiencia renal crónica	5	22
Bronquitis crónica	1	3	Isquemia arterial crónica de MMII	1	2
Cardiopatía esclerohipertensiva	1	2	ITU de repetición	1	2
Colelitiasis	1	15	Lumbociatalgia	1	3
Consumo de tóxicos	1	1	Miocardopatía hipertrófica	1	8
Crioglobulinemia tipo II	1	2	Miopatía esteroidea	1	6
Crisis de jaqueca	1	1	Neuropatía periférica	1	1
Depresión	7	36	Obesidad mórbida	3	11
Dermatitis	1	3	Osteoporosis	3	11
Dislipemia	10	53	Poliartrosis	1	1
Diabetes mellitus tipo II	10	48	Poliposis colónica	1	3
Enfermedad de Crohn	1	1	Prótesis de válvula aórtica anticoagulado	1	2
EPOC	2	3	Rinitis alérgica	1	6
Esofagitis péptica	1	2	Síndrome de Down	1	8
Gastritis crónica	6	37	Síndrome de Gilbert	1	2
Glomerulonefritis membranoproliferativa	1	2	VHB	2	24
Gota	2	17	VHC	2	16
Hemangioma hepático	1	3	VIH	1	8
Hemorroides	1	3			

AC x FA: Anticoagulado por fibrilación auricular. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. HTA: hipertensión arterial. HTP: hipertensión pulmonar. ITU: infección del tracto urinario. MMII: miembros inferiores. VHB: virus de la hepatitis B. VHC: virus de la hepatitis C. VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Tabla 24: Comorbilidades de los pacientes hematológicos adultos.

Los valores de los parámetros analíticos medidos al ingreso y recogidos para cada tratamiento están reflejados en la Tabla 25.

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Creatinina sérica al ingreso (mg/dL)	317	,30	7,80	1,1421	1,32137
Bilirrubina total al ingreso (mg/dL)	314	,17	2,86	,6433	,58634
GOT al ingreso (U/L)	308	3	355	29,45	35,167
GPT al ingreso (U/L)	217	3	186	35,82	39,228
Fosfatasa alcalina al ingreso (U/L)	185	7	1107	146,48	188,258

Tabla 25. Parámetros analíticos de los pacientes hematológicos adultos.

Las características del ingreso y de los tipos de tratamientos prescritos durante el mismo se encuentran resumidas en la Tabla 26.

		Por tratamiento n=317
Tipo de ingreso	Agudo	152 (47,95%)
	Crónico	165 (52,05%)
Administración de tratamiento antineoplásico durante el ingreso		
	Sí	187 (58,99%)
	No	130 (41,01%)
Tipo de tratamiento		
	Quimioterapia*	183 (97,86%)
	Radioterapia	4 (2,14%)

*Nota: incluye QMT clásica, anticuerpos monoclonales y nuevos mecanismos.

Tabla 26. Características del ingreso y de los tipos de tratamiento antineoplásico en pacientes hematológicos adultos.

Los diagnósticos al ingreso se muestran en la Tabla 27.

Causa de ingreso	Nº de tratamientos
Toxicidad a tratamiento antineoplásico	
Estomatitis secundaria a lenalidomida	7
Neumonía intersticial secundaria a bleomicina	1
Fiebre neutropénica	28
Complicaciones infecciosas	
Fiebre no neutropénica	18
Infección de vías respiratorias bajas	17
Sepsis de cualquier origen	5
Infección diseminada por VVZ	2
Infección del reservorio subcutáneo	2
Infección del tracto urinario	1
Manejo de la enfermedad maligna y otras complicaciones	
Administración de quimioterapia	52
AloTPH o mini-aloTPH de donante emparentado	30
AloTPH o mini-aloTPH de donante no emparentado	18
TASPE	25
EICH intestinal	16
Deterioro general	29
Obstrucción intestinal	11
Artropatía hemofílica	8
Recaída de la enfermedad	7
Disnea y astenia	5
Dolor torácico	4
Leucosis aguda de debut	4
Reevaluación de la enfermedad	4
Agranulocitosis secundaria a fármacos (AINEs y TMP-SMZ)	4
Anemia megaloblástica	3
Gastroenteritis aguda	3
Otras	13

AINEs: antiinflamatorios no esteroideos; EICH: enfermedad injerto contra huésped; TASPE: trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos; TMP-SMZ: trimetoprim-sulfametoxazol; VVZ: virus varicela-Zoster.

Tabla 27. Diagnósticos al ingreso en pacientes hematológicos adultos.

4.2.2. Análisis descriptivo de los tratamientos médicos

La mediana (rango) de tratamientos analizados por paciente fue de 3 (1-21), siendo la mediana (rango) del número de fármacos prescritos 13 (2-32). En los 317 tratamientos analizados se prescribieron 4.450 medicamentos, de los cuales 95 fueron fármacos antineoplásicos y 4.355 fármacos corresponden al resto del tratamiento. En el Anexo 3 se muestran los medicamentos prescritos clasificados por grupos y expresados como recuento y porcentaje. Además se indica el grupo terapéutico según la clasificación ATC hasta el subgrupo químico.

Los 20 fármacos prescritos con mayor frecuencia se recogen en la Tabla 28.

Fármacos de soporte	Nº tratamientos	Porcentaje	Grupo terapéutico
Paracetamol iv	266	5,98	N02BE
Omeprazol vo	227	5,10	A02BC
Suero glucosalino iv	169	3,80	B05BB
Lorazepam vo	168	3,78	N05BA
KCl iv	163	3,67	B05XA
Dexclorfeniramina iv	151	3,40	R06AB
Meropenem iv	142	3,19	J01DH
Metoclopramida iv	118	2,65	A03FA
Enoxaparina sódica sc	112	2,52	B01AB
Furosemida iv	100	2,25	C03CA
Aciclovir vo	95	2,14	J05AB
Ondansetron iv	83	1,87	A04AA
Lactulosa vo	80	1,80	A06AD
Alopurinol vo	79	1,78	M04AA
Ácido ursodesoxicólico vo	71	1,60	A05AA
Ácido fólico	69	1,55	B03BB
Filgrastim sc	67	1,51	L03AA
Suero fisiológico 0,9% iv	57	1,28	B05BB
Fluconazol vo	56	1,26	J02AC
Atorvastatina vo	52	1,17	C10AA

iv: vía intravenosa; sc: subcutánea; vo: vía oral.

Tabla 28. Fármacos más frecuentes en pacientes hematológicos adultos.

4.2.3. Análisis descriptivo de las interacciones farmacológicas detectadas por cada base de datos

4.2.3.1. Base de datos Micromedex

Se analizaron 317 tratamientos, no hallando ninguna IF en 81 (25,55%). En los 236 tratamientos restantes, se encontró un total de 1.349 IF potenciales, agrupadas en 176 parejas de fármacos. La mediana y el rango del nº de IF totales detectadas por tratamiento fue de 3 (0-26). Del total de 1.349 IF detectadas, 1.321 se consideraron como clínicamente relevantes, agrupadas en 172 parejas, y obteniendo una mediana (rango) de IF clínicamente relevantes por tratamiento de 3 (0-26). De todas las IF potenciales detectadas y considerando el nivel de severidad otorgado por la base de datos, 64 se clasificaron como contraindicadas, 539 como graves, 718 como moderadas y 28 como leves.

En el Anexo 4.1 se muestran las 176 parejas de fármacos que dieron lugar a las IF detectadas, indicando el nivel de severidad y de evidencia científica, el mecanismo por el que se produjo la interacción y su descripción, y la frecuencia de aparición.

En este caso, la insulina humana regular contenida en la bolsa de nutrición parenteral produjo 7 interacciones en 5 tratamientos de 2 pacientes: 2 con bisoprolol, 2 con *Plantago ovata* y 3 con levofloxacino por vía oral.

El mecanismo de interacción predominante fue farmacocinético (47,07%), seguido del farmacodinámico (34,62%).

Las 20 IF más frecuentemente detectadas respecto al total con esta base de datos quedan recogidas en la Tabla 29.

4.2.3.2. Base de datos Drug Interaction Facts

Se analizaron 317 tratamientos, no hallando ninguna interacción farmacológica en 97 (30,60%). En los 220 tratamientos restantes, se encontró un total de 1.025 IF potenciales, agrupadas en 124 parejas de fármacos. La mediana y

Pareja	Severidad	Evidencia	Mecanismo	Descripción	Frecuencia	Porcentaje
Ciclosporina-omeprazol	2	1	1	Alteración de las concentraciones sanguíneas de ciclosporina	64	4,74
Fluconazol-omeprazol	2	3	1	Aumento de las Cp del IBP	63	4,67
Omeprazol-voriconazol	2	3	1	Aumento de las Cp del IBP	45	3,36
Ciclosporina-furosemida	2	2	2	Riesgo aumentado de artritis gotosa	44	3,26
Ciclosporina-metilprednisolona	2	2	1	Riesgo de toxicidad por ciclosporina y exceso de corticoides	36	2,67
Fluconazol-ondansetron	4	1	1	Riesgo aumentado de prolongación del intervalo QT	32	2,37
Lorazepam-morfina	3	2	2	Riesgo aumentado de depresión respiratoria	30	2,22
Ciclosporina-voriconazol	3	3	1	Aumento de las concentraciones sanguíneas de ciclosporina	25	1,85
Atorvastatina-fluconazol	3	1	0	Riesgo aumentado de rabdomiolisis	23	1,70
Diazepam-omeprazol	1	2	1	Aumento y prolongación de los efectos del diazepam	23	1,70
Fentanilo-sertralina	3	1	2	Riesgo aumentado de síndrome serotoninérgico o síndrome neuroléptico maligno	23	1,70
Atorvastatina-ciclosporina	3	2	1	Riesgo aumentado de miopatía y rabdomiolisis	22	1,63
Ciclosporina-morfina	2	2	0	Riesgo aumentado de disfunción central (ansiedad, confusión, afasia, insomnio, amnesia)	22	1,63
Ciclosporina-micofenolato mofetilo	2	3	1	Disminución de las Cp de micofenolato mofetilo	21	1,56
Micofenolato mofetilo-omeprazol	3	3	1	Exposición disminuida al ácido micofenólico, metabolito activo	21	1,56
Irbesartan-KCl	2	1	2	Riesgo aumentado de hiperpotasemia	20	1,48
Diazepam-morfina	3	2	2	Riesgo aumentado de depresión respiratoria	19	1,41
Enoxaparina-sertralina	3	2	0	Riesgo aumentado de sangrado	19	1,41
Alprazolam-sertralina	2	2	1	Riesgo de alteración psicomotriz y sedación	18	1,33
Ondansetron-voriconazol	3	1	2	Riesgo aumentado de prolongación del intervalo QT	17	1,26

Cp: concentraciones plasmáticas; IBP: inhibidor de la bomba de protones; KCl: cloruro potásico.

Escala de severidad: 4: contraindicado; 3: grave; 2: moderada; 1: leve; 0: desconocido.

Escala de evidencia: 3: excelente; 2: buena; 1: pobre; 0: desconocido.

Mecanismo: 0: desconocido; 1: farmacocinético; 2: farmacodinámico; 3: farmacocinético y farmacodinámico; 4: químico.

Tabla 29. Interacciones farmacológicas más frecuentes detectadas por la base de datos Micromedex® en pacientes hematológicos adultos.

el rango del nº de IF totales detectadas por tratamiento fue de 2 (0-20). Del total de 1.025 IF detectadas, 740 se consideraron como clínicamente relevantes, agrupadas en 96 parejas, y obteniendo una mediana (rango) de IF clínicamente relevantes por tratamiento de 1 (0-17). De todas las IF potenciales detectadas y considerando el nivel de severidad otorgado por la base de datos, 203 se clasificaron como graves, 537 como moderadas y 285 como leves.

En el Anexo 4.2 se muestran las 125 parejas de fármacos que dieron lugar a las IF detectadas, indicando el grado de significación otorgado por la base de datos, el nivel de severidad y de evidencia científica, el mecanismo por el que se produjo la interacción y su descripción, y la frecuencia de aparición.

El mecanismo de interacción predominante fue farmacocinético (60,98%), seguido del farmacodinámico (23,02%).

Las 20 IF potenciales más frecuentemente detectadas con esta base de datos están recogidas en la Tabla 30.

4.2.4. Análisis epidemiológico de las interacciones farmacológicas detectadas

Se calculó la prevalencia y la densidad de incidencia de las interacciones potenciales totales y clínicamente relevantes detectadas por ambas bases de datos en tratamientos médicos de pacientes adultos ingresados a cargo del Servicio de Hematología.

- Determinación de la prevalencia de:

1. Tratamientos con IF totales en pacientes hematológicos adultos:

$$\text{MMX: } \frac{\text{Nº tratamientos con alguna IF}}{\text{Nº total de tratamientos}} \times 100 = \frac{236}{317} \times 100 = 74,45\%$$

$$\text{DIF: } \frac{\text{Nº tratamientos con alguna IF}}{\text{Nº total de tratamientos}} \times 100 = \frac{220}{317} \times 100 = 69,40\%$$

Pareja	Significación	Severidad	Evidencia	Mecanismo	Descripción	Frecuencia	Porcentaje
Furosemida-paracetamol	5	3	5	2	Disminución de la eficacia del diurético de asa	124	12,10
Ciclosporina-omeprazol	4	2	4	1	Riesgo aumentado de alteración de las Cs de ciclosporina	64	6,24
Ciclosporina-metilprednisolona	4	2	4	1	Aumento de las concentraciones de ambos fármacos	36	3,51
Omeprazol-sertralina	4	2	4	1	Aumento de las Cp de sertralina	36	3,51
Dexametasona-fluconazol	2	2	3	1	Aumento de los efectos y toxicidad del corticoide	33	3,22
Nifedipino-omeprazol	5	3	5	0	Aumento de las Cp de nifedipino	26	2,54
Ciclosporina-voriconazol	1	1	1	1	Aumento de las Cs de ciclosporina y su toxicidad	25	2,44
Atorvastatina-fluconazol	1	1	2	1	Aumento de las Cp de la estatina	23	2,24
Diazepam-omeprazol	3	3	3	1	Aumento de las Cp de BZP	23	2,24
Atorvastatina-ciclosporina	1	1	2	1	Aumento de las Cp de la estatina	22	2,15
Ciclosporina-micofenolato mofetilo	2	2	2	1	Disminución de las Cp de ácido micofenólico a nivel de circulación enterohepática	21	2,05
Micofenolato mofetilo-omeprazol	2	2	3	0	Disminución de las Cp de ácido micofenólico	21	2,05
Enoxaparina-sertralina	4	2	4	2	Riesgo aumentado de hemorragia	19	1,85
Metilprednisolona-voriconazol	2	2	3	1	Aumento de los efectos y toxicidad del corticoide	17	1,66
Fentanilo-voriconazol	2	2	3	1	Aumento en los efectos del opioide	16	1,56
Alprazolam-omeprazol	3	3	3	1	Aumento de los niveles séricos de BZP	15	1,46
Alprazolam-voriconazol	2	2	1	1	Incremento y prolongación de la depresión central y psicomotora	15	1,46
Dexametasona-voriconazol	2	2	3	1	Aumento de los efectos del corticoide	15	1,46
Betametasona tóp-magnesio vo	5	3	4	0	Disminución del efecto de betametasona	14	1,37
Bisoprolol-nifedipino	4	2	4	2	Potenciación de los efectos de ambos fármacos	14	1,37

BZP: benzodiazepina; Cp: concentraciones plasmáticas; Cs: concentraciones sanguíneas.

Escala de severidad: 1: mayor; 2: moderada; 3: menor.

Escala de evidencia: 1: establecido; 2: probable; 3: esperado; 4: posible; 5: improbable.

Mecanismo: 0: desconocido; 1: farmacocinético; 2: farmacodinámico; 3: farmacocinético y farmacodinámico; 4: químico.

Tabla 30. Interacciones farmacológicas más frecuentes detectadas por la base de datos Drug Interaction Facts® en pacientes hematológicos adultos.

2. Tratamientos con IF clínicamente relevantes en pacientes hematológicos adultos:

$$\text{MMX: } \frac{\text{Nº tratamientos con alguna IF relevante}}{\text{Nº total de tratamientos}} \times 100 = \frac{235}{317} \times 100 = 74,13\%$$

$$\text{DIF: } \frac{\text{Nº tratamientos con alguna IF relevante}}{\text{Nº total de tratamientos}} \times 100 = \frac{180}{317} \times 100 = 56,78\%$$

En el caso de la base de datos MMX, se observa que la prevalencia de IF potenciales totales y clínicamente relevantes casi coincide, ya que en todos los tratamientos médicos, excepto uno, en los que se detectó alguna IF al menos una de ellas fue clínicamente relevante.

3. Las IF clínicamente relevantes en el total de las IF potenciales detectadas por cada base de datos:

$$\text{MMX: } \frac{\text{Nº IF relevantes}}{\text{Nº IF totales}} \times 100 = \frac{1.321}{1.349} \times 100 = 97,92\%$$

$$\text{DIF: } \frac{\text{Nº IF relevantes}}{\text{Nº IF totales}} \times 100 = \frac{740}{1.025} \times 100 = 72,19\%$$

4. Tratamientos con IF clínicamente relevantes entre los tratamientos con al menos una IF potencial en pacientes hematológicos adultos:

$$\text{MMX: } \frac{\text{Nº tratamientos con IF relevantes}}{\text{Nº tratamientos con alguna IF}} \times 100 = \frac{235}{236} \times 100 = 99,58\%$$

$$\text{DIF: } \frac{\text{Nº tratamientos con IF relevantes}}{\text{Nº tratamientos con alguna IF}} \times 100 = \frac{180}{220} \times 100 = 81,82\%$$

En el caso de la base de datos MMX, todos los tratamientos, excepto uno, con alguna IF tenían entre ellas al menos una IF clínicamente relevante.

- Determinación de la densidad de incidencia:

En la Tabla 31 se muestra la densidad de incidencia de IF totales y clínicamente relevantes calculadas para cada día de seguimiento. Al final de la tabla se han calculado los valores promedios para el total de los días de seguimiento.

Base de datos Micromedex						Base de datos Drug Interaction Facts					
Día	Nº ttos	Nº IF _{tot}	Nº IF _{relev}	DI _{tot}	DI _{relev}	Día	Nº ttos	Nº IF _{tot}	Nº IF _{relev}	DI _{tot}	DI _{relev}
1	14	49	48	350,00	342,86	1	14	44	26	314,29	185,71
2	16	47	46	293,75	287,50	2	16	35	23	218,75	143,75
3	18	54	53	300,00	294,44	3	18	40	29	222,22	161,11
4	15	51	50	340,00	333,33	4	15	35	24	233,33	160,00
5	12	47	46	391,67	383,33	5	12	33	23	275,00	191,67
6	12	45	44	375,00	366,67	6	12	29	20	241,67	166,67
7	15	52	49	346,67	326,67	7	15	39	23	260,00	153,33
8	14	48	46	342,86	328,57	8	14	40	23	285,71	164,29
9	12	50	49	416,67	408,33	9	12	43	30	358,33	250,00
10	13	65	64	500,00	492,31	10	13	48	37	369,23	284,62
11	15	67	66	446,67	440,00	11	15	46	37	306,67	246,67
12	16	57	56	356,25	350,00	12	16	46	36	287,50	225,00
13	14	47	46	335,71	328,57	13	14	50	37	357,14	264,29
14	10	45	44	450,00	440,00	14	10	40	31	400,00	310,00
15	13	54	53	415,38	407,69	15	13	46	35	353,85	269,23
16	13	67	65	515,38	500,00	16	13	44	34	338,46	261,54
17	13	62	60	476,92	461,54	17	13	45	34	346,15	261,54
18	14	69	67	492,86	478,57	18	14	48	35	342,86	250,00
19	12	58	58	483,33	483,33	19	12	42	32	350,00	266,67
20	10	56	56	560,00	560,00	20	10	38	30	380,00	300,00
21	9	62	62	688,89	688,89	21	9	47	36	522,22	400,00
22	12	72	71	600,00	591,67	22	12	54	38	450,00	316,67
23	15	70	69	466,67	460,00	23	15	53	39	353,33	260,00
24	10	55	53	550,00	530,00	24	10	40	28	400,00	280,00
Valor promedio				437,28	428,51	Valor promedio				331,95	240,53

DI: densidad de incidencia. Los resultados se expresan en unidades de nº de IF totales o clínicamente relevantes/100 tratamientos-día.

Tabla 31. Densidad de incidencia de las interacciones farmacológicas totales y clínicamente relevantes en pacientes hematológicos adultos.

4.2.5. Análisis de los factores de riesgo asociados a la presencia de IF potenciales

c) Variable dependiente categórica dicotómica: presencia/ausencia de IF.

En el análisis univariante, las variables independientes categóricas que se intentaron asociar a la variable dependiente mediante el test Chi-cuadrado fueron: sexo, presencia/ausencia de enfermedad maligna, tipo de ingreso, administración de tratamiento antineoplásico durante el ingreso (sí/no), y el ECOG (< 2 ó ≥ 2). Los resultados obtenidos se detallan en la Tabla 32.

Variable dependiente	Variable independiente	Sin IF	Con IF	OR (IC95%)	P
Presencia de IF totales por la base de datos Micromedex	Sexo				
	Mujer	54	122	1,869 (1,103-3,165)	0,019
	Hombre	27	114		
	Presencia de enfermedad maligna				
	No	14	55	0,688 (0,359-1,318)	0,257
	Sí	67	181		
Tipo de ingreso	Agudo	50	102	2,119 (1,264-3,553)	0,004
	Crónico	31	134		
Administración de tratamiento antineoplásico	No	39	91	1,480 (0,890-2,460)	0,130
	Sí	42	145		
ECOG	< 2	60	181	0,868 (0,485-1,553)	0,634
	≥ 2	21	55		
Presencia de IF totales por la base de datos Drug Interaction Facts	Sexo				
	Hombre	46	95	1,187 (0,735-1,917)	0,484
	Mujer	51	125		
	Presencia de enfermedad maligna				
	Sí	86	162	2,801 (1,397-5,618)	0,003
	No	11	58		
Tipo de ingreso	Agudo	49	103	1,160 (0,719-1,870)	0,544
	Crónico	48	117		
Administración de tratamiento antineoplásico	No	40	90	1,014 (0,624-1,647)	0,956
	Sí	57	130		
ECOG	< 2	67	174	0,590 (0,344-1,013)	0,054
	≥ 2	30	46		
Presencia de IF clínicamente relevantes por la base de datos Micromedex	Sexo				
	Mujer	54	122	1,786 (1,058-3,012)	0,029
	Hombre	28	113		
	Presencia de enfermedad maligna				
	No	14	55	0,674 (0,352-1,290)	0,232
	Sí	68	180		
Tipo de ingreso	Agudo	51	101	2,183 (1,303-3,656)	0,003
	Crónico	31	134		
Administración de tratamiento antineoplásico	No	40	90	1,534 (0,925-2,547)	0,097
	Sí	42	145		
ECOG	< 2	61	180	0,888 (0,497-1,586)	0,687
	≥ 2	21	55		
Presencia de IF clínicamente relevantes por la base de datos Drug Interaction Facts	Sexo				
	Hombre	64	77	1,173 (0,750-1,834)	0,485
	Mujer	73	103		
	Presencia de enfermedad maligna				
	No	30	39	1,014 (0,592-1,736)	0,961
	Sí	107	141		
Tipo de ingreso	Agudo	71	81	1,315 (0,842-2,053)	0,228
	Crónico	66	99		
Administración de tratamiento antineoplásico	No	67	63	1,778 (1,129-2,799)	0,013
	Sí	70	117		

ECOG				0,342 (0,200-0,583)	0,0001
< 2	89	152			
≥ 2	48	28			

Tabla 32. Resultados del análisis univariante de la variable dependiente categórica dicotómica Presencia/ausencia de IF en pacientes hematológicos adultos con relación a las variables independientes categóricas.

Para la base de datos Micromedex, el sexo masculino y el ingreso por proceso crónico se relacionaron con la presencia tanto de IF totales como clínicamente relevantes. Para la base de datos Drug Interactions Facts, el ECOG < 2 se relacionó con la presencia tanto de IF totales como clínicamente relevantes; la ausencia de enfermedad maligna, con la aparición de IF totales; y la administración de tratamiento antineoplásico, con la aparición de IF clínicamente relevantes.

Por lo que se refiere a las variables independientes numéricas, que fueron edad en años, número de comorbilidades, valores analíticos de creatinina sérica, bilirrubina total, GOT, GPT y fosfatasa alcalina, y el nº de fármacos totales prescritos por tratamiento, el nº de fármacos antineoplásicos y el nº de fármacos correspondientes al resto de medicación. Los resultados obtenidos se detallan en la Tabla 33.

Variable dependiente	Variable independiente	Sin IF	Con IF	P
Presencia de IF totales por la base de datos Micromedex	Edad (años) (n) (media±sd)	81 46,12±24,355	236 59,57±15,882	0,0001
	Nº de comorbilidades (n) (media±sd)	81 1,30±1,259	236 2,16±1,667	0,0001
	Creatinina (n) (media±sd en mg/dL)	81 0,96±1,393	236 1,20±1,293	0,151
	Bilirrubina total (n) (media±sd en mg/dL)	81 0,56±0,415	236 0,67±0,634	0,082
	GOT (n) (media±sd en U/L)	80 32,71±25,917	228 28,31±37,865	0,336
	GPT (n) (media±sd en U/L)	54 48,94±60,148	163 31,47±28,139	0,044
	FA (n) (media±sd en U/L)	55 93,09±143,192	130 169,06±200,597	0,004
	Nº total de fármacos (n) (media±sd)	81 8,63±3,480	236 15,89±5,455	0,0001
	Nº fármacos antineoplásicos (n) (media±sd)	81 0,43±0,790	236 0,25±0,621	0,068
	Nº fármacos resto de medicación (n) (media±sd)	81 8,20±3,116	236 15,64±5,416	0,0001
Presencia de IF totales por la base de datos Drug Interaction Facts	Edad (años) (n) (media±sd)	97 50,00±22,593	220 58,84±17,011	0,001
	Nº comorbilidades (n) (media±sd)	97 1,58±1,471	220 2,10±1,654	0,008
	Creatinina (n) (media±sd en mg/dL)	97 0,81±0,411	220 1,29±1,540	0,0001

	Bilirrubina total (n) (media±sd en mg/dL)	97 0,50±0,380	217 0,71±0,649	0,001
	GOT (n) (media±sd en U/L)	95 38,84±53,864	213 25,26±21,150	0,019
	GPT (n) (media±sd en U/L)	62 35,90±44,633	155 35,79±37,004	0,984
	FA (n) (media±sd en U/L)	60 83,43±46,532	125 176,74±220,711	0,0001
	Nº total de fármacos (n) (media±sd)	97 9,07±3,672	220 16,23±5,407	0,0001
	Nº fármacos antineoplásicos (n) (media±sd)	97 0,39±0,758	220 0,26±0,627	0,133
	Nº fármacos resto de medicación (n) (media±sd)	97 8,68±3,429	220 15,97±5,366	0,0001
Presencia de IF clínicamente relevantes por la base de datos Micromedex	Edad (años) (n) (media±sd)	82 46,41±24,347	235 59,52±15,901	0,0001
	Nº comorbilidades (n) (media±sd)	82 1,29±1,252	235 2,16±1,669	0,0001
	Creatinina (n) (media±sd en mg/dL)	82 0,96±1,385	235 1,21±1,295	0,139
	Bilirrubina total (n) (media±sd en mg/dL)	82 0,56±0,412	232 0,67±0,635	0,075
	GOT (n) (media±sd en U/L)	81 32,51±25,821	227 28,36±37,940	0,363
	GPT (n) (media±sd en U/L)	55 48,31±59,775	162 31,58±28,192	0,050
	FA (n) (media±sd en U/L)	56 92,88±141,893	129 169,74±201,228	0,004
	Nº total de fármacos (n) (media±sd)	82 8,63±3,459	235 15,92±5,448	0,0001
	Nº fármacos antineoplásicos (n) (media±sd)	82 0,43±0,786	235 0,26±0,623	0,076
	Nº fármacos resto de medicación (n) (media±sd)	82 8,21±3,098	235 15,67±5,410	0,0001
Presencia de IF clínicamente relevantes por la base de datos Drug Interaction Facts	Edad (años) (n) (media±sd)	137 51,58±23,392	180 59,59±14,613	0,001
	Nº comorbilidades (n) (media±sd)	137 1,79±1,629	180 2,05±1,601	0,153
	Creatinina (n) (media±sd en mg/dL)	137 0,93±0,808	180 1,30±1,589	0,007
	Bilirrubina total (n) (media±sd en mg/dL)	137 0,51±0,373	177 0,75±0,693	0,0001
	GOT (n) (media±sd en U/L)	131 36,08±47,177	177 24,54±21,362	0,010
	GPT (n) (media±sd en U/L)	91 40,13±49,118	126 32,71±29,979	0,203
	FA (n) (media±sd en U/L)	88 95,38±116,629	97 192,84±225,912	0,0001
	Nº total de fármacos (n) (media±sd)	137 9,85±3,656	180 17,23±5,331	0,0001
	Nº fármacos antineoplásicos (n) (media±sd)	137 0,34±0,691	180 0,27±0,657	0,316
	Nº fármacos resto de medicación (n) (media±sd)	137 9,50±3,502	180 16,96±5,293	0,0001

Tabla 33. Resultados del análisis univariante de la variable dependiente categórica dicotómica Presencia/ausencia de IF en pacientes hematológicos adultos con relación a las variables independientes numéricas.

Las variables independientes que fueron comunes a las 4 variables dependientes fueron: mayor edad, mayor valor de fosfatasa alcalina, y con el nº

total de fármacos prescritos y de fármacos no antineoplásicos. A mayor nº de fármacos, mayor riesgo de presentar IF incluidas las clínicamente relevantes. Además, para la base de datos Micromedex, el riesgo de presentar IF es mayor a mayor nº de comorbilidades y a menor valor de la GPT. Para la base de datos DIF, el aumento de la creatinina sérica y de la bilirrubina total, y la disminución del valor de la GOT fueron factores de riesgo para la presencia de IF, tanto totales como clínicamente relevantes.

En la Tabla 34 se muestran los resultados significativos del análisis multivariante para las variables dependientes categóricas.

Solamente la variable nº de fármacos no antineoplásicos prescritos fue común a todas las variables dependientes. Además, para la base de datos de Micromedex, el mayor nº de comorbilidades se relacionó con un mayor riesgo de aparición de IF tanto totales como clínicamente relevantes. Para la base de datos DIF fueron significativas las variables enfermedad no maligna y ECOG < 2 para mayor riesgo de IF totales, y las IF clínicamente significativas se relacionaron con mayor edad y mayor valor de bilirrubina sérica.

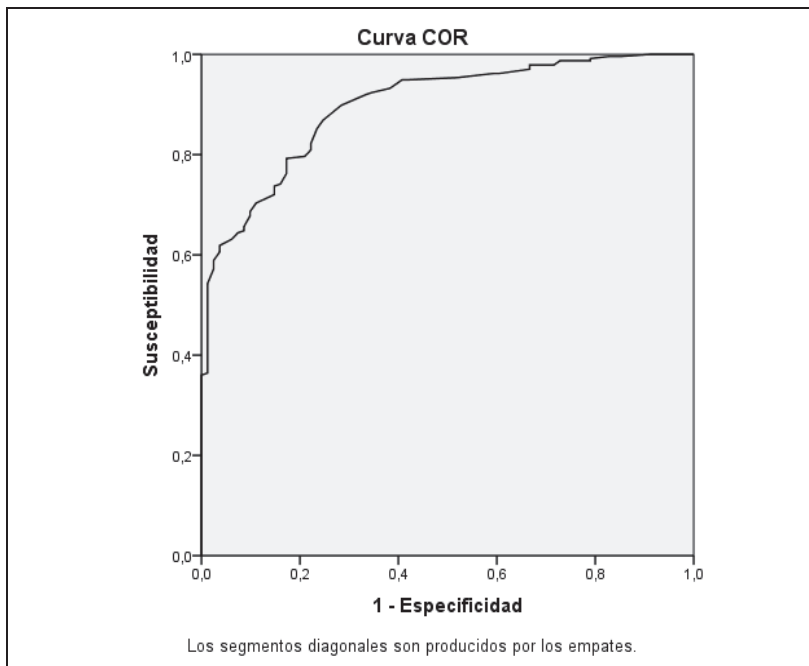
En el análisis de regresión logística multivariante, además, se calcularon las ecuaciones que nos permiten pronosticar la probabilidad que tiene un paciente de presentar el evento o IF, junto con las curvas COR. Para cada variable dependiente, los resultados se exponen a continuación:

➤ Presencia de IF totales por la base de datos Micromedex:

$Y = -5,017 + 0,675 \text{ nº comorbilidades} + 0,422 \text{ nº fármacos no antineoplásicos}$; $r^2 = 0,576$.

Variable dependiente	Variable independiente	Sin IF	Con IF	Unadjusted OR (IC95%)	Unadjusted P value	Adjusted OR (IC95%)	Adjusted P value
Presencia de IF totales por la base de datos Micromedex	Nº de comorbilidades (n) (media±sd)	81 1,30±1,259	236 2,16±1,667	-	0,0001	1,964 (1,384-2,789)	0,0001
	Nº de fármacos no antineoplásicos (n) (media±sd)	81 8,20±3,116	236 15,64±5,416	-	0,0001	1,525 (1,310-1,775)	0,0001
Presencia de IF totales por la base de datos Drug Interaction Facts	Presencia de enfermedad maligna Sí No	86 11	162 58	2,801 (1,397-5,618)	0,003	0,247 (0,072-0,846)	0,026
	ECOG < 2 ≥ 2	67 30	174 46	0,590 (0,344-1,013)	0,054	3,879 (1,469-10,238)	0,006
	Nº de fármacos no antineoplásicos (n) (media±sd)	97 8,68±3,429	220 15,97±5,366	-	0,0001	1,508 (1,323-1,719)	0,0001
Presencia de IF clínicamente relevantes por la base de datos Micromedex	Nº comorbilidades (n) (media±sd)	82 1,29±1,252	235 2,16±1,669	-	0,0001	2,014 (1,412-2,872)	0,0001
	Nº fármacos no antineoplásicos (n) (media±sd)	82 8,21±3,098	235 15,67±5,410	-	0,0001	1,541 (1,320-1,800)	0,001
Presencia de IF clínicamente relevantes por la base de datos Drug Interaction Facts	Edad (años) (n) (media±sd)	137 51,58±23,392	180 59,59±14,613	-	0,001	1,025 (1,003-1,048)	0,026
	Bilirrubina total (n) (media±sd en mg/dL)	137 0,51±0,373	177 0,75±0,693	-	0,0001	3,963 (1,623-9,674)	0,002
	Nº fármacos no antineoplásicos (n) (media±sd)	137 9,50±3,502	180 16,96±5,293	-	0,0001	1,513 (1,337-1,712)	0,0001

Tabla 34. Resultados del análisis multivariante de la variable dependiente categórica dicotómica Presencia/ausencia de IF en pacientes hematológicos adultos.



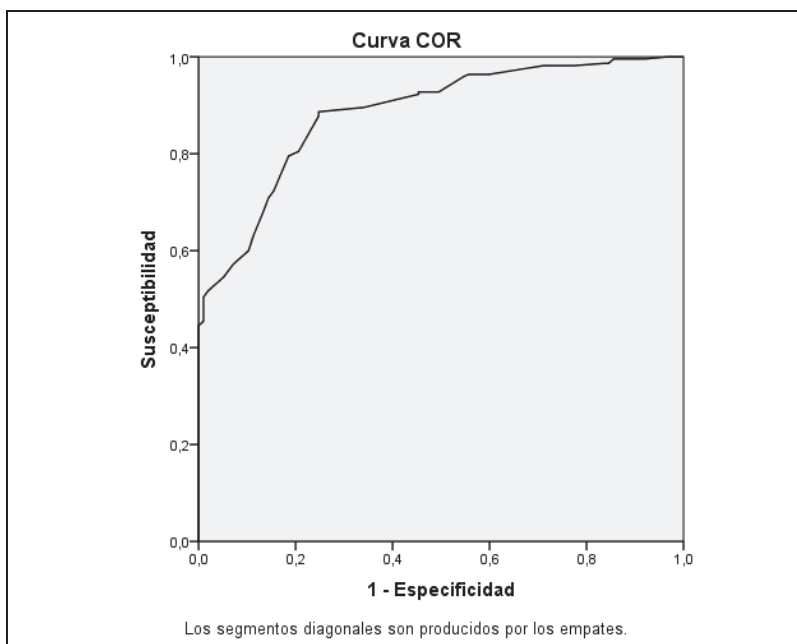
AUC: 0,897

➤ Presencia de IF totales por la base de datos DIF:

$Y = -3,293 - 1,399 \text{ Presencia/ausencia de enfermedad maligna}^* + 1,355 \text{ ECOG}^\# + 0,411 \text{ n}^\circ \text{ de fármacos no antineoplásicos}; r^2 = 0,544.$

*Valor = 0 si no está presente el factor; Valor = 1 si está presente.

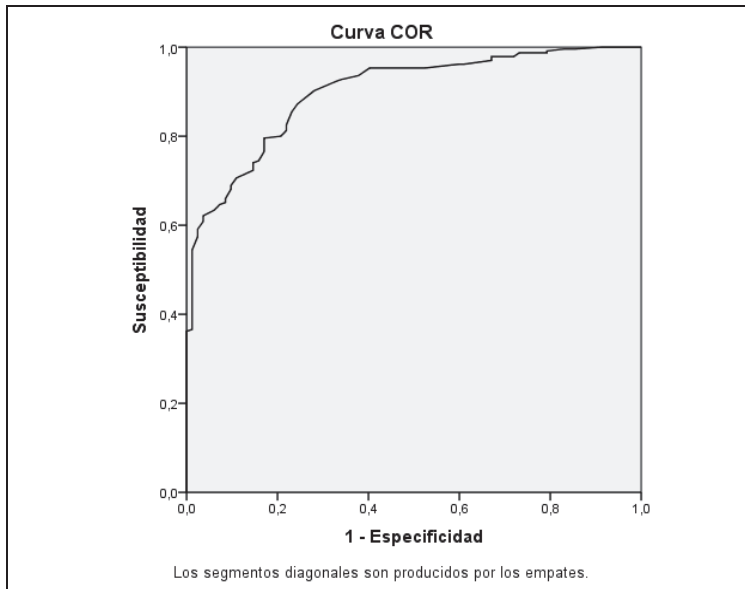
#Valor = 0 si ECOG < 2; Valor = 1 si ECOG ≥ 2.



AUC: 0,884

- Presencia de IF clínicamente relevantes por la base de datos Micromedex:

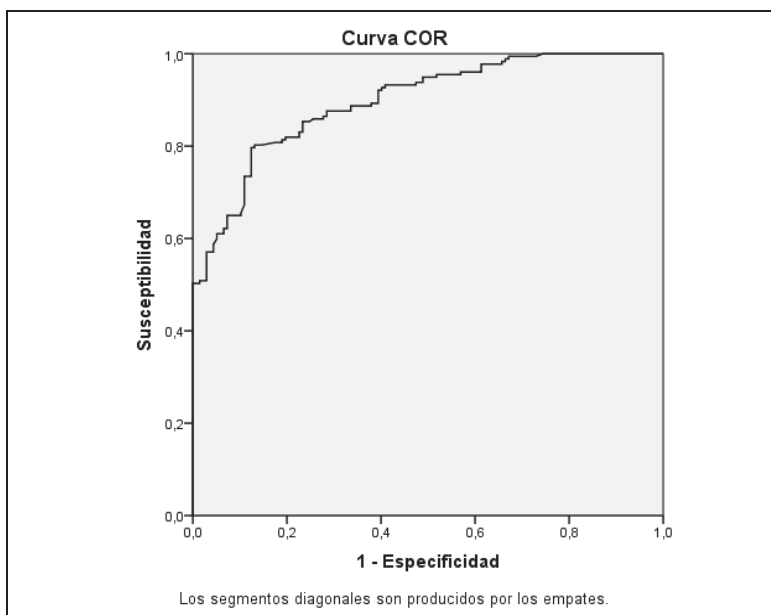
$Y = -5,218 + 0,700 \text{ n}^\circ \text{ comorbilidades} + 0,433 \text{ n}^\circ \text{ fármacos no antineoplásicos}$; $r^2 = 0,588$.



AUC: 0,900

- Presencia de IF clínicamente relevantes por la base de datos DIF:

$Y = -7,532 + 0,025 \text{ Edad} + 1,377 \text{ Bilirrubina total} + 0,414 \text{ n}^\circ \text{ fármacos no antineoplásicos}$; $r^2 = 0,637$.



AUC: 0,897

d) Variable dependiente numérica: nº de IF totales y clínicamente relevantes.

En el análisis univariante, las variables independientes categóricas se intentaron relacionar con las variables dependientes a través de la prueba *t* de Student. En la Tabla 35 se muestran las variables que presentaron diferencias estadísticamente significativas.

Variable dependiente	Variable independiente	Nº tratamientos	Nº IF Media±sd	P
Nº de IF totales por la base de datos Micromedex	Sexo			0,076
	Hombre	141	3,74±3,798	
	Mujer	176	4,68±5,629	
	Presencia de enfermedad maligna			0,0001
	No	69	7,84±7,188	
	Sí	248	3,26±3,478	
Nº de IF clínicamente relevantes por la base de datos Micromedex	Tipo de ingreso			0,027
	Agudo	152	3,62±4,228	
	Crónico	165	4,84±5,419	
	Administración de tratamiento antineoplásico			0,169
	Sí	187	4,57±5,235	
	No	130	3,80±4,394	
Nº de IF totales por la base de datos Drug Interaction Facts	ECOG			0,0001
	< 2	241	4,87±5,339	
	≥ 2	76	2,30±2,344	
	Sexo			0,007
	Hombre	141	2,58±2,969	
	Mujer	176	3,76±4,739	
Nº de IF clínicamente relevantes por la base de datos Micromedex	Presencia de enfermedad maligna			0,0001
	No	69	6,32±6,237	
	Sí	248	2,38±2,691	
	Tipo de ingreso			0,122
	Agudo	152	2,87±3,327	
	Crónico	165	3,57±4,661	
Nº de IF clínicamente relevantes por la base de datos Micromedex	Administración de tratamiento antineoplásico			0,216
	Sí	187	3,47±4,481	
	No	130	2,89±3,424	
	ECOG			0,0001
	< 2	241	3,84±4,432	
	≥ 2	76	1,32±1,593	
Nº de IF clínicamente relevantes por la base de datos Micromedex	Sexo			0,070
	Hombre	141	3,63±3,812	
	Mujer	176	4,60±5,622	
	Presencia de enfermedad maligna			0,0001
	No	69	7,71±7,290	
	Sí	248	3,18±3,436	
Nº de IF clínicamente relevantes por la base de datos Micromedex	Tipo de ingreso			0,038
	Agudo	152	3,57±4,225	
	Crónico	165	4,72±5,432	
	Administración de tratamiento antineoplásico			0,152
	Sí	187	4,50±5,226	
	No	130	3,69±4,409	
Nº de IF clínicamente relevantes	ECOG			0,0001
	< 2	241	4,80±5,337	
Nº de IF clínicamente relevantes	≥ 2	76	2,17±2,317	
	Sexo			0,044
Nº de IF clínicamente relevantes	Hombre	141	1,92±2,741	
	Mujer	176	2,66±3,799	

por la base de datos Drug Interaction Facts	Presencia de enfermedad maligna			0,0001
	No	69	4,57±5,206	
	Sí	248	1,71±2,328	
	Tipo de ingreso			0,511
	Agudo	152	2,20±2,866	
	Crónico	165	2,45±3,805	
	Administración de tratamiento antineoplásico			0,391
	Sí	187	2,47±3,628	
	No	130	2,14±3,003	
	ECOG			0,0001
	< 2	241	2,83±3,680	
	≥ 2	76	0,75±1,266	

Tabla 35. Resultados del análisis univariante de la variable dependiente numérica Número de IF en pacientes hematológicos adultos con relación a las variables independientes categóricas.

Así, las variables independientes categóricas que fueron comunes a todas las variables dependientes y que se relacionan con mayor número de IF son la ausencia de enfermedad maligna y el ECOG < 2. Además, el ingreso crónico se relacionó con mayor riesgo de IF potenciales totales y clínicamente relevantes detectadas por la base de datos Micromedex; y el sexo femenino, para las IF detectadas por la base de datos Drug Interaction Facts.

Por lo que se refiere a las variables independientes numéricas, se utilizó la correlación bivariada. Los resultados obtenidos para las variables en las que se alcanzó la significación estadística se detallan en la Tabla 36.

En dicha tabla se observa que la edad, el valor de la GOT y de la FA al ingreso, el número de fármacos totales prescritos y el de fármacos no antineoplásicos se relacionaron de forma estadísticamente significativa con el número de IF, tanto totales como clínicamente relevantes para ambas bases de datos.

Variable dependiente	Variable independiente	Variable independiente Media±sd	Nº IF Media±sd	r	P
Nº de IF totales por la base de datos Micromedex	Edad (años)	56,13±19,294	4,26±4,915	0,154	0,006
	Nº comorbilidades	1,94±1,616		0,016	0,771
	Creatinina (mg/dL)	1,14±1,321		-0,075	0,182
	Bilirrubina (mg/dL)	0,64±0,586		-0,019	0,731
	GOT (U/L)	29,45±35,167		-0,128	0,024
	GPT (U/L)	35,82±39,228		-0,109	0,110
	Fosfatasa alcalina (U/L)	146,48±188,258		0,289	0,0001
	Nº fármacos totales	14,04±5,938		0,751	0,0001
	Nº fármacos antineoplásicos	0,30±0,672		-0,084	0,137
	Nº fármacos no antineoplásicos	13,74±5,902		0,765	0,0001
Nº de IF totales por la base de datos Drug Interaction Facts	Edad (años)	56,13±19,294	3,23±4,085	0,118	0,035
	Nº comorbilidades	1,94±1,616		-0,011	0,849
	Creatinina (mg/dL)	1,14±1,321		-0,051	0,368
	Bilirrubina (mg/dL)	0,64±0,586		0,027	0,631
	GOT (U/L)	29,45±35,167		-0,157	0,006
	GPT (U/L)	35,82±39,228		-0,091	0,182
	Fosfatasa alcalina (U/L)	146,48±188,258		0,232	0,001
	Nº fármacos totales	14,04±5,938		0,702	0,0001
	Nº fármacos antineoplásicos	0,30±0,672		-0,092	0,100
Nº fármacos no antineoplásicos	13,74±5,902	0,716	0,0001		
Nº de IF clínicamente relevantes por la base de datos Micromedex	Edad (años)	56,13±19,294	4,17±4,916	0,162	0,004
	Nº comorbilidades	1,94±1,616		0,020	0,727
	Creatinina (mg/dL)	1,14±1,321		-0,076	0,175
	Bilirrubina (mg/dL)	0,64±0,586		-0,041	0,470
	GOT (U/L)	29,45±35,167		-0,138	0,015
	GPT (U/L)	35,82±39,228		-0,123	0,069
	Fosfatasa alcalina (U/L)	146,48±188,258		0,275	0,0001
	Nº fármacos totales	14,04±5,938		0,748	0,0001
	Nº fármacos antineoplásicos	0,30±0,672		-0,080	0,153
Nº fármacos no antineoplásicos	13,74±5,902	0,762	0,0001		
Nº de IF clínicamente relevantes por la base de datos Drug Interaction Facts	Edad (años)	56,13±19,294	2,33±3,385	0,127	0,023
	Nº comorbilidades	1,94±1,616		-0,004	0,948
	Creatinina (mg/dL)	1,14±1,321		-0,075	0,183
	Bilirrubina (mg/dL)	0,64±0,586		-0,022	0,704
	GOT (U/L)	29,45±35,167		-0,174	0,002
	GPT (U/L)	35,82±39,228		-0,121	0,075
	Fosfatasa alcalina (U/L)	146,48±188,258		0,190	0,010
	Nº fármacos totales	14,04±5,938		0,656	0,0001
	Nº fármacos antineoplásicos	0,30±0,672		-0,092	0,104
Nº fármacos no antineoplásicos	13,74±5,902	0,670	0,0001		

Tabla 36. Resultados del análisis univariante de la variable dependiente numérica Número de IF en pacientes hematológicos adultos con relación a las variables independientes numéricas.

En el análisis multivariante, se recurrió al modelo de regresión lineal para obtener la ecuación que determinara el número de IF que presentará un sujeto en base a las variables independientes. A continuación se muestran estas ecuaciones:

- N° de IF totales detectadas por la base de datos Micromedex:

$Y = -4,807 + 1,468 \text{ n}^\circ \text{ fármacos no antineoplásicos} - 0,839 \text{ n}^\circ \text{ fármacos totales prescritos} + 0,003 \text{ Fosfatasa alcalina}$, siendo $p < 0,0001$, $p < 0,0001$, $p = 0,038$ y $p = 0,014$; $r^2 = 0,585$.

- N° de IF totales detectadas por la base de datos Drug Interaction Facts:

$Y = -3,615 - 0,897 \text{ n}^\circ \text{ fármacos totales prescritos} + 1,410 \text{ n}^\circ \text{ fármacos no antineoplásicos}$, siendo $p < 0,0001$, $p = 0,017$ y $p < 0,0001$; $r^2 = 0,496$.

- N° de IF clínicamente relevantes detectadas por la base de datos Micromedex:

$Y = -4,844 - 0,821 \text{ n}^\circ \text{ fármacos totales prescritos} + 1,447 \text{ n}^\circ \text{ fármacos no antineoplásicos} + 0,003 \text{ Fosfatasa alcalina}$, siendo $p < 0,0001$, $p = 0,046$, $p = 0,001$ y $p = 0,031$; $r^2 = 0,571$.

- N° de IF clínicamente relevantes detectadas por la base de datos Drug Interaction Facts:

$Y = -3,081 - 0,683 \text{ n}^\circ \text{ fármacos totales prescritos} + 1,076 \text{ n}^\circ \text{ fármacos no antineoplásicos}$, siendo $p < 0,0001$, $p = 0,033$ y $p = 0,001$; $r^2 = 0,440$.

4.3. Grupo de población infantil

4.3.1. Análisis descriptivo de las características de los pacientes

Se analizaron 150 tratamientos, correspondientes a 37 pacientes. Las principales características de los pacientes se resumen en la Tabla 37.

Variables		Por paciente n = 37	Por tratamiento n = 150
Edad (meses)	Mediana (rango)	67 (2-143)	62,5 (2-143)
Sexo	Hombre	15 (40,5%)	63 (42,0%)
	Mujer	22 (59,5%)	87 (58,0%)
Tipo de enfermedad	Oncológica	16 (43,2%)	51 (34,0%)
	Hematológica	21 (56,8%)	99 (66,0%)
	Maligna	13 (61,9%)	76 (76,8%)
	No maligna	8 (38,1%)	23 (23,2%)
Alergia	No	36 (97,3%)	147 (98,0%)
	Sí	1 (2,7%)	3 (2,0%)
	Asparraginasa	1 (2,7%)	3 (2,0%)
Performance status	ECOG = 0	NA	131 (87,3%)
	ECOG = 1	NA	6 (4,0%)
	ECOG = 2	NA	13 (8,7%)

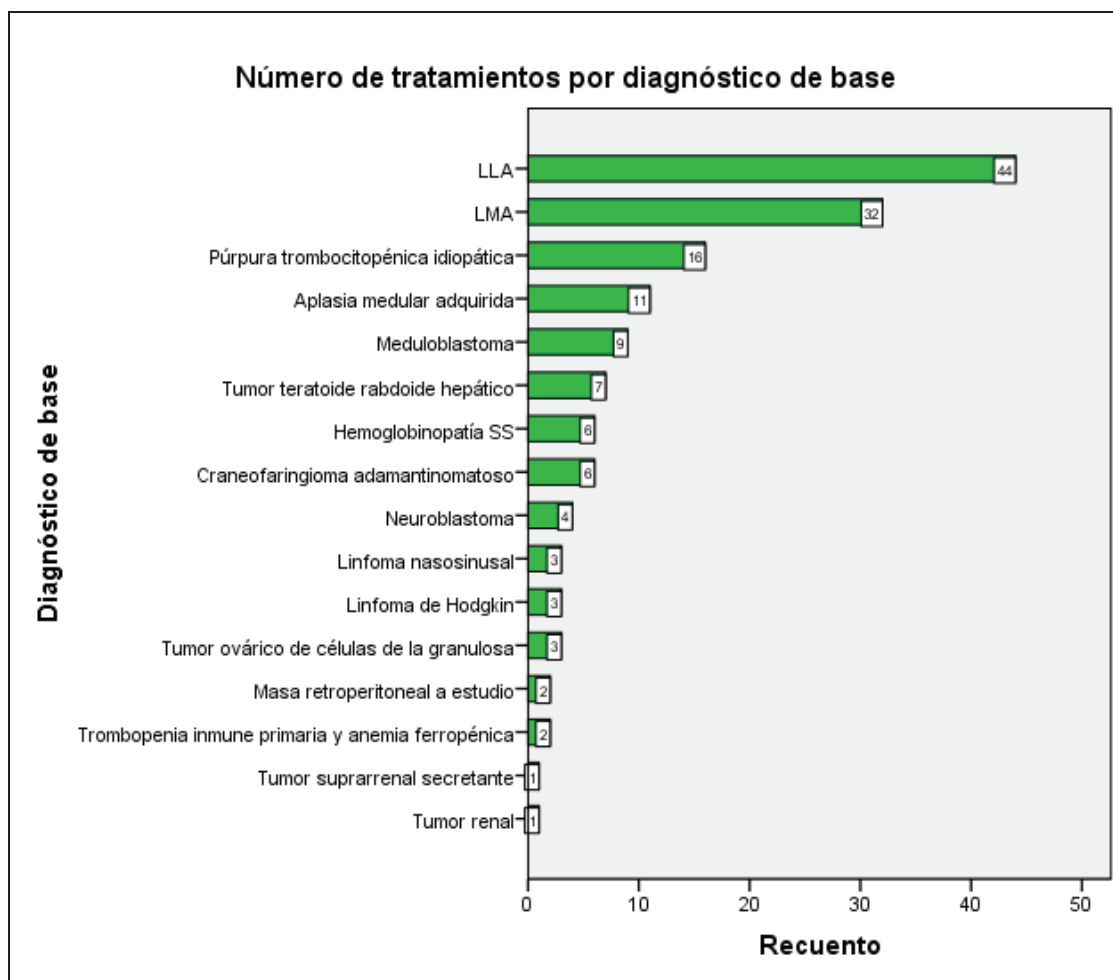
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; NA: no aplicable, ya que un mismo paciente pudo tener más de un ingreso durante el periodo de estudio.

Tabla 37: Características de los pacientes pediátricos onco-hematológicos.

Los diagnósticos de base por tratamiento se observan en la Figura 7.

En cuanto a las comorbilidades, sólo 10 pacientes presentaron alguna comorbilidad, que se describen en la Tabla 38. La mediana de comorbilidades por tratamiento fue de 0 (0-4) y por paciente de 0 (0-4), distribuyéndose de la siguiente forma:

- Ninguna comorbilidad: 27 pacientes /107 tratamientos
- Una comorbilidad: 7 pacientes /35 tratamientos
- Dos comorbilidades: 2 pacientes /6 tratamientos
- Cuatro comorbilidades: 1 paciente /2 tratamientos



LLA: leucemia linfocítica aguda; LMA: leucemia mieloide aguda.

Figura 7. Número de tratamientos por diagnóstico de base en pacientes pediátricos onco-hematológicos.

Oncología Pediátrica			Hematología Pediátrica		
Comorbilidad	Por paciente	Por tratamiento	Comorbilidad	Por paciente	Por tratamiento
Autismo	1	2	Cromosomopatía 48 (XXXX)	1	2
Panhipopituitarismo secundario	2	6	Insuficiencia tricuspídea	1	4
Pubertad precoz secundaria a tumor	1	1	Litiasis biliar	1	4
Tetralogía de Fallot	1	7	Obesidad	1	11
			Osteocondroma femoral	1	2
			Síndrome de Down	1	8

Tabla 38. Comorbilidades de los pacientes pediátricos onco-hematológicos.

Los valores de los parámetros analíticos medidos al ingreso y recogidos para cada tratamiento están reflejados en la Tabla 39.

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Creatinina sérica al ingreso (mg/dL)	147	0,17	1,08	0,34	0,164
Bilirrubina total al ingreso (mg/dL)	133	0,10	6,25	0,595	1,148
GOT al ingreso (U/L)	129	8	263	44,47	51,164
GPT al ingreso (U/L)	133	7	568	59,67	117,150
Fosfatasa alcalina al ingreso (U/L)	125	48	353	171,63	67,902

Tabla 39. Parámetros analíticos de los pacientes pediátricos onco-hematológicos.

Las características del ingreso y de los tipos de tratamientos prescritos durante el mismo se encuentran resumidas en la Tabla 40.

	Oncología pediátrica n=51	Hematología pediátrica n=99	Total N=150
Tipo de ingreso			
Agudo	16	57	73
Crónico	35	42	77
Administración de tratamiento antineoplásico durante el ingreso			
Sí	24	66	90
No	27	33	60
Tipo de tratamiento			
Quimioterapia	24	58	82
Combinaciones (QMT+RDT)	0	8	8

QMT: Quimioterapia; RDT: Radioterapia.

Tabla 40. Características del ingreso y de los tipos de tratamiento antineoplásico en pacientes pediátricos onco-hematológicos.

Los diagnósticos de ingreso por tratamiento se muestran en la Tabla 41.

Causa de ingreso	Nº de tratamientos
Toxicidad a tratamiento antineoplásico	
Fiebre neutropénica	19
Crisis de dolor secundaria a enfermedad vaso-oclusiva hepática	6
Mucositis	5
Vómitos persistentes	3
Miopatía corticoidea	1
Complicaciones infecciosas	
Fiebre no neutropénica	1
Diarrea por <i>Clostridium difficile</i>	1
Shock séptico por <i>Escherichia coli</i>	1
Manejo de la enfermedad maligna y otras complicaciones	
Ingreso para tratamiento médico o quirúrgico	54
Debut de leucosis	29
AloTPH de DNE	8
Masa tumoral o alteración hematológica a estudio	7
Deterioro neurológico	3
Trombopenia por PTI	3
EICH gastrointestinal	3
EICH cutánea	2
Distres respiratorio por compresión tumoral	2
Transfusión de plaquetas por aplasia medular adquirida	2

DNE: donante no emparentado; EICH: enfermedad injerto contra huésped; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos; PTI: púrpura trombocitopénica idiopática.

Tabla 41. Diagnósticos al ingreso en pacientes pediátricos onco-hematológicos.

4.3.2. Análisis descriptivo de los tratamientos médicos

La mediana (rango) de tratamientos analizados por paciente fue de 3 (1-13), siendo la mediana (rango) del número de fármacos prescritos por tratamiento 13 (2-25). En los 150 tratamientos analizados se prescribieron 2.012 medicamentos, de los cuales 129 fueron fármacos antineoplásicos y 1.883 fármacos corresponden al tratamiento de soporte y de las comorbilidades. En el Anexo5 se muestran los medicamentos prescritos clasificados por grupos y expresados como recuento y porcentaje. Además se indica el grupo terapéutico según la clasificación ATC hasta el subgrupo químico.

Los 20 fármacos del total más prescritos se recogen en la Tabla 42.

Medicamento	Número de tratamientos	Porcentaje	Grupo terapéutico
Paracetamol iv	143	7,11	N02BE
Metamizol iv	141	7,01	N02BB
Ondansetron iv	129	6,41	A04AA
Dexclorfeniramina iv	125	6,21	R06AB
Metoclopramida iv	125	6,21	A03FA
Suero glucosado 5% iv	125	6,21	B05BA
KCl iv	100	4,97	B05XA
Piperacilina/Tazobactam iv	92	4,57	J01CR
NaCl 20% iv	77	3,83	B05XA
Ranitidina iv	76	3,78	A02BA
Suero fisiológico 0,9% iv	50	2,49	B05BB
Amikacina iv	49	2,44	J01GB
Calcio gluconato iv	39	1,94	A12AA
Teicoplanina iv	31	1,54	J01XA
Furosemida iv	27	1,34	C03CA
Bicarbonato sódico iv	25	1,24	B05XA
Lorazepam vo	25	1,24	N05BA
Morfina iv	25	1,24	N02AA
Acetazolamida iv	21	1,04	S01EC
Dexametasona iv	20	0,99	H02AB

iv: vía intravenosa; KCl: cloruro potásico; NaCl: cloruro sódico; vo: vía oral.

Tabla 42. Fármacos más frecuentes es pacientes pediátricos onco-hematológicos.

4.3.3. Análisis descriptivo de las interacciones farmacológicas detectadas por cada base de datos

4.3.3.1. Base de datos Micromedex

Se analizaron 150 tratamientos, no hallando ninguna IF en 65 (43,33%). En los 85 tratamientos restantes, se encontró un total de 257 IF potenciales, agrupadas en 58 parejas de fármacos. La mediana y el rango del nº de IF potenciales totales detectadas por tratamiento fue de 1 (0-13). Del total de 257 IF detectadas, 207 se consideraron como clínicamente relevantes, agrupadas en 54 parejas, y obteniendo una mediana (rango) de IF clínicamente relevantes por tratamiento de 0 (0-13). De todas las IF potenciales detectadas y considerando el nivel de severidad otorgado por la base de datos, 21 se clasificaron como contraindicadas, 63 como graves, 123 como moderadas y 50 como leves.

En el Anexo 6.1 se muestran las 58 parejas de fármacos que dieron lugar a las IF detectadas, indicando el nivel de severidad y de evidencia científica, el

mecanismo por el que se produjo la interacción y su descripción, y la frecuencia de aparición.

El mecanismo de interacción predominante fue farmacocinético (43,58%), seguido del farmacodinámico (27,63%).

Las 20 IF más frecuentemente detectadas respecto al total con esta base de datos están recogidas en la Tabla 43.

4.3.3.2. Base de datos Drug Interaction Facts

Se analizaron 150 tratamientos, no hallando ninguna interacción farmacológica en 63 (42,0%). En los 87 tratamientos restantes, se encontró un total de 249 IF potenciales, agrupadas en 49 parejas de fármacos. La mediana y el rango del nº de IF potenciales totales detectadas por tratamiento fue de 1 (0-12). Del total de 249 IF detectadas, 193 se consideraron como clínicamente relevantes, agrupadas en 42 parejas, y obteniendo una mediana (rango) de IF clínicamente relevantes por tratamiento de 1 (0-9). De todas las IF potenciales detectadas y considerando el nivel de severidad otorgado por la base de datos, 39 se clasificaron como graves, 154 como moderadas y 56 como leves.

En el Anexo 6.2 se muestran las 49 parejas de fármacos que dieron lugar a las IF detectadas, indicando el grado de significación otorgado por la base de datos, el nivel de severidad y de evidencia científica, el mecanismo por el que se produjo la interacción y su descripción, y la frecuencia de aparición.

En este caso, la heparina añadida a la bolsa de nutrición parenteral produjo la interacción heparina sódica-piperacilina en 4 tratamientos.

El mecanismo de interacción predominante fue farmacocinético (42,17%), seguido de mecanismo desconocido (39,36%) y del farmacodinámico (18,47%).

Las 20 IF potenciales más frecuentemente detectadas con esta base de datos están recogidas en la Tabla 44.

Pareja	Severidad	Evidencia	Mecanismo	Descripción	Frecuencia	Porcentaje
Amikacina-piperacilina	1	2	4	Pérdida de eficacia del AMG por inactivación química	46	17,90
Amikacina-furosemida	3	1	2	Aumento de las Cp de AMG y de su toxicidad	14	5,45
Fluconazol-ondansetron	4	1	1	Riesgo aumentado de prolongación del intervalo QT	14	5,45
Ciclosporina-metoclopramida	2	2	1	Riesgo aumentado de toxicidad por ciclosporina	12	4,67
Ciclosporina-omeprazol	2	1	1	Alteración de las Cs de ciclosporina	10	3,89
Ondansetron-voriconazol	3	1	2	Riesgo aumentado de prolongación del intervalo QT	10	3,89
Fluconazol-omeprazol	2	3	1	Aumento de las Cp de omeprazol	9	3,50
Captoprilo-ciclosporina	2	1	2	Riesgo de insuficiencia renal aguda	8	3,11
Ciclosporina-fluconazol	2	2	1	Riesgo aumentado de toxicidad por ciclosporina	8	3,11
Ciclosporina-furosemida	2	2	2	Riesgo aumentado de artritis gotosa	8	3,11
Mercaptopurina-metotrexato	2	2	1	Aumento de la toxicidad de mercaptopurina	7	2,72
Captoprilo-KCl	3	2	2	Riesgo de hiperpotasemia	6	2,33
Fluconazol-nifedipino	2	2	1	Aumento de las Cp de nifedipino	6	2,33
Ciclofosfamida-ondansetron	2	2	0	Disminución de la exposición sistémica a ciclofosfamida	5	1,94
Espironolactona-KCl	3	1	2	Riesgo de hiperpotasemia	5	1,94
Magnesio iv-nifedipino	2	2	0	Riesgo aumentado de hipotensión	5	1,94
Ciclosporina-posaconazol	3	2	1	Aumento de las Cs de ciclosporina	4	1,56
Lorazepam-morfina	3	2	2	Riesgo aumentado de depresión respiratoria	4	1,56
Magnesio vo-nifedipino	2	2	0	Riesgo aumentado de hipotensión	4	1,56
Alopurinol-aluminio hidróxido	2	2	1	Disminución de la eficacia de alopurinol	3	1,17

AMG: aminoglucósido; Cp: concentraciones plasmáticas; Cs: concentraciones sanguíneas; iv: vía intravenosa; KCl: cloruro potásico.

Escala de severidad: 4: contraindicado; 3: grave; 2: moderada; 1: leve; 0: desconocido.

Escala de evidencia: 3: excelente; 2: buena; 1: pobre; 0: desconocido.

Mecanismo: 0: desconocido; 1: farmacocinético; 2: farmacodinámico; 3: farmacocinético y farmacodinámico; 4: químico.

Tabla 43. Interacciones farmacológicas más frecuentes detectadas por la base de datos Micromedex® en pacientes pediátricos onco-hematológicos.

Pareja	Significación	Severidad	Evidencia	Mecanismo	Descripción	Frecuencia	Porcentaje
Amikacina-piperacilina	2	2	2	0	Pérdida de eficacia del AMG por inactivación química	46	18,47
Furosemida-paracetamol	5	3	5	2	Disminución de la eficacia del diurético de asa	27	10,84
Amikacina-furosemida	1	1	3	0	Aumento del riesgo de ototoxicidad	14	5,62
Ciclosporina-metoclopramida	2	2	3	1	Aumento de las Cs de ciclosporina	12	4,82
Metotrexato-sodio bicarbonato	5	3	4	1	Incremento de la excreción renal de metotrexato	11	4,42
Ciclosporina-omeprazol	4	2	4	1	Probable alteración de las Cs de ciclosporina	10	4,02
Nifedipino-omeprazol	5	3	5	0	Aumento de las Cp de nifedipino	9	3,61
Ciclosporina-fluconazol	1	1	1	1	Aumento de las Cs de ciclosporina	8	3,21
Ciclosporina-nifedipino	4	2	4	1	Aumento de los efectos y toxicidad de nifedipino	8	3,21
Dexametasona-fluconazol	2	2	3	1	Aumento de los efectos y toxicidad del corticoide	8	3,21
Mercaptopurina-metotrexato	4	2	4	1	Aumento de los efectos y la toxicidad de mercaptopurina	7	2,81
Captoprilo-KCl	4	2	4	2	Riesgo de hiperpotasemia	6	2,41
Ciclofosfamida-ondansetron	4	2	4	0	Disminución de las Cp de ciclofosfamida	5	2,01
Espironolactona-KCl	1	1	1	2	Riesgo aumentado de hiperpotasemia	5	2,01
Magnesio iv-nifedipino	4	1	4	0	Riesgo aumentado de bloqueo neuromuscular e hipotensión	5	2,01
Ciclosporina-posaconazol	1	1	1	1	Aumento de las Cs de ciclosporina	4	1,61
Heparina Na-piperacilina	4	2	4	2	Incremento del riesgo de sangrado	4	1,61
Alopurinol-aluminio hidróxido	4	2	4	0	Probable disminución del efecto farmacológico de alopurinol	3	1,20
Captoprilo-furosemida	3	3	3	2	Disminución de la eficacia del diurético de asa	3	1,20
Ciclosporina-metilprednisolona	4	2	4	1	Aumento de las concentraciones de ambos fármacos	3	1,20

AMG: aminoglucósido; Cp: concentraciones plasmáticas; Cs: concentraciones sanguíneas; iv: vía intravenosa; KCl: cloruro potásico.

Escala de severidad: 1: mayor; 2: moderada; 3: menor.

Escala de evidencia: 1: establecido; 2: probable; 3: esperado; 4: posible; 5: improbable.

Mecanismo: 0: desconocido; 1: farmacocinético; 2: farmacodinámico; 3: farmacocinético y farmacodinámico; 4: químico.

Tabla 44. Interacciones farmacológicas más frecuentes detectadas por la base de datos Drug Interaction Facts® en pacientes pediátricos onco-hematológicos.

4.3.4. Análisis epidemiológico de las interacciones farmacológicas detectadas

Se calculó la prevalencia y la densidad de incidencia de las interacciones potenciales totales y clínicamente relevantes detectadas por ambas bases de datos en tratamientos médicos de pacientes onco-hematológicos pediátricos.

- Determinación de la prevalencia de:
 1. Tratamientos con IF potenciales en pacientes onco-hematológicos pediátricos:

$$\text{MMX: } \frac{\text{N}^\circ \text{ tratamientos con alguna IF}}{\text{N}^\circ \text{ total de tratamientos}} \times 100 = \frac{85}{150} \times 100 = 56,67\%$$

$$\text{DIF: } \frac{\text{N}^\circ \text{ tratamientos con alguna IF}}{\text{N}^\circ \text{ total de tratamientos}} \times 100 = \frac{87}{150} \times 100 = 58,00\%$$

2. Tratamientos con IF clínicamente relevantes en pacientes onco-hematológicos pediátricos:

$$\text{MMX: } \frac{\text{N}^\circ \text{ tratamientos con alguna IF relevante}}{\text{N}^\circ \text{ total de tratamientos}} \times 100 = \frac{67}{150} \times 100 = 44,67\%$$

$$\text{DIF: } \frac{\text{N}^\circ \text{ tratamientos con alguna IF relevante}}{\text{N}^\circ \text{ total de tratamientos}} \times 100 = \frac{77}{150} \times 100 = 51,33\%$$

3. Las IF clínicamente relevantes en el total de las IF potenciales detectadas por cada base de datos:

$$\text{MMX: } \frac{\text{N}^\circ \text{ IF relevantes}}{\text{N}^\circ \text{ IF totales}} \times 100 = \frac{207}{257} \times 100 = 80,54\%$$

$$\text{DIF: } \frac{\text{N}^\circ \text{ IF relevantes}}{\text{N}^\circ \text{ IF totales}} \times 100 = \frac{193}{249} \times 100 = 77,51\%$$

4. Tratamientos con IF clínicamente relevantes entre los tratamientos con al menos una IF potencial en pacientes onco-hematológicos pediátricos:

$$\text{MMX: } \frac{\text{N}^{\circ} \text{ tratamientos con IF relevantes}}{\text{N}^{\circ} \text{ tratamientos con alguna IF}} \times 100 = \frac{67}{85} \times 100 = 78,82\%$$

$$\text{DIF: } \frac{\text{N}^{\circ} \text{ tratamientos con IF relevantes}}{\text{N}^{\circ} \text{ tratamientos con alguna IF}} \times 100 = \frac{77}{87} \times 100 = 88,51\%$$

- Determinación de la densidad de incidencia

En la Tabla 45 se muestra la densidad de incidencia de IF totales y clínicamente relevantes calculadas para cada día de seguimiento. Al final de la tabla se han calculado los valores promedios para el total de los días de seguimiento.

Base de datos Micromedex						Base de datos Drug Interaction Facts					
Día	Nº ttos	Nº IF _{tot}	Nº IF _{relev}	DI _{tot}	DI _{relev}	Día	Nº ttos	Nº IF _{tot}	Nº IF _{relev}	DI _{tot}	DI _{relev}
1	8	23	20	287,50	250,00	1	8	26	19	325,00	237,50
2	11	15	10	136,36	90,91	2	11	13	10	118,18	90,91
3	6	16	14	266,67	233,33	3	6	14	11	233,33	183,33
4	7	17	16	242,86	228,57	4	7	16	12	228,57	171,43
5	9	21	20	233,33	222,22	5	9	18	14	200,00	155,56
6	8	21	19	262,50	237,50	6	8	16	13	200,00	162,50
7	8	12	10	150,00	125,00	7	8	15	12	187,50	150,00
8	2	1	0	50,00	0,00	8	2	1	1	50,00	50,00
9	5	2	2	40,00	40,00	9	5	3	2	60,00	40,00
10	3	0	0	0,00	0,00	10	3	0	0	0,00	0,00
11	6	0	0	0,00	0,00	11	6	1	0	16,67	0,00
12	1	2	1	200,00	100,00	12	1	2	2	200,00	200,00
13	5	5	4	100,00	80,00	13	5	7	5	140,00	100,00
14	4	4	3	100,00	75,00	14	4	3	1	75,00	25,00
15	7	0	0	0,00	0,00	15	7	1	0	14,29	0,00
16	4	2	0	50,00	0,00	16	4	3	1	75,00	25,00
17	5	14	13	280,00	260,00	17	5	15	11	300,00	220,00
18	9	25	22	277,78	244,44	18	9	22	20	244,44	222,22
19	9	24	21	266,67	233,33	19	9	21	18	233,33	200,00
20	4	7	5	175,00	125,00	20	4	8	5	200,00	125,00
21	6	5	3	83,33	50,00	21	6	6	4	100,00	66,67
22	6	11	6	183,33	100,00	22	6	9	7	150,00	116,67
23	8	13	7	162,50	87,50	23	8	13	11	162,50	137,50
24	9	17	11	188,89	122,22	24	9	16	14	177,78	155,56
Valor promedio				155,70	121,04	Valor promedio				153,82	118,12

DI: densidad de incidencia. Los resultados se expresan en unidades de nº de IF totales o clínicamente relevantes/100 tratamientos-día.

Tabla 45. Densidad de incidencia de las interacciones farmacológicas totales y clínicamente relevantes en pacientes pediátricos onco-hematológicos.

4.3.5.-Análisis de los factores de riesgo asociados a la presencia de IF potenciales

e) Variable dependiente categórica dicotómica: presencia/ausencia de IF.

En el análisis univariante, las variables independientes categóricas que se intentaron asociar a la variable dependiente mediante el test Chi-cuadrado fueron: sexo, tipo de enfermedad de base (oncológica-hematológica), presencia/ausencia de enfermedad maligna, tipo de ingreso, administración de tratamiento antineoplásico durante el ingreso (sí/no), y el ECOG (<1 ó ≥1). Los resultados obtenidos se detallan en la Tabla 46.

Variable dependiente	Variable independiente	Sin IF	Con IF	OR (IC95%)	P
Presencia de IF totales por la base de datos Micromedex	Sexo				
	Mujer	48	39	3,333 (1,656-6,711)	0,001
	Hombre	17	46		
	Tipo de enfermedad basal				
	Oncológica	30	21	2,612 (1,306-5,226)	0,006
	Hematológica	35	64		
	Presencia de enfermedad maligna				
No	11	12	1,239 (0,509-3,019)	0,637	
Sí	54	73			
Tipo de ingreso					
Crónico	49	28	6,250 (3,021-12,820)	0,0001	
Agudo	16	57			
Administración de tratamiento antineoplásico					
No	25	35	0,893 (0,461-1,728)	0,737	
Sí	40	50			
Performance status					
ECOG < 1	61	70	3,268 (1,029-10,374)	0,036	
ECOG ≥ 1	4	15			
Presencia de IF totales por la base de datos Drug Interaction Facts	Sexo				
	Mujer	47	40	3,448 (1,704-6,993)	0,0001
	Hombre	16	47		
	Tipo de enfermedad basal				
	Oncológica	29	22	2,520 (1,261-5,035)	0,008
	Hematológica	34	65		
	Presencia de enfermedad maligna				
No	10	13	1,074 (0,438-2,633)	0,876	
Sí	53	74			
Tipo de ingreso					
Crónico	46	31	4,878 (2,410-9,901)	0,0001	
Agudo	17	56			
Administración de tratamiento antineoplásico					
No	25	35	0,977 (0,504-1,895)	0,946	
Sí	38	52			
Performance status					
ECOG < 1	57	74	1,669 (0,598-4,661)	0,325	
ECOG ≥ 1	6	13			
Presencia de IF clínicamente relevantes por la base de datos	Sexo				
	Mujer	59	28	3,425 (1,736-6,757)	0,0001
	Hombre	24	39		
Tipo de enfermedad basal					
Oncológica	38	13	3,508 (1,667-7,379)	0,001	
Hematológica	45	54			

Micromedex	Presencia de enfermedad maligna				
	No	12	11	0,860 (0,353-2,095)	0,740
	Sí	71	56		
	Tipo de ingreso				
Crónico	53	24	3,165 (1,618-6,173)	0,001	
Agudo	30	43			
Administración de tratamiento antineoplásico	No	32	28	0,874 (0,453-1,685)	0,687
	Sí	52	39		
Performance status	ECOG < 1	78	53	4,121 (1,401-12,123)	0,006
	ECOG ≥ 1	5	14		
Presencia de IF clínicamente relevantes por la base de datos Drug Interaction Facts	Sexo				
	Mujer	56	31	4,878 (2,410-9,901)	0,0001
	Hombre	17	46		
	Tipo de enfermedad basal				
	Oncológica	31	20	2,104 (1,056-4,190)	0,033
	Hematológica	42	57		
	Presencia de enfermedad maligna				
No	13	10	1,452 (0,593-3,553)	0,413	
Sí	60	67			
Tipo de ingreso	Crónico	52	25	5,157 (2,571-10,309)	0,0001
	Agudo	21	52		
Administración de tratamiento antineoplásico	No	29	31	0,978 (0,509-1,880)	0,947
	Sí	44	46		
Performance status	ECOG < 1	67	64	2,268 (0,813-6,329)	0,111
	ECOG ≥ 1	6	13		

Tabla 46. Resultados del análisis univariante de la variable dependiente categórica dicotómica Presencia/ausencia de IF en pacientes pediátricos onco-hematológicos con relación a las variables independientes categóricas.

Las variables independientes que fueron comunes en las 4 variables dependientes son: sexo masculino, enfermedad basal hematológica e ingreso por una causa aguda. Además, para la base de datos Micromedex, un ECOG ≥ 1 se relacionó con la presencia tanto de IF totales como clínicamente relevantes.

Por lo que se refiere a las variables independientes numéricas, que fueron edad en meses, número de comorbilidades, valores analíticos de creatinina sérica, bilirrubina total, GOT, GPT y fosfatasa alcalina, y el nº de fármacos totales prescritos por tratamiento, el nº de fármacos antineoplásicos y el nº de fármacos de soporte o para el tratamiento de las comorbilidades, se utilizó la prueba *t* de Student. Los resultados obtenidos se detallan en la Tabla 47.

Variable dependiente	Variable independiente	Sin IF	Con IF	P
Presencia de IF totales por la base de datos Micromedex	Edad (meses) (n) (media±sd)	65 74,94±47,351	85 60,79±41,818	0,054
	Nº de comorbilidades (n) (media±sd)	65 0,48±0,868	85 0,28±0,503	0,110
	Creatinina (n) (media±sd en mg/dL)	63 0,338±0,135	84 0,35±0,183	0,766
	Bilirrubina total (n) (media±sd en mg/dL)	57 0,69±1,353	76 0,53±0,971	0,431
	GOT (n) (media±sd en U/L)	56 51,38±59,796	73 39,16±43,091	0,199
	GPT (n) (media±sd en U/L)	56 66,66±128,113	77 54,58±109,071	0,559
	FA (n) (media±sd en U/L)	52 174,88±75,140	73 169,32±62,677	0,653
	Nº total de fármacos (n) (media±sd)	65 10,57±3,849	85 15,59±2,969	0,0001
	Nº fármacos antineoplásicos (n) (media±sd)	65 0,91±1,086	85 0,82±1,416	0,691
	Nº fármacos resto de medicación (n) (media±sd)	65 9,66±3,266	85 14,76±3,206	0,0001
Presencia de IF totales por la base de datos Drug Interaction Facts	Edad (meses) (n) (media±sd)	63 76,48±47,931	87 60,00±41,120	0,025
	Nº de comorbilidades (n) (media±sd)	63 0,49±0,878	87 0,28±0,499	0,082
	Creatinina (n) (media±sd en mg/dL)	61 0,35±0,166	86 0,34±0,162	0,589
	Bilirrubina total (n) (media±sd en mg/dL)	54 0,73±1,383	79 0,50±0,954	0,260
	GOT (n) (media±sd en U/L)	53 50,64±61,609	76 40,16±42,311	0,286
	GPT (n) (media±sd en U/L)	53 69,42±131,308	80 53,21±107,127	0,437
	FA (n) (media±sd en U/L)	49 172,86±73,261	76 170,84±64,703	0,872
	Nº total de fármacos (n) (media±sd)	63 10,95±4,191	87 15,20±3,180	0,0001
	Nº fármacos antineoplásicos (n) (media±sd)	63 0,79±1,065	87 0,91±1,419	0,574
	Nº fármacos resto de medicación (n) (media±sd)	63 10,16±3,836	87 14,29±3,358	0,0001
Presencia de IF clínicamente relevantes por la base de datos Micromedex	Edad (meses) (n) (media±sd)	83 71,72±45,217	67 60,97±43,662	0,144
	Nº de comorbilidades (n) (media±sd)	83 0,41±0,797	67 0,31±0,528	0,397
	Creatinina (n) (media±sd en mg/dL)	81 0,33±0,128	66 0,36±0,199	0,334
	Bilirrubina total (n) (media±sd en mg/dL)	71 0,69±1,395	62 0,49±0,773	0,290
	GOT (n) (media±sd en U/L)	70 50,27±60,114	59 37,58±37,270	0,146
	GPT (n) (media±sd en U/L)	71 64,18±130,221	62 54,50±100,934	0,636
	FA (n) (media±sd en U/L)	64 170,56±69,813	61 172,75±66,399	0,858
	Nº total de fármacos (n) (media±sd)	83 11,31±3,892	67 16,01±2,900	0,0001
	Nº fármacos antineoplásicos (n) (media±sd)	83 0,84±1,065	67 0,88±1,513	0,865
	Nº fármacos resto de medicación (n) (media±sd)	83 10,47±3,538	67 15,13±3,190	0,0001

Presencia de IF clínicamente relevantes por la base de datos Drug Interaction Facts	Edad (meses) (n) (media±sd)	73 74,38±48,137	77 59,84±40,230	0,047
	Nº de comorbilidades (n) (media±sd)	73 0,47±0,835	77 0,27±0,504	0,091
	Creatinina (n) (media±sd en mg/dL)	70 0,34±0,161	77 0,34±0,167	0,937
	Bilirrubina total (n) (media±sd en mg/dL)	63 0,68±1,287	70 0,52±1,010	0,398
	GOT (n) (media±sd en U/L)	62 49,19±57,347	67 40,09±44,686	0,315
	GPT (n) (media±sd en U/L)	62 63,94±122,277	71 55,94±113,226	0,696
	FA (n) (media±sd en U/L)	58 174,17±72,081	67 169,43±64,536	0,699
	Nº total de fármacos (n) (media±sd)	73 11,04±4,060	77 15,66±2,877	0,0001
	Nº fármacos antineoplásicos (n) (media±sd)	73 0,86±1,122	77 0,86±1,421	0,978
	Nº fármacos resto de medicación (n) (media±sd)	73 10,18±3,638	77 14,81±3,142	0,0001

Tabla 47. Resultados del análisis univariante de la variable dependiente categórica dicotómica Presencia/ausencia de IF en pacientes pediátricos onco-hematológicos con relación a las variables independientes numéricas.

Las variables independientes que fueron comunes a las 4 variables dependientes fueron el número total de fármacos prescritos y el número de fármacos no antineoplásicos. A mayor número de fármacos, mayor riesgo de presentar IF, incluidas las clínicamente relevantes. Además, para la base de datos Drug Interaction Facts, la menor edad fue factor de riesgo para la presencia de IF, tanto totales como clínicamente relevantes.

En el análisis multivariante, se recurrió a la regresión logística. En la Tabla 48, se muestran los resultados de las variables independientes que fueron significativas en este análisis.

Solamente la variable sexo masculino fue común a todas las variables dependientes. Además, para la base de datos de Micromedex el mayor nº de fármacos no antineoplásicos se relacionó con la presencia de IF tanto totales como clínicamente relevantes; el ingreso por un proceso agudo con la presencia de IF totales y la enfermedad basal hematológica con la presencia de IF clínicamente relevantes. Para la base de datos Drug Interactions Facts, el ingreso por una causa aguda y el nº total de fármacos prescritos se relacionaron con la presencia de IF tanto totales como clínicamente relevantes, y la menor edad con la presencia de IF totales.

Variable dependiente	Variable independiente	Sin IF	Con IF	Unadjusted OR (IC95%)	Unadjusted P value	Adjusted OR (IC95%)	Adjusted P value
Presencia de IF potenciales por la base de datos Micromedex	Sexo						
	Mujer	48	39	3,333 (1,656-6,711)	0,001	3,378 (1,259-9,091)	0,016
	Hombre	17	46				
	Tipo de ingreso			6,250 (3,021-12,820)	0,0001	3,460 (1,300-9,174)	0,013
	Crónico	49	28				
	Agudo	16	57				
	Nº fármacos no antineoplásicos (n) (media±sd)	65 9,66±3,266	85 14,76±3,206	-	0,0001	1,693 (1,378-2,081)	0,0001
Presencia de IF potenciales por la base de datos Drug Interaction Facts	Sexo						
	Mujer	47	40	3,448 (1,704-6,993)	0,0001	2,941 (1,182-7,299)	0,020
	Hombre	16	47				
	Tipo de ingreso			4,878 (2,410-9,901)	0,0001	3,356 (1,389-8,065)	0,007
	Crónico	46	31				
	Agudo	17	56				
	Edad (meses) (n) (media±sd)	63 76,48±47,931	87 60,00±41,120	-	0,025	0,990 (0,980-1,000)	0,049
	Nº total de fármacos (n) (media±sd)	63 10,95±4,191	87 15,20±3,180	-	0,0001	1,420 (1,236-1,632)	0,0001
Presencia de IF clínicamente relevantes por la base de datos Micromedex	Sexo						
	Mujer	59	28	3,425 (1,736-6,757)	0,0001	3,623 (1,515-8,696)	0,004
	Hombre	24	39				
	Tipo de enfermedad basal			3,508 (1,667-7,379)	0,001	2,774 (1,101-6,986)	0,030
	Oncológica	38	13				
	Hematológica	45	54				
	Nº fármacos no antineoplásicos (n) (media±sd)	83 10,47±3,538	67 15,13±3,190	-	0,0001	1,593 (1,346-1,887)	0,0001
Presencia de IF clínicamente relevantes por la base de datos Drug Interaction Facts	Sexo						
	Mujer	56	31	4,878 (2,410-9,901)	0,0001	6,061 (2,342-15,625)	0,0001
	Hombre	17	46				
	Tipo de ingreso			5,157 (2,571-10,309)	0,001	2,825 (1,121-7,143)	0,028
	Crónico	52	25				
	Agudo	21	52				
	Nº fármacos totales (n) (media±sd)	73 11,04±4,060	77 15,66±2,877	-	0,0001	1,517 (1,280-1,797)	0,0001

Tabla 48. Resultados del análisis multivariante de la variable dependiente categórica dicotómica Presencia/ausencia de IF en pacientes pediátricos onco-hematológicos.

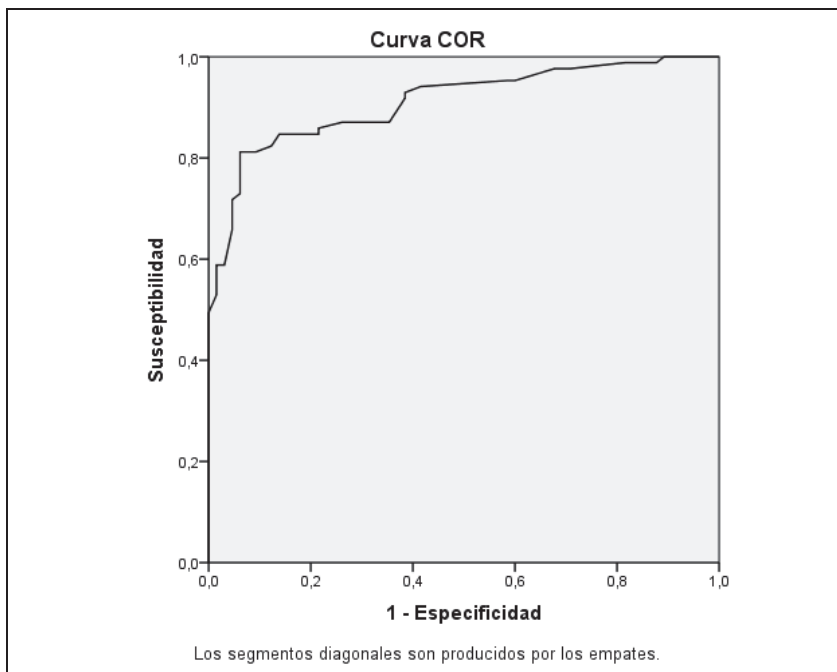
En el análisis de regresión logística multivariante, además, se calcularon las ecuaciones que nos permiten pronosticar la probabilidad que tiene un paciente de presentar el evento o IF, junto con las curvas COR. Para cada variable dependiente, los resultados se exponen a continuación:

- Presencia de IF totales por la base de datos Micromedex:

$$Y = -4,702 - 1,219 \text{ Sexo}^* - 1,241 \text{ Tipo de ingreso}^\# + 0,527 \text{ n}^\circ \text{ fármacos no antineoplásicos}; r^2 = 0,623.$$

*Valor = 0 si varón; Valor = 1 si mujer.

#Valor = 0 si proceso agudo; Valor = 1 si proceso crónico.



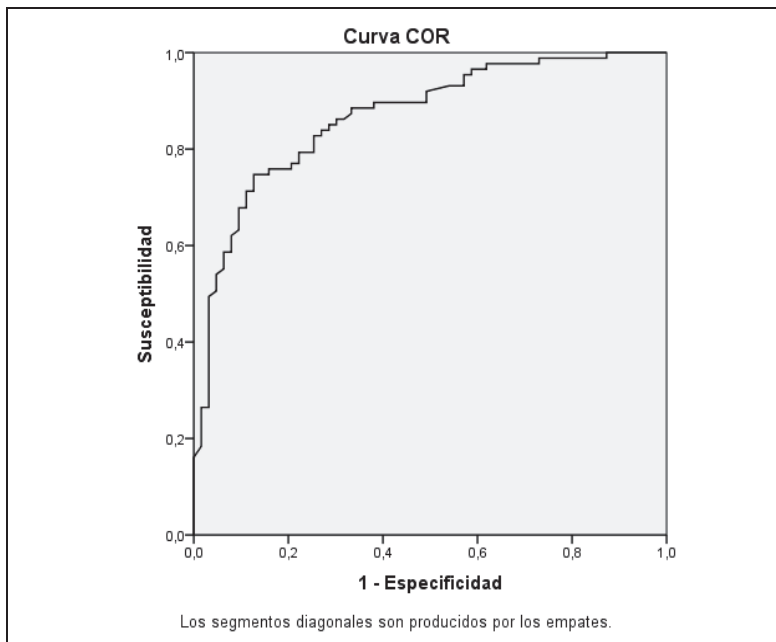
AUC: 0,911

- Presencia de IF totales por la base de datos Drug Interaction Facts:

$$Y = -2,273 - 1,079 \text{ Sexo}^* - 1,210 \text{ Tipo ingreso}^\# - 0,010 \text{ Edad} + 0,351 \text{ n}^\circ \text{ fármacos totales}; r^2 = 0,509.$$

*Valor = 0 si varón; Valor = 1 si mujer.

#Valor = 0 si proceso agudo; Valor = 1 si proceso crónico.



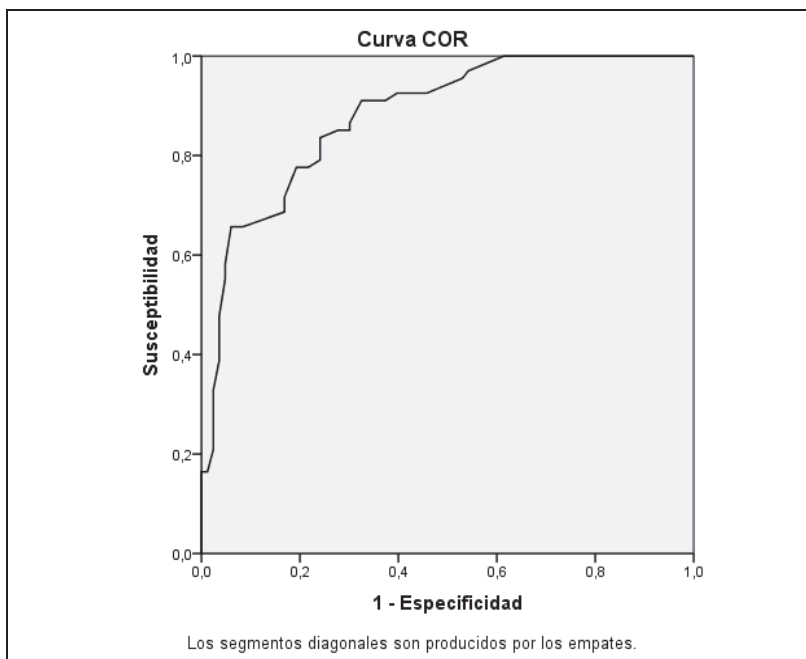
AUC: 0,867

- Presencia de IF clínicamente relevantes por la base de datos Micromedex:

$Y = -26,536 - 1,288 \text{ Sexo}^* + 1,020 \text{ Enfermedad de base}^\# + 0,466 \text{ n}^\circ \text{ fármacos no antineoplásicos}; r^2 = 0,534.$

*Valor = 0 si varón; Valor = 1 si mujer.

#Valor = 0 si proceso oncológico; Valor = 1 si proceso hematológico.



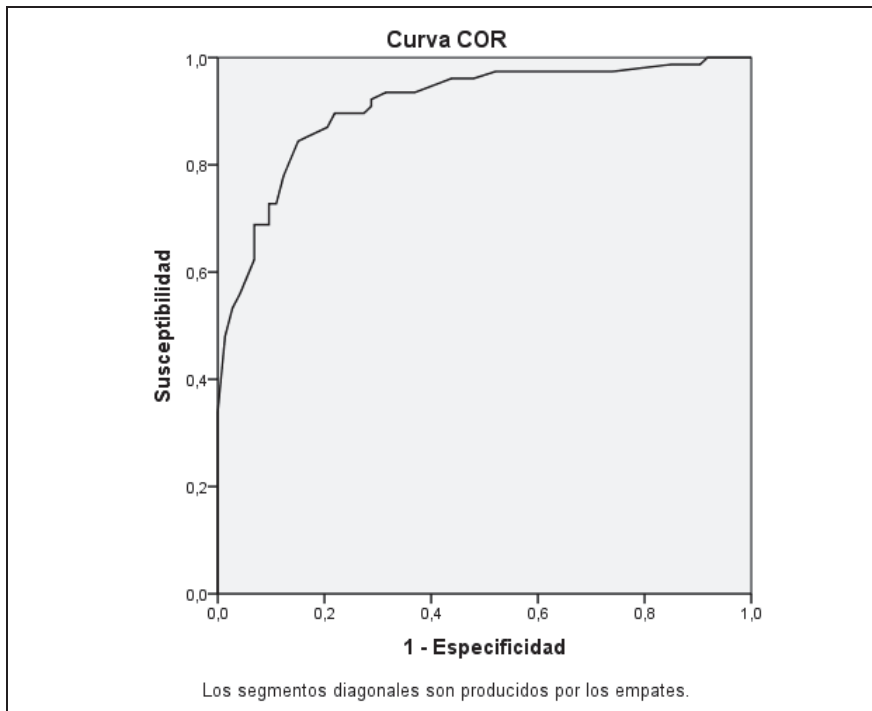
AUC: 0,881

- Presencia de IF clínicamente relevantes por la base de datos Drug Interaction Facts:

$Y = - 3,914 - 1,908 \text{ Sexo}^* - 1,548 \text{ Tipo de ingreso}^\# + 0,437 \text{ n}^\circ \text{ fármacos totales}; r^2 = 0,607.$

*Valor = 0 si varón; Valor = 1 si mujer.

#Valor = 0 si proceso agudo; Valor = 1 si proceso crónico.



AUC: 0,910

- f) Variable dependiente numérica: n° de IF totales y clínicamente relevantes.

En el análisis univariante, las variables independientes categóricas se intentaron relacionar con las variables dependientes a través de la prueba *t* de Student. En la Tabla 49 se muestran los resultados.

Variable dependiente	Variable independiente	Nº tratamientos	Nº IF Media±sd	p
Nº de IF totales por la base de datos Micromedex	Sexo			0,0001
	Mujer	87	0,72±1,019	
	Hombre	63	3,08±3,385	
	Tipo de enfermedad basal			0,001
	Oncológica	51	0,88±1,532	
	Hematológica	99	2,14±2,914	
	Presencia de enfermedad maligna			0,057
No	23	3,26±4,288		
Sí	127	1,43±2,057		
Tipo de ingreso			0,149	
Agudo	73	2,03±2,166		
Crónico	77	1,42±2,926		
Administración de tratamiento antineoplásico			0,435	
Sí	90	1,58±2,601		
No	60	1,92±2,593		
ECOG			0,144	
< 1	131	1,60±2,642		
≥ 1	19	2,53±2,118		
Nº de IF totales por la base de datos Drug Interaction Facts	Sexo			0,0001
	Mujer	87	0,75±1,081	
	Hombre	63	2,92±3,060	
	Tipo de enfermedad basal			0,0001
	Oncológica	51	0,80±1,233	
	Hematológica	99	2,10±2,712	
	Presencia de enfermedad maligna			0,052
No	23	3,13±3,992		
Sí	127	1,39±1,878		
Tipo de ingreso			0,225	
Agudo	73	1,90±2,103		
Crónico	77	1,43±2,633		
Administración de tratamiento antineoplásico			0,912	
Sí	90	1,68±2,490		
No	60	1,63±2,262		
ECOG			0,241	
< 1	131	1,57±2,421		
≥ 1	19	2,26±2,156		
Nº de IF clínicamente relevantes por la base de datos Micromedex	Sexo			0,0001
	Mujer	87	0,44±0,788	
	Hombre	63	2,68±3,505	
	Tipo de enfermedad basal			0,0001
	Oncológica	51	0,55±1,270	
	Hematológica	99	1,81±2,972	
	Presencia de enfermedad maligna			0,030
No	23	3,17±4,324		
Sí	127	1,06±1,993		
Tipo de ingreso			0,741	
Agudo	73	1,45±2,255		
Crónico	77	1,31±2,885		
Administración de tratamiento antineoplásico			0,556	
Sí	90	1,28±2,610		
No	60	1,53±2,574		
ECOG			0,308	
< 1	131	1,30±2,665		
≥ 1	19	1,95±1,957		
Nº de IF clínicamente relevantes por la base de datos Drug Interaction	Sexo			0,0001
	Mujer	87	0,52±0,861	
Hombre	63	2,35±2,437		
Tipo de enfermedad basal			0,001	
Oncológica	51	0,71±1,154		
Hematológica	99	1,59±2,171		

Facts	Presencia de enfermedad maligna			0,084
	No	23	2,30±3,125	
	Sí	127	1,10±1,573	
	Tipo de ingreso			0,061
	Agudo	73	1,59±1,847	
	Crónico	77	1,00±1,974	
	Administración de tratamiento antineoplásico			0,502
	Sí	90	1,20±1,831	
	No	60	1,42±2,077	
	ECOG			0,225
	< 1	131	1,21±1,949	
	≥ 1	19	1,79±1,751	

Tabla 49. Resultados del análisis univariante de la variable dependiente numérica Número de IF en pacientes pediátricos onco-hematológicos con relación a las variables independientes categóricas.

Así, las variables independientes que fueron comunes a todas las variables dependientes y que se relacionan con mayor nº de IF son el sexo masculino y enfermedad de base hematológica. Además, para la base de datos Micromedex, la ausencia de enfermedad maligna se relacionó con la presencia de IF clínicamente relevantes.

Por lo que se refiere a las variables independientes numéricas, se utilizó la correlación bivariada. Los resultados obtenidos para las variables en las que se alcanzó la significación estadística se detallan en la Tabla 50.

En dicha tabla se observa que el número de fármacos totales prescritos y el número de fármacos no antineoplásicos se relacionaron de forma estadísticamente significativa con el número de IF, tanto totales como clínicamente relevantes, por ambas bases de datos. Además, para la base de datos Micromedex, también se obtuvo asociación con el número de fármacos antineoplásicos para las interacciones totales.

Variable dependiente	Variable independiente	Variable independiente Media±sd	Nº IF Media±sd	r	p
Nº de IF totales por la base de datos Micromedex	Edad (meses)	66,92±44,704	1,71±2,594	0,099	0,229
	Nº comorbilidades	0,37±0,689		-0,151	0,065
	Creatinina (mg/dL)	0,34±0,164		0,073	0,378
	Bilirrubina (mg/dL)	0,60±1,148		-0,081	0,356
	GOT (U/L)	44,47±51,164		-0,136	0,124
	GPT (U/L)	59,67±117,150		-0,029	0,741
	Fosfatasa alcalina (U/L)	171,63±67,902		-0,005	0,959
	Nº fármacos totales	13,41±4,190		0,574	0,0001
	Nº fármacos antineoplásicos	0,86±1,280		-0,186	0,023
	Nº fármacos no antineoplásicos	12,55±4,100		0,645	0,0001
Nº de IF totales por la base de datos Drug Interaction Facts	Edad (meses)	66,92±44,704	1,66±2,394	0,073	0,375
	Nº comorbilidades	0,37±0,689		-0,131	0,109
	Creatinina (mg/dL)	0,34±0,164		0,031	0,713
	Bilirrubina (mg/dL)	0,60±1,148		-0,080	0,359
	GOT (U/L)	44,47±51,164		0,107	0,229
	GPT (U/L)	59,67±117,150		-0,019	0,831
	Fosfatasa alcalina (U/L)	171,63±67,902		0,037	0,685
	Nº fármacos totales	13,41±4,190		0,590	0,0001
	Nº fármacos antineoplásicos	0,86±1,280		-0,068	0,407
Nº fármacos no antineoplásicos	12,55±4,100	0,624	0,0001		
Nº de IF clínicamente relevantes por la base de datos Micromedex	Edad (meses)	66,92±44,704	1,38±2,590	0,153	0,062
	Nº comorbilidades	0,37±0,689		-0,135	0,100
	Creatinina (mg/dL)	0,34±0,164		0,070	0,397
	Bilirrubina (mg/dL)	0,60±1,148		-0,066	0,449
	GOT (U/L)	44,47±51,164		-0,117	0,187
	GPT (U/L)	59,67±117,150		-0,012	0,894
	Fosfatasa alcalina (U/L)	171,63±67,902		0,009	0,923
	Nº fármacos totales	13,41±4,190		0,532	0,0001
	Nº fármacos antineoplásicos	0,86±1,280		-0,158	0,054
Nº fármacos no antineoplásicos	12,55±4,100	0,503	0,0001		
Nº de IF clínicamente relevantes por la base de datos Drug Interaction Facts	Edad (meses)	66,92±44,704	1,29±1,929	0,067	0,416
	Nº comorbilidades	0,37±0,689		-0,140	0,087
	Creatinina (mg/dL)	0,34±0,164		0,076	0,361
	Bilirrubina (mg/dL)	0,60±1,148		-0,078	0,375
	GOT (U/L)	44,47±51,164		-0,091	0,304
	GPT (U/L)	59,67±117,150		0,002	0,981
	Fosfatasa alcalina (U/L)	171,63±67,902		-0,014	0,877
	Nº fármacos totales	13,41±4,190		0,571	0,0001
	Nº fármacos antineoplásicos	0,86±1,280		-0,125	0,128
	Nº fármacos no antineoplásicos	12,55±4,100		0,623	0,0001

Tabla 50. Resultados del análisis univariante de la variable dependiente numérica Número de IF en pacientes pediátricos onco-hematológicos con relación a las variables independientes numéricas.

En el análisis multivariante, se recurrió al modelo de regresión lineal para obtener la ecuación que determine el nº de IF que presentará un sujeto en base al nº de fármacos prescritos. A continuación se muestran estas ecuaciones:

- N° de IF totales detectadas por la base de datos Micromedex:

$Y = -3,407 + 0,669 \text{ n}^\circ \text{ fármacos no antineoplásicos} - 0,268 \text{ n}^\circ \text{ fármacos totales}$,
siendo $p < 0,0001$, $p < 0,0001$ y $p < 0,036$; $r^2 = 0,433$.

- N° de IF totales detectadas por la base de datos Drug Interaction Facts:

$Y = -2,911 + 0,364 \text{ n}^\circ \text{ fármacos no antineoplásicos}$, siendo $p < 0,0001$ y $p < 0,0001$;
 $r^2 = 0,389$.

- N° de IF clínicamente relevantes detectadas por la base de datos
Micromedex:

$Y = -3,323 + 0,375 \text{ n}^\circ \text{ fármacos no antineoplásicos}$, siendo $p < 0,0001$ y $p < 0,0001$;
 $r^2 = 0,352$.

- N° de IF clínicamente relevantes detectadas por la base de datos Drug
Interaction Facts:

$Y = -2,393 + 0,293 \text{ n}^\circ \text{ fármacos no antineoplásicos}$, siendo $p < 0,0001$ y $p < 0,0001$;
 $r^2 = 0,388$.

4.4. Comparación global entre las dos bases de datos

Las dos bases de datos utilizadas para el análisis de las IF presentaron múltiples diferencias, las cuales se exponen a continuación.

En primer lugar, hubo IF que fueron identificadas por una sola base de datos. Las IF potenciales descritas por la base de datos Micromedex y que no aparecen en la base de datos Drug Interactions Facts se relacionan en la Tabla 51.

Pareja	Severidad	Evidencia	Descripción	Frecuencia
Acetilcisteína-carbamazepina	Moderado	2	Posible disminución de las Cp de carbamazepina	2
Adriamicina-cisplatino	Grave	2	Riesgo aumentado de leucemia secundaria	1
Almagato-sucralfato	Leve	1	Almagato reduce la efectividad de sucralfato	1
Alprazolam-ciclosporina	Moderado	1	Aumento de la F y efectos de la BZP	12
Alprazolam-fentanilo	Grave	2	Riesgo aumentado de depresión respiratoria	17
Alprazolam-haloperidol	Moderado	1	Aumento de las Cp de haloperidol	14
Alprazolam-morfina	Grave	2	Riesgo aumentado de depresión respiratoria	17
Alprazolam-nifedipino	Moderado	1	Aumento de la F y efectos de la BZP	10
Alprazolam-sertralina	Moderado	2	Riesgo de alteración psicomotriz y sedación	18
Amikacina-ciclosporina	Moderado	1	Riesgo de disfunción renal o nefrotoxicidad	6
Amikacina-magnesio iv	Moderado	1	Riesgo aumentado de bloqueo neuromuscular	5
Amikacina-magnesio vo	Moderado	1	Riesgo aumentado de bloqueo neuromuscular	4
Amiodarona-bisoprolol	Grave	3	Riesgo aumentado de hipotensión, bradicardia o paro cardíaco	6
Amiodarona-clopidogrel	Moderado	2	Inhibición inefectiva de la agregación plaquetaria	1
Amiodarona-dabigatran	Grave	1	Aumento de la exposición a dabigatran en el tiempo	1
Amiodarona-haloperidol	Grave	1	Riesgo aumentado de cardiotoxicidad (aumento QT, torsades de pointes, paro cardíaco)	3
Amiodarona-voriconazol	Grave	1	Riesgo aumentado de cardiotoxicidad (aumento QT, torsades de pointes, paro cardíaco)	1
Amitriptilina-azitromicina	Grave	1	Riesgo aumentado de prolongación del intervalo QT	2
Amitriptilina-ciprofloxacino	Grave	1	Riesgo aumentado de prolongación del intervalo QT	1
Amitriptilina-diazepam	Moderado	2	Riesgo aumentado de alteraciones psicomotoras: tiempo de reacción aumentado, disminución de la vigilancia	1
Amitriptilina-fentanilo	Grave	1	Riesgo aumentado de síndrome serotoninérgico	8
Amitriptilina-metoclopramida	Contraindicado	1	Riesgo aumentado de efectos extrapiramidales o de síndrome neuroléptico maligno	13
Amitriptilina-ondansetron	Grave	1	Riesgo aumentado de prolongación del intervalo QT	6
Amitriptilina-sulfametoxazol	Grave	2	Riesgo aumentado de cardiotoxicidad (aumento QT, torsades de pointes, paro cardíaco)	1
Amitriptilina-trimetoprim	Grave	2	Riesgo aumentado de cardiotoxicidad (aumento QT, torsades de pointes, paro cardíaco)	1
Amlodipino-bisoprolol	Moderado	2	Riesgo aumentado de hipotensión y bradicardia	3
Amlodipino-carbamazepina	Moderado	1	Disminución de las Cp y de la eficacia de amlodipino	2
Amlodipino-clopidogrel	Grave	3	Disminución de efecto antiagregante de clopidogrel	8
Amlodipino-dexametasona	Moderado	1	Disminución de la eficacia antihipertensiva de amlodipino	9
Amlodipino-ibuprofeno	Leve	2	Riesgo aumentado de hemorragia gastrointestinal y/o antagonismo en el efecto hipotensor	3

Resultados

Anfotericina B liposomal- betametasona tóp	Moderado	1	Riesgo aumentado de hipopotasemia	7
Anfotericina B liposomal- dexametasona	Moderado	1	Riesgo aumentado de hipopotasemia	1
Anfotericina B liposomal- metilprednisolona	Moderado	1	Riesgo aumentado de hipopotasemia	7
Asparraginas-vincristina	Grave	1	Riesgo aumentado de toxicidad por vincristina	1
Atenolol-terbutalina	Grave	1	Efectividad reducida de ambos fármacos	2
Atorvastatina-azitromicina	Moderado	2	Riesgo aumentado de rabdomiolisis	4
Azitromicina-fentanilo	Moderado	2	Riesgo de toxicidad por el opioide	4
Azitromicina-fluconazol	Grave	1	Riesgo aumentado de prolongación del intervalo QT	3
Bendamustina-omeprazol	Grave	1	Disminución de las Cp de bendamustina y aumento de los metabolitos activos de menor actividad	1
Bisoprolol-digoxina	Moderado	2	Riesgo aumentado de bloqueo AV y toxicidad por digoxina	1
Bisoprolol-doxazosina	Moderado	2	Riesgo aumentado de hipotensión	3
Bisoprolol-insulina glargina	Moderado	2	Riesgo aumentado de hipoglucemia, hiperglucemia o hipertensión	16
Bisoprolol-insulina glulisina	Moderado	2	Riesgo aumentado de hipoglucemia, hiperglucemia o hipertensión	16
Bisoprolol-insulina regular	Moderado	2	Riesgo aumentado de hipoglucemia, hiperglucemia o hipertensión	4
Bisoprolol-metformina	Moderado	2	Riesgo aumentado de hipoglucemia, hiperglucemia o hipertensión	2
Bisoprolol-repaglinida	Moderado	2	Riesgo aumentado de hipoglucemia, hiperglucemia o hipertensión	1
Bisoprolol-salbutamol	Grave	1	Efectividad reducida de ambos fármacos	5
Bisoprolol-tamsulosina	Moderado	2	Riesgo aumentado de hipotensión	2
Bromazepam-morfina	Grave	2	Riesgo aumentado de depresión respiratoria	4
Bromazepam-tapentadol	Grave	1	Riesgo aumentado de depresión respiratoria	4
Busulfan-paracetamol	Moderado	1	Disminución del aclaramiento de busulfan	1
Calcio carbonato-digoxina	Grave	2	Riesgo alto de arritmia o colapso cardiovascular	1
Calcio folinato-5-fluorouracilo	Moderado	2	Riesgo aumentado de toxicidad por 5-fluorouracilo	2
Calcio glubionato- levofloxacino vo	Moderado	2	Disminuye la eficacia de la FQ por disminución de absorción	2
Calcio gluconato iv-ceftriaxona	Contraindicado	2	Formación de precipitados, contraindicado en neonatos	1
Captoprilo-ciclosporina	Moderado	1	Riesgo de IR aguda (disminución de angiotensina II)	9
Captoprilo-clortalidona	Moderado	2	Riesgo aumentado de hipotensión postural	2
Captoprilo-hidroclorotiazida	Moderado	2	Riesgo aumentado de hipotensión postural	2
Captoprilo-ibuprofeno	Moderado	3	Disminución la eficacia antihipertensiva de captoprilo	1
Carbamazepina-dexametasona	Moderado	1	Eficacia disminuida de dexametasona	2
Carbamazepina-omeprazol	Moderado	2	Riesgo aumentado de toxicidad por carbamazepina	4
Ciclosporina-furosemida	Moderado	2	Riesgo aumentado de artritis gotosa	52
Ciclosporina-morfina	Moderado	2	Riesgo aumentado de disfunción central (ansiedad, confusión, afasia, insomnio, amnesia)	22
Ciprofloxacino-dexametasona	Moderado	3	Riesgo aumentado de rotura de tendón	2
Ciprofloxacino-flecainida	Grave	1	Riesgo aumentado de prolongación del intervalo QT	1
Ciprofloxacino-fluconazol	Grave	1	Riesgo aumentado de prolongación del intervalo QT	1
Ciprofloxacino-haloperidol	Grave	1	Riesgo aumentado de prolongación del intervalo QT	1
Ciprofloxacino-insulina glargina	Grave	3	Alteración en la glucemia, con riesgo de hipo- e hiperglucemia	3
Cisplatino-docetaxel	Moderado	3	Riesgo aumentado de neuropatía	1
Clonazepam-fentanilo	Grave	2	Riesgo aumentado de depresión respiratoria	2
Clonazepam-morfina	Grave	2	Riesgo aumentado de depresión respiratoria	25

Clopidogrel-dabigatran	Grave	1	Riesgo aumentado de sangrado	1
Clopidogrel-diltiazem	Grave	3	Disminución de efecto antiagregante de clopidogrel	2
Clopidogrel-enoxaparina	Grave	1	Riesgo aumentado de sangrado	20
Clopidogrel-fenitoína	Moderado	2	Riesgo aumentado de toxicidad por fenitoína	3
Clopidogrel-fluconazol	Grave	1	Disminución de efecto antiagregante de clopidogrel	4
Clopidogrel-ibuprofeno	Grave	2	Riesgo aumentado de sangrado	1
Clopidogrel-omega 3 triglicéridos	Moderado	1	Riesgo aumentado de sangrado	1
Clopidogrel-pentoxifilina	Moderado	1	Riesgo aumentado de sangrado	2
Clopidogrel-sertralina	Grave	2	Riesgo aumentado de sangrado	1
Clopidogrel-torasemida	Moderado	1	Riesgo aumentado de toxicidad por torasemida	1
Clopidogrel-verapamilo	Grave	1	Disminución de efecto antiagregante de clopidogrel	1
Clorazepato dipotásico-morfina	Grave	2	Riesgo aumentado de depresión respiratoria	4
Clorpromazina-ácido tranexámico	Grave	1	Riesgo aumentado de hemorragia (prolongación TP)	4
Clorpromazina-fentanilo	Grave	1	Riesgo aumentado de depresión central y respiratoria	1
Clorpromazina-fluconazol	Grave	1	Riesgo aumentado de cardiotoxicidad (aumento QT, torsades de pointes, paro cardíaco)	9
Clorpromazina-metoclopramida	Contraindicado	1	Riesgo aumentado de efectos extrapiramidales o síndrome neuroléptico maligno	28
Clorpromazina-morfina	Grave	1	Riesgo aumentado de depresión central y respiratoria	18
Clorpromazina-ondansetron	Grave	1	Riesgo aumentado de prolongación del intervalo QT	10
Clorpromazina-salmeterol	Grave	1	Riesgo aumentado de prolongación del intervalo QT	2
Codeína-diazepam	Grave	2	Riesgo aumentado de depresión respiratoria	2
Codeína-lorazepam	Grave	2	Riesgo aumentado de depresión respiratoria	19
Codeína-morfina	Grave	2	Riesgo aumentado de depresión respiratoria	17
Desogestrel/etinilestradiol-ácido tranexámico	Grave	2	Riesgo aumentado de eventos trombóticos	1
Dexametasona-irinotecan	Moderado	1	Riesgo aumentado de linfocitopenia o hiperglucemia	1
Dexametasona-levofloxacino	Moderado	3	Riesgo aumentado de rotura de tendón	50
Dexametasona-quetiapina	Grave	2	Disminución de las Cp de quetiapina	8
Dexametasona-sorafenib	Moderado	1	Disminución de las Cp de sorafenib	1
Dexametasona-vincristina	Moderado	1	Disminución de las Cp de vincristina	3
Diazepam-fentanilo	Grave	2	Riesgo aumentado de depresión respiratoria	8
Diazepam-mirtazapina	Moderado	2	Empeoramiento de las habilidades motoras	3
Diazepam-morfina	Grave	2	Riesgo aumentado de depresión respiratoria	40
Digoxina-metformina	Moderado	1	Aumento de las Cp de metformina	1
Digoxina-torasemida	Moderado	1	Riesgo aumentado de toxicidad por digoxina	2
Digoxina-tramadol	Moderado	2	Riesgo aumentado de toxicidad por digoxina	2
Duloxetina-enoxaparina	Moderado	1	Riesgo aumentado de sangrado	4
Duloxetina-metoclopramida	Contraindicado	1	Riesgo aumentado de efectos extrapiramidales o síndrome neuroléptico maligno	1
Enalapril-hidroclorotiazida	Moderado	2	Riesgo aumentado de hipotensión postural	9
Enoxaparina-mesalazina	Moderado	2	Riesgo aumentado de sangrado y de hematomas	3
Enoxaparina-omega 3 triglicéridos	Moderado	1	Riesgo aumentado de sangrado	1
Eritromicina-haloperidol	Grave	1	Riesgo aumentado de cardiotoxicidad (aumento QT, torsades de pointes, paro cardíaco)	2
Escitalopram-lamotrigina	Moderado	2	Riesgo aumentado de mioclonía	1
Escitalopram-metoclopramida	Contraindicado	1	Riesgo aumentado de efectos extrapiramidales o síndrome neuroléptico maligno	11
Fentanilo-lorazepam	Grave	2	Riesgo aumentado de depresión respiratoria	26

Fentanilo-morfina	Grave	2	Riesgo aumentado de depresión respiratoria	27
Fentanilo-nifedipino	Grave	2	Riesgo aumentado de hipotensión severa	14
Fentanilo-sertralina	Grave	1	Riesgo aumentado de síndrome serotoninérgico o síndrome neuroléptico maligno	23
Filgrastim-vincristina	Grave	2	Riesgo de neuropatía periférica severa	1
Flecainida-haloperidol	Grave	1	Riesgo aumentado de cardiotoxicidad (aumento QT, torsades de pointes, paro cardíaco)	1
Flecainida-ondansetron	Grave	1	Riesgo aumentado de prolongación del intervalo QT	1
Fluconazol-fluoxetina	Grave	1	Riesgo aumentado de cardiotoxicidad (aumento QT, torsades de pointes, paro cardíaco)	8
Fluconazol-nifedipino	Moderado	2	Aumento de las Cp de nifedipino	13
Fluconazol-omeprazol	Moderado	3	Aumento de las Cp de omeprazol	100
Fluconazol-ondansetron	Contraindicado	1	Riesgo aumentado de prolongación del intervalo QT	47
Fluconazol-salmeterol	Contraindicado	1	Riesgo aumentado de prolongación del intervalo QT	5
Fluconazol-sulfametoxazol	Grave	1	Riesgo aumentado de cardiotoxicidad (aumento QT, torsades de pointes, paro cardíaco)	13
Fluconazol-trimetoprim	Grave	1	Riesgo aumentado de cardiotoxicidad (aumento QT, torsades de pointes, paro cardíaco)	13
Fluoxetina-insulina glargina	Moderado	1	Riesgo aumentado de hipoglucemia	1
Fluoxetina-insulina glulisina	Moderado	1	Riesgo aumentado de hipoglucemia	1
Fluoxetina-sulfametoxazol	Grave	1	Riesgo aumentado de cardiotoxicidad (aumento QT, torsades de pointes, paro cardíaco)	1
Fluoxetina-trimetoprim	Grave	1	Riesgo aumentado de cardiotoxicidad (aumento QT, torsades de pointes, paro cardíaco)	1
Flurazepam-morfina	Grave	2	Riesgo aumentado de depresión respiratoria	6
Formoterol-haloperidol	Grave	1	Riesgo aumentado de arritmia ventricular	1
Furosemida vo-sucralfato	Moderado	1	Disminución de efecto antihipertensivo y natriurético de furosemida	2
Furosemida-hidrocortisona	Moderado	1	Riesgo aumentado de hipopotasemia	4
Furosemida-ketorolaco	Moderada	2	Disminución de la eficacia diurética y antihipertensiva	1
Gabapentina-almagato	Moderado	2	Disminución de la F y eficacia de gabapentina	7
Gabapentina-morfina	Moderado	3	Aumento de las Cp de gabapentina	79
Ganciclovir-micofenolato mofetilo	Moderado	1	Aumento de las Cp de ganciclovir	11
Haloperidol-levofloxacino	Grave	1	Riesgo aumentado de prolongación del intervalo QT	22
Haloperidol-metoclopramida	Contraindicado	1	Riesgo aumentado de efectos extrapiramidales o síndrome neuroléptico maligno	169
Haloperidol-ondansetron	Grave	1	Riesgo aumentado de prolongación del intervalo QT	20
Haloperidol-quetiapina	Grave	2	Riesgo aumentado de cardiotoxicidad (aumento QT, torsades de pointes, paro cardíaco)	2
Haloperidol-risperidona	Grave	1	Riesgo aumentado de prolongación del intervalo QT	6
Haloperidol-salmeterol	Grave	1	Riesgo aumentado de prolongación del intervalo QT	3
Haloperidol-sertralina	Moderado	1	Aumento de las Cp de haloperidol	10
Haloperidol-sulfametoxazol	Grave	1	Riesgo aumentado de cardiotoxicidad (aumento QT, torsades de pointes, paro cardíaco)	5
Haloperidol-tramadol	Grave	1	Riesgo aumentado de convulsiones	2
Haloperidol-trimetoprim	Grave	1	Riesgo aumentado de cardiotoxicidad (aumento QT, torsades de pointes, paro cardíaco)	5
Hidroclorotiazida-ramiprilo	Moderado	2	Riesgo aumentado de hipotensión postural	1
Ibuprofeno-levofloxacino	Moderado	1	Riesgo aumentado de convulsiones	3
Indapamida-ramiprilo	Moderado	1	Riesgo aumentado de hipotensión postural	2
Insulina glargina-levofloxacino	Grave	3	Alteración en la glucemia (hipo- e hiperglucemia)	16
Insulina glulisina-levofloxacino	Grave	3	Alteración en la glucemia (hipo- e hiperglucemia)	22
Insulina glulisina-levotiroxina	Moderado	1	Disminución de la efectividad del antidiabético	6

Resultados

Insulina glulisina-linezolid	Moderado	2	Riesgo aumentado de hipoglucemia, depresión central y convulsiones	3
Insulina glulisina-Plantago ovata	Moderado	2	Riesgo aumentado de hipoglucemia	3
Insulina regular-levofloxacin	Grave	3	Alteración en la glucemia (hipo- e hiperglucemia)	10
Insulina regular-linezolid	Moderado	2	Riesgo aumentado de hipoglucemia, depresión central y convulsiones	7
Insulina regular-Plantago ovata	Moderado	2	Riesgo aumentado de hipoglucemia	2
Irbesartan-KCl	Moderado	1	Riesgo aumentado de hiperpotasemia	24
KCl-losartan	Moderado	1	Riesgo aumentado de hiperpotasemia	8
KCl-olmesartan	Moderado	1	Riesgo aumentado de hiperpotasemia	6
KCl-telmisartan	Moderado	1	Riesgo aumentado de hiperpotasemia	8
Ketorolaco-levetiracetam	Grave	1	Riesgo aumentado de convulsiones	1
Levofloxacin vo-sucralfato	Moderado	1	Disminución de la F y eficacia de levofloxacin vo	2
Levofloxacin-metformina	Grave	3	Alteración en la glucemia (hipo- e hiperglucemia)	3
Levofloxacin-metilprednisolona	Moderado	3	Riesgo aumentado de rotura de tendón	16
Levofloxacin-prednisona	Moderado	3	Riesgo aumentado de rotura de tendón	6
Levofloxacin-sorafenib	Grave	1	Riesgo aumentado de prolongación del QT o arritmia ventricular	1
Levofloxacin-voriconazol	Grave	1	Riesgo aumentado de prolongación del intervalo QT	3
Levotiroxina vo-metformina	Moderado	1	Disminución de la efectividad del antidiabético	3
Linezolid-metoclopramida	Grave	2	Riesgo aumentado de síndrome serotoninérgico	11
Linezolid-morfina	Grave	1	Potenciación de la depresión central y respiratoria del opioide	5
Lorazepam-meperidina	Grave	2	Riesgo aumentado de depresión respiratoria	3
Lorazepam-morfina	Grave	2	Riesgo aumentado de depresión respiratoria	271
Lorazepam-posaconazol	Moderado	3	Disminución de las Cp de posaconazol	7
Lorazepam-zolpidem	Grave	1	Adición en los efectos depresores a nivel central	6
Losartan-ramiprilo	Grave	3	Riesgo aumentado de efectos adversos (hipotensión, síncope, hiperpotasemia, alteración de la función renal)	1
Macrogol (Movicol®)-oxibutinina	Contraindicado	1	Riesgo aumentado de lesión gastrointestinal por el potasio contenido en el preparado	1
Magnesio vo-nifedipino	Moderado	2	Riesgo aumentado de hipotensión	16
Melatonina-nifedipino	Leve	3	Aumento de la tensión arterial	1
Memantina-ranitidina	Moderado	1	Alteración de las Cp de ambos fármacos	1
Metformina-ranitidina	Moderado	1	Aumento de las Cp de metformina	7
Metoclopramida-mirtazapina	Contraindicado	1	Riesgo aumentado de efectos extrapiramidales	1
Metoclopramida-quetiapina	Contraindicado	1	Riesgo aumentado de efectos extrapiramidales o síndrome neuroléptico maligno	1
Metoclopramida-rasagilina	Grave	1	Riesgo aumentado de crisis hipertensiva	1
Metoclopramida-risperidona	Contraindicado	1	Riesgo aumentado de efectos extrapiramidales o síndrome neuroléptico maligno	3
Metoclopramida-rivastigmina	Contraindicado	1	Riesgo aumentado de efectos extrapiramidales	1
Micofenolato mofetilo-valganciclovir	Moderado	1	En presencia de IR, aumentan las Cp de ganciclovir (compiten en túbulo renal)	1
Midazolam-morfina	Grave	2	Riesgo aumentado de depresión respiratoria	95
Midazolam-paclitaxel	Moderado	1	Probable aumento de las Cp de paclitaxel	1
Morfina-rasagilina	Grave	1	Potenciación de la depresión central y respiratoria del opioide	1
Morfina-tapentadol	Grave	2	Riesgo aumentado de depresión central y respiratoria	4
Olanzapina-tramadol	Grave	2	Riesgo aumentado de síndrome serotoninérgico	1
Omeprazol-raltegravir	Moderado	3	Aumento de las Cp de raltegravir	11

Omeprazol-rifampicina	Moderado	1	Disminución de las Cp de omeprazol	4
Omeprazol-sulfato ferroso	Moderado	2	Disminución de la F del hierro no hemo	5
Omeprazol-voriconazol	Moderado	3	Aumento de las Cp de omeprazol	46
Ondansetron-posaconazol	Contraindicado	1	Riesgo aumentado de prolongación del intervalo QT y de aumento de las Cp de ondansetron	6
Ondansetron-salmeterol	Grave	1	Riesgo aumentado de prolongación del intervalo QT	1
Ondansetron-voriconazol	Grave	1	Riesgo aumentado de prolongación del intervalo QT	27
Paroxetina-tapentadol	Grave	1	Riesgo aumentado de síndrome serotoninérgico	4
Ranitidina-risperidona vo	Moderado	2	Aumento de la F de risperidona por vo	1
Total				2.057

AV: aurículo-ventricular; BZP: benzodiacepina; Cp: concentraciones plasmáticas; F: biodisponibilidad; FQ: fluoroquinolona; KCl: cloruro potásico; IR: insuficiencia renal; iv: vía intravenosa; TP: tiempo de protrombina; vo: vía oral.

Escala de evidencia: 3: excelente; 2: buena; 1: pobre; 0: desconocido.

Tabla 51. IF potenciales detectadas por la base de datos Micromedex (no aparecen en la base de datos Drug Interaction Facts).

Se detectaron 2.057 IF potenciales agrupadas en 204 parejas. De estas IF potenciales, 288 fueron de nivel de severidad contraindicado (14,00%), 990 de nivel grave (48,13%), 774 de nivel moderado (37,63%) y 5 de nivel leve (0,24%).

Sin embargo, las IF potenciales descritas por la base de datos Drug Interactions Facts y que no aparecen en la base de datos Micromedex se relacionan en la Tabla 52.

Pareja	Severidad	Evidencia	Descripción	Frecuencia
AAS-atenolol	Moderado	3	Disminución de eficacia antihipertensiva del beta-bloqueante	3
AAS-bisoprolol	Moderado	3	Disminución de eficacia antihipertensiva del beta-bloqueante	8
AAS-captoprilo	Moderado	3	Reducción del efecto hipotensor y vasodilatador del IECA	6
AAS-clopidogrel	Grave	2	Riesgo aumentado de sangrado	4
AAS-dexametasona	Leve	2	Disminución de las Cp y de la efectividad del AAS	12
AAS-espironolactona	Leve	3	Posible reducción del efecto natriurético de espironolactona	2
AAS-furosemida	Leve	4	Disminución del efecto diurético	7
AAS-insulina glargina	Moderado	2	Aumento del efecto hipoglucemiante de la insulina	5
AAS-insulina glulisina	Moderado	2	Aumento del efecto hipoglucemiante de la insulina	8
AAS-metilprednisolona	Leve	2	Disminución de las Cp y de la efectividad del AAS	6
AAS-nitroglicerina	Leve	4	Aumento de las Cp de nitroglicerina	2
AAS-omeprazol	Leve	3	Disminución de la actividad antiagregante del AAS	25

AAS-prednisona	Leve	2	Disminución de las Cp y de la efectividad del AAS	4
AAS-ramiprilo	Moderado	3	Reducción del efecto hipotensor y vasodilatador del IECA	5
Almagato-dexametasona vo	Leve	4	Disminución del efecto farmacológico de dexametasona	1
Almagato-ranitidina vo	Leve	4	Disminución de la F de ranitidina vo	7
Alprazolam-atorvastatina	Moderado	4	Aumento del efecto de la BZP	8
Amikacina-cefotaxima	Moderado	3	Aumento de la nefrotoxicidad y de la actividad bactericida frente a ciertos patógenos	1
Amikacina-torasemida	Grave	3	Aumento del riesgo de ototoxicidad	2
Atenolol-furosemida	Leve	5	Aumento de los efectos cardiovasculares de atenolol	3
Atenolol-ranitidina	Leve	5	Aumento de los efectos del beta-bloqueante	2
Atorvastatina-clopidogrel	Moderado	4	Alteración de la inhibición plaquetaria	6
Atorvastatina-diazepam	Moderado	4	Aumento y prolongación de los efectos de la BZP	4
Atorvastatina-repaglinida	Moderado	4	Aumento de las Cp de repaglinida	1
Atorvastatina-tacrolimus	Grave	4	Aumento de las Cp de atorvastatina	1
Betametasona tóp-isoniazida	Leve	4	Disminución de las Cp de isoniazida	4
Betametasona tóp-magnesio vo	Leve	4	Disminución del efecto de betametasona	14
Budesonida-fluconazol	Moderado	3	Aumento de los efectos y toxicidad del corticoide	4
Budesonida-voriconazol	Moderado	3	Aumento de los efectos y toxicidad del corticoide	2
Buprenorfina-lorazepam	Grave	3	Riesgo aumentado de sedación y depresión respiratoria	4
Butilscopolamina-clorpromazina	Moderado	3	Disminución del efecto terapéutico de la fenotiazina	2
Butilscopolamina-haloperidol	Moderado	3	Efectos variables: disminución de las Cp de haloperidol y desarrollo de discinesia tardía	43
Butilscopolamina-hidroclorotiazida	Leve	4	Aumento del efecto diurético, alterando el patrón de diuresis	6
Butilscopolamina-paracetamol vo	Leve	4	Retraso o disminución en el efecto del paracetamol	1
Calcio carbonato-omeprazol	Moderado	4	Disminución de la absorción de calcio	18
Ciclofosfamida-fluconazol	Moderado	3	Aumenta la exposición a ciclofosfamida y sus metabolitos (eficacia-toxicidad)	2
Ciclosporina-foscarnet	Grave	3	Riesgo aumentado de fracaso renal	3
Ciclosporina-micafungina	Moderado	3	Aumento de las Cs de ciclosporina	7
Ciclosporina-nifedipino	Moderado	4	Aumento de los efectos y toxicidad de nifedipino	22
Ciclosporina-sertralina	Moderado	3	Aumento de las Cs de ciclosporina	12
Cisplatino-ondansetron	Moderado	4	Disminución de las Cp de cisplatino	15
Claritromicina-omeprazol	Leve	3	Aumento de las Cp de ambos	2
Clindamicina-paclitaxel	Moderado	4	Aumento de la captación celular de paclitaxel	1
Clonazepam-fluconazol	Moderado	1	Aumento y prolongación de la depresión central y psicomotora	2
Clonazepam-omeprazol	Leve	3	Aumento de las Cp de BZP	14
Clonazepam-valproico	Moderado	5	Somnolencia severa y pérdida del control de convulsiones	2
Clonazepam-voriconazol	Moderado	1	Incremento y prolongación de la depresión central y psicomotora	2
Clortalidona-furosemida	Moderado	2	Sinergia del efecto diurético	1
Daunorrubicina-levofloxacino vo	Moderado	4	Disminución de la absorción y eficacia de levofloxacino	1
Dexametasona-fluconazol	Moderado	3	Aumento de los efectos y toxicidad del corticoide	65
Dexametasona-magnesio vo	Leve	4	Disminución del efecto farmacológico del corticoide	7
Dexametasona-voriconazol	Moderado	3	Aumento de los efectos y toxicidad del corticoide	16

Resultados

Diazepam-diltiazem	Moderado	2	Aumento del efecto depresor de la BZP	1
Diazepam-fluconazol	Moderado	1	Aumento y prolongación de la depresión central y psicomotora	2
Diazepam-magnesio vo	Leve	4	Disminución o retraso en el efecto sedante	5
Diazepam-ranitidina	Leve	5	Aumento o disminución del efecto de la BZP	6
Digoxina-lorazepam	Moderado	4	Aumento de las concentraciones séricas de digoxina	6
Digoxina-ramiprilo	Grave	2	Riesgo aumentado de arritmias por alteraciones electrolíticas	7
Diltiazem rectal-insulina glulisina	Moderado	4	Disminución del efecto hipoglucemiante de insulina	2
Diltiazem-insulina glargina	Moderado	4	Disminución del efecto hipoglucemiante de insulina	1
Diltiazem-insulina glulisina	Moderado	4	Disminución del efecto hipoglucemiante de insulina	1
Doxiciclina-furosemida	Leve	5	Aumento significativa del BUN resultando en uremia	3
Doxiciclina-insulina regular	Moderado	4	Riesgo aumentado de hipoglucemia	1
Doxiciclina vo-magnesio vo	Moderado	2	Disminución de la F de la tetraciclina vo	3
Escitalopram-omeprazol	Moderado	4	Aumento de las Cp del ISRS	8
Fenitoína-mirtazapina	Moderado	3	Disminución de las Cp de mirtazapina	3
Fluconazol-ibuprofeno	Moderado	3	Aumento de las Cp de ibuprofeno	2
Fluconazol-ketorolaco	Moderado	3	Aumento de las Cp de ketorolaco	1
Fluconazol-metilprednisolona	Moderado	3	Aumento de los efectos y toxicidad del corticoide	16
Fluconazol-zolpidem	Moderado	3	Aumento de las Cp de zolpidem	2
Flurazepam-omeprazol	Leve	3	Aumento de las Cp de BZP	8
Furosemida-hidroclorotiazida	Moderado	2	Sinergia en el efecto diurético y riesgo de alteraciones electrolíticas	3
Furosemida-paracetamol	Leve	5	Disminución de la eficacia del diurético de asa	235
Gemcitabina-paclitaxel	Moderado	4	Aumento de las Cp de gemcitabina	2
Haloperidol-oxibutinina	Moderado	3	Efectos variables: disminución de las Cp de haloperidol y desarrollo de discinesia tardía	4
Heparina Na-piperacilina	Moderado	4	Incremento del riesgo de sangrado	4
Indapamida-torsemida	Moderado	2	Sinergia diurética con riesgo de alteraciones electrolíticas	2
Isoniazida-metilprednisolona	Leve	4	Disminución de las Cp de isoniazida	4
Ketorolaco-ranitidina	Leve	5	Alteración del efecto terapéutico del AINE	1
Levofloxacin vo-vincristina	Moderado	4	Disminución de la absorción y eficacia de levofloxacin	1
Levofloxacin-tacrolimus	Moderado	4	Aumento de las Cs de tacrolimus	1
Lidocaína vo-morfina	Moderado	4	Riesgo aumentado de depresión respiratoria y pérdida de conciencia	6
Loperamida-voriconazol	Moderado	4	Aumento de las Cp de loperamida	1
Melatonina-nifedipino	Moderado	3	Alteración del efecto antihipertensivo de nifedipino	1
Metilprednisolona-voriconazol	Moderado	3	Aumento de los efectos y toxicidad del corticoide	18
Metotrexato-sodio bicarbonato	Leve	4	Aumento de la excreción renal de metotrexato	12
Micofenolato mofetilo-tacrolimus	Moderado	4	Aumento de las Cp de micofenolato mofetilo	1
Midazolam-valproico	Moderado	4	Aumento de las Cp de BZP, con depresión central	1
Nifedipino-omeprazol	Leve	5	Aumento de las Cp de nifedipino	41
Nifedipino-ranitidina	Moderado	3	Aumento de las Cp de nifedipino	4
Omeprazol-sertralina	Moderado	4	Aumento de las Cp del ISRS	41
Omeprazol-teofilina	Moderado	4	Aumento de la absorción de teofilina desde FF de liberación retardada	2

Oxibutinina-paracetamol vo	Leve	4	Retraso o disminución en el efecto del paracetamol	1
Paracetamol-rifampicina	Moderado	4	Disminución de la eficacia y aumento de toxicidad de paracetamol	4
Paracetamol-torasemida	Leve	5	Disminución de la eficacia del diurético de asa	11
Prednisona-tacrolimus	Moderado	3	Disminución de las Cp de tacrolimus	1
Prednisona-voriconazol	Moderado	3	Aumento de los efectos y toxicidad del corticoide	4
Salbutamol-teofilina	Leve	4	Aumento de la cardiotoxicidad, y disminución de las Cp de teofilina	2
Total				891

AAS: ácido acetilsalicílico; AINE: antiinflamatorio no esteroideo; BUN: nitrógeno ureico en sangre; BZP: benzodiazepina; Cp: concentraciones plasmáticas; Cs: concentraciones sanguíneas; F: biodisponibilidad; FF: forma farmacéutica; IECA: inhibidor del enzima convertidora de angiotensina; ISRS: inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina; tóp: tópica; vo: vía oral.
Escala de evidencia: 1: establecido; 2: probable; 3: esperado; 4: posible; 5: improbable.

Tabla 52. IF potenciales detectadas por la base de datos Drug Interaction Facts (no aparecen en la base de datos Micromedex).

Se detectaron 891 IF potenciales, agrupadas en 98 parejas. De éstas, 21 fueron de nivel de severidad grave (2,36%), 422 de nivel de severidad moderado (47,36%) y 448 de nivel leve (50,28%).

Por tanto, la base de datos Micromedex identificó 2.052 IF clínicamente relevantes que no detectó la base de datos Drug Interactions Facts; sin embargo, con la base de datos Drug Interactions Facts el número de IF clínicamente relevantes que no reconoció la base de datos Micromedex fue de 443.

Las IF potenciales que fueron detectadas por ambas bases de datos se presentan en la Tabla 53, mostrando la diferencia en el nivel de severidad otorgado por cada base de datos.

Pareja	Severidad Micromedex	Severidad DIF	Descripción	Frecuencia
Aciclovir-micofenolato mofetilo	Moderado	Leve	En presencia de IR, aumentan las Cp de aciclovir (compiten en túbulo renal)	8
Almagato-captoprilo	Moderado	Leve	Disminución de la eficacia antihipertensiva de captoprilo	9
Almagato-levofloxacino vo	Moderado	Moderado	Disminución de la F de la quinolona por vía oral	1
Alopurinol-aluminio hidróxido	Moderado	Moderado	Probable disminución de la eficacia de alopurinol	3
Alopurinol-captoprilo	Grave	Grave	Riesgo aumentado de reacciones de hipersensibilidad	2
Alopurinol-ciclofosfamida	Grave	Moderado	Riesgo aumentado de toxicidad por ciclofosfamida	3
Alprazolam-eritromicina	Moderado	Moderado	Aumento de la depresión central por BZP	2
Alprazolam-fluconazol	Grave	Moderado	Aumento de las Cp de BZP, con prolongación de la depresión central y psicomotora	3
Alprazolam-omeprazol	Moderado	Leve	Aumento de las Cp de BZP, con prolongación de la depresión central y psicomotora	29
Alprazolam-voriconazol	Grave	Moderado	Incremento y prolongación de la depresión central y psicomotora	15

Amikacina-ampicilina	Leve	Moderado	Pérdida de eficacia del AMG por inactivación química	1
Amikacina-furosemida	Grave	Grave	Aumento de las Cp de AMG, con riesgo aumentado de oto- y nefrotoxicidad	28
Amikacina-piperacilina	Leve	Moderado	Inactivación química del AMG por la penicilina, con pérdida de eficacia	49
Amikacina-vancomicina	Grave	Moderado	Riesgo aumentado de oto- y nefrotoxicidad	2
Amiodarona-clonazepam	Moderado	Moderado	Riesgo aumentado de toxicidad por clonazepam (enuresis, confusión, balbuceo), especialmente si hipotiroidismo inducido por amiodarona	2
Amitriptilina-fluconazol	Grave	Moderado	Riesgo aumentado de toxicidad por amitriptilina y riesgo aumentado de cardiotoxicidad (aumento QT, torsades de pointes, paro cardíaco)	11
Amitriptilina-fluoxetina	Grave	Moderado	Aumento de la toxicidad de amitriptilina (sequedad de boca, retención urinaria, sedación) y riesgo aumentado de cardiotoxicidad (aumento QT, torsades de pointes, paro cardíaco)	7
Amitriptilina-levofloxacino	Grave	Grave	Riesgo aumentado de prolongación del intervalo QT	5
Amitriptilina-sertralina	Grave	Moderado	Aumento de las Cp de amitriptilina, con riesgo de síndrome serotoninérgico	14
Amitriptilina-tramadol	Moderado	Moderado	Riesgo aumentado de convulsiones y síndrome serotoninérgico (hipertensión, hipertermia, mioclonia, alteración del status central)	4
Amoxicilina-metotrexato	Grave	Grave	Aumento de las Cp de metotrexato, aumentando el riesgo de toxicidad	1
Anfotericina B liposomal-ciclosporina	Moderado	Moderado	Riesgo aumentado de toxicidad por ciclosporina (IR, colestasis, parestesias)	7
Aprepitant-dexametasona	Moderado	Moderado	Aumento de las Cp de dexametasona	4
Atenolol-insulina glargina (MMX)/insulina (DIF)	Moderado	Leve	MMX: riesgo de hipoglucemia, hiperglucemia o hipertensión. DIF: Aumento del efecto hipoglucemiante de la insulina.	4
Atorvastatina-carbamazepina	Moderado	Moderado	Disminución de las Cp de atorvastatina y aumento de las Cp de carbamazepina	2
Atorvastatina-ciclosporina	Grave	Grave	Aumento de las Cp estatina, con riesgo aumentado de miopatía y rabdomiolisis	22
Atorvastatina-diltiazem	Grave	Moderado	Aumento de las Cp de estatina, con riesgo aumentado de rabdomiolisis	1
Atorvastatina-fenitofina	Moderado	Moderado	Disminución de las Cp y efectividad de atorvastatina	2
Atorvastatina-fluconazol	Grave	Grave	Aumento de las Cp estatina, con riesgo aumentado de rabdomiolisis	23
Atorvastatina-rifampicina	Moderado	Moderado	Disminución de las Cp de atorvastatina	4
Atorvastatina-verapamilo	Grave	Moderado	Aumento de las Cp de ambos fármacos, con riesgo de toxicidad (miopatía y rabdomiolisis)	1
Atorvastatina-voriconazol	Moderado	Grave	Aumento de las Cp de atorvastatina	12
Azitromicina-levofloxacino	Grave	Grave	Riesgo aumentado de prolongación del intervalo QT	4
Bisoprolol-nifedipino	Moderado	Moderado	Riesgo de hipotensión y bradicardia, por potenciación de los efectos de ambos fármacos	16
Calcio carbonato-hidroclorotiazida	Moderado	Moderado	Riesgo aumentado de hipercalcemia y posible toxicidad por calcio	2
Calcio carbonato-levofloxacino vo	Moderado	Moderado	Disminución de la F de levofloxacino vo	2
Calcio carbonato-levotiroxina vo	Moderado	Moderado	Disminución de la F de levotiroxina vo	2
Calcio glubionato-hidroclorotiazida	Moderado	Moderado	Riesgo aumentado de hipercalcemia y posible toxicidad por calcio	2
Captoprilo-clorpromazina	Moderado	Moderado	Aumento de los efectos del IECA, con riesgo de hipotensión	4
Captoprilo-furosemida	Moderado	Leve	DIF: Disminución de la eficacia del diurético de asa MMX: Riesgo de hipotensión postural	22
Captoprilo-KCl	Grave	Moderado	Riesgo aumentado de hiperpotasemia	11
Carbamazepina-haloperidol	Moderado	Moderado	Disminución del efecto de haloperidol y aumento del efecto de carbamazepina	1
Carbamazepina-levetiracetam	Moderado	Moderado	Riesgo aumentado de toxicidad por carbamazepina (ataxia, nistagmo, diplopía, cefalea, vómitos, apnea, convulsiones, coma)	2
Carbamazepina-paracetamol	Moderado	Moderado	Riesgo aumentado de hepatotoxicidad por paracetamol y reducción de efecto terapéutico	4
Carbamazepina-sertralina	Moderado	Moderado	MMX: Riesgo aumentado de toxicidad por	1

Resultados

			carbamazepina (ataxia, nistagmo, diplopia, cefalea, vómitos, apnea, convulsiones, coma) DIF: Disminución del efecto terapéutico de sertralina	
Carbamazepina-valproico	Moderado	Moderado	Alteración de las Cp de ambos antiepilépticos, con riesgo aumentado de toxicidad por carbamazepina (ataxia, nistagmo, diplopía, cefalea, vómitos, apnea, convulsiones, coma) y/o eficacia disminuida de valproico	1
Ciclofosfamida-hidroclorotiazida	Grave	Moderado	Aumento de la exposición a ciclofosfamida y prolongación de la leucopenia secundaria	1
Ciclofosfamida-ondansetron	Moderado	Moderado	Disminución de la exposición sistémica a ciclofosfamida	9
Ciclosporina-fluconazol	Moderado	Grave	Aumento de las Cs de ciclosporina y su toxicidad (fallo renal, colestasis, parestesias)	22
Ciclosporina-metilprednisolona	Moderado	Moderado	Aumento de los niveles de ambos fármacos	39
Ciclosporina-metoclopramida	Moderado	Moderado	Aumento de las Cs de ciclosporina y su toxicidad (fallo renal, colestasis, parestesias)	25
Ciclosporina-metotrexato	Moderado	Moderado	Potenciación de la eficacia y toxicidad de metotrexato (leucopenia, trombocitopenia, anemia, nefrotoxicidad, mucositis)	4
Ciclosporina-metronidazol	Moderado	Moderado	Aumento de las Cs de ciclosporina y su toxicidad (fallo renal, colestasis, parestesias)	1
Ciclosporina-micofenolato mofetilo	Moderado	Moderado	Disminución de las Cp de micofenolato mofetilo por reducción de la circulación enterohepática	24
Ciclosporina-omeprazol	Moderado	Moderado	Probable alteración de las Cs de ciclosporina	74
Ciclosporina-posaconazol	Grave	Grave	Aumento de las Cs de ciclosporina, llegando a ser tóxico en raras ocasiones (nefrotoxicidad, leucoencefalopatía, muerte)	5
Ciclosporina-prednisona	Moderado	Moderado	Riesgo de toxicidad por ciclosporina y exceso de corticoides	2
Ciclosporina-sulfametoxazol	Moderado	Grave	Aumento de nefrotoxicidad y disminución de las Cs de ciclosporina	1
Ciclosporina-trimetoprim	Moderado	Grave	Aumento de nefrotoxicidad y disminución de las Cs de ciclosporina	1
Ciclosporina-voriconazol	Grave	Grave	Aumento de las Cs de ciclosporina y su toxicidad (fallo renal, colestasis, parestesias)	26
Cisplatino-furosemida	Grave	Moderado	Adición de oto- y nefrotoxicidad por cisplatino	12
Claritromicina-fentanilo	Grave	Grave	Aumento de las Cp y del efecto del fentanilo (depresión central y respiratoria)	2
Clopidogrel-omeprazol	Grave	Grave	Disminución de la eficacia antiagregante de clopidogrel	13
Clorazepato dipotásico-omeprazol	Grave	Leve	Aumento de las Cp de BZP, con prolongación de la depresión central	6
Clorpromazina-fenitoína	Leve	Moderado	Aumento de las concentraciones séricas de fenitoína y disminución de las Cp de clorpromazina	3
Clorpromazina-haloperidol	Grave	Grave	Aumento de las Cp de haloperidol y riesgo aumentado de cardiotoxicidad (prolongación QT, torsades de pointes, paro cardiaco)	25
Clorpromazina-levofloxacino	Grave	Grave	Riesgo aumentado de cardiotoxicidad (aumento QT, torsades de pointes, paro cardiaco)	1
Dapsona-rifampicina	Moderado	Moderado	Disminución de la eficacia de la dapsona	4
Desogestrel/etinilestradiol-dexametasona	Moderado	Leve	Prolongación del efecto del corticoide	1
Dexametasona-fenitoína	Moderado	Moderado	Disminución de los efectos del corticoide y de las concentraciones séricas de fenitoína	3
Dexametasona-rifampicina	Moderado	Moderado	Disminución de la eficacia de la dexametasona	4
Diazepam-fenitoína	Moderado	Moderado	Aumento de las concentraciones séricas de fenitoína	6
Diazepam-omeprazol	Leve	Leve	Aumento de las Cp de BZP con prolongación de los efectos	45
Diazepam-rifampicina	Moderado	Moderado	Disminución del efecto de BZP	1
Digoxina-diltiazem	Moderado	Moderado	Aumento de las Cp de digoxina	1
Digoxina-furosemida	Moderado	Grave	Riesgo de toxicidad digitálica (náuseas, vómitos, arritmia) por depleción electrolítica	7
Digoxina-indapamida	Grave	Grave	Riesgo de toxicidad digitálica (náuseas, vómitos, arritmia) por depleción electrolítica	2
Digoxina-omeprazol	Moderado	Moderado	Aumento de las Cp de digoxina	7

Resultados

Digoxina-salbutamol	Leve	Moderado	Disminución de las concentraciones séricas de digoxina	1
Duloxetina-tramadol	Grave	Grave	Riesgo aumentado de síndrome serotoninérgico y eficacia disminuida de tramadol	1
Enoxaparina-escitalopram	Grave	Moderado	Riesgo aumentado de hemorragia	7
Enoxaparina-fluoxetina	Grave	Moderado	Riesgo aumentado de hemorragia	8
Enoxaparina-ibuprofeno	Grave	Moderado	Riesgo aumentado de hemorragia	5
Enoxaparina-ketorolaco	Grave	Moderado	Riesgo aumentado de hemorragia	2
Enoxaparina-paroxetina	Grave	Moderado	Riesgo aumentado de hemorragia	1
Enoxaparina-sertralina	Grave	Moderado	Riesgo aumentado de hemorragia	24
Eritromicina-quetiapina	Grave	Moderado	Aumento de las Cp de quetiapina y riesgo de prolongación del intervalo QT	1
Escitalopram-rasagilina	Grave	Grave	Riesgo aumentado de toxicidad central y síndrome serotoninérgico	1
Espironolactona-KCl	Grave	Grave	Riesgo aumentado de hiperpotasemia	7
Fenitoína-ibuprofeno	Moderado	Moderado	Riesgo aumentado de toxicidad por fenitoína (ataxia, temblores, hiperreflexia, nistagmo)	1
Fenitoína-midazolam	Moderado	Moderado	Aumento de las concentraciones séricas de fenitoína y disminución de las Cp de midazolam	3
Fenitoína-omeprazol	Moderado	Moderado	Riesgo aumentado de toxicidad por fenitoína (ataxia, temblores, hiperreflexia, nistagmo)	3
Fenitoína-paracetamol	Moderado	Moderado	Disminución de la eficacia de paracetamol y riesgo aumentado de hepatotoxicidad	6
Fenitoína-quetiapina	Moderado	Moderado	Disminución de las Cp de quetiapina	3
Fenitoína-valproico	Moderado	Moderado	Disminución de las concentraciones séricas de valproico y aumento de las de fenitoína	3
Fentanilo-fluconazol	Grave	Moderado	Riesgo aumentado de toxicidad por opioides	7
Fentanilo-voriconazol	Moderado	Moderado	Riesgo aumentado de toxicidad por opioides	16
Fluconazol-haloperidol	Grave	Moderado	Aumento de las Cp de haloperidol y riesgo aumentado de cardiotoxicidad (aumento QT, torsades de pointes, paro cardíaco)	21
Fluconazol-levofloxacino	Grave	Grave	Riesgo aumentado de prolongación del QT, incluyendo torsades de pointes	21
Fluconazol-losartan	Moderado	Leve	MMX: Disminuye la conversión de losartan a su metabolito activo DIF: Aumento de los efectos de losartan	6
Fluconazol-midazolam	Moderado	Moderado	Aumento de las Cp de BZP, con prolongación de la depresión central y psicomotora	3
Fluconazol-prednisona	Moderado	Moderado	Aumento de los efectos y toxicidad del corticoide	1
Fluconazol-vincristina	Moderado	Grave	Aumento de las Cp de vincristina	1
Fluoxetina-metoclopramida	Contraindicado	Grave	Riesgo aumentado de efectos extrapiramidales o síndrome neuroléptico maligno	5
Fluoxetina-tramadol	Grave	Grave	Riesgo aumentado de convulsiones y síndrome serotoninérgico	2
Furosemida-ibuprofeno	Moderado	Leve	Disminución del efecto diurético y antihipertensivo de furosemida	5
Furosemida-ramiprilo	Moderado	Leve	MMX: Riesgo de hipotensión postural DIF: Disminución del efecto diurético	17
Haloperidol-olanzapina	Moderado	Moderado	Riesgo aumentado de parkinsonismo	1
Haloperidol-rifampicina	Moderado	Moderado	Disminución de las Cp de haloperidol	2
Ibuprofeno-sertralina	Grave	Moderado	Riesgo aumentado de sangrado	3
Ibuprofeno-voriconazol	Moderado	Moderado	MMX: Aumento de las Cp de voriconazol DIF: Aumento de las Cp de ibuprofeno	1
Isoniazida-paracetamol	Moderado	Grave	Riesgo aumentado de hepatotoxicidad por paracetamol	4
KCl-ramiprilo	Grave	Moderado	Riesgo aumentado de hiperpotasemia	16
KCl-triamtereno	Grave	Grave	Riesgo aumentado de hiperpotasemia	8
Lansoprazol-micofenolato mofetilo	Grave	Moderado	Disminución de las Cp del ácido micofenólico, metabolito activo	2
Lansoprazol-posaconazol	Moderado	Moderado	Disminución de las Cp de posaconazol	3
Levotiroxina vo-sucralfato	Moderado	Moderado	Disminución de la F de levotiroxina vo	4
Lorazepam-valproico	Moderado	Moderado	Aumento de las Cp de lorazepam, resultando un	4

			aumento de la depresión a nivel central	
Magnesio iv-nifedipino	Moderado	Grave	Riesgo aumentado de bloqueo neuromuscular e hipotensión	12
Mercaptopurina-metotrexato	Moderado	Moderado	Aumento de los efectos y la toxicidad de mercaptopurina (náuseas, vómitos, leucopenia)	7
Metoclopramida-paroxetina	Contraindicado	Grave	Riesgo aumentado de síndrome serotoninérgico y aumento de las Cp de metoclopramida	4
Metoclopramida-posaconazol	Moderado	Moderado	Disminución de las Cp de posaconazol	7
Metoclopramida-sertralina	Moderado	Grave	Riesgo aumentado de efectos extrapiramidales y síndrome serotoninérgico	14
Metoclopramida-tacrolimus	Moderado	Moderado	Aumento de las Cp de tacrolimus	1
Metoclopramida-venlafaxina	Contraindicado	Grave	Riesgo aumentado de síndrome serotoninérgico y aumento de las Cp de metoclopramida	1
Metotrexato-omeprazol	Grave	Grave	Aumento de las Cp y toxicidad de metotrexato	5
Metronidazol-micofenolato mofetilo	Grave	Leve	Disminución de las Cp del ácido micofenólico, metabolito activo	2
Micofenolato mofetilo-omeprazol	Grave	Moderado	Disminución de las Cp del ácido micofenólico, metabolito activo	24
Midazolam-omeprazol	Moderado	Leve	Aumento de las Cp de BZP, con prolongación de la depresión central y psicomotora	10
Midazolam-voriconazol	Moderado	Moderado	Aumento de los niveles séricos de midazolam y de su toxicidad (depresión central y psicomotora)	1
Morfina-rifampicina	Moderado	Moderado	Disminución de la eficacia de morfina	2
Nifedipino-tacrolimus	Moderado	Moderado	Aumento de las Cp de tacrolimus	1
Nifedipino-teofilina	Leve	Moderado	Alteración de las Cp de teofilina	2
Nifedipino-vincristina	Moderado	Moderado	Riesgo aumento de toxicidad por vincristina (neuropatía, delirio, convulsiones)	2
Nifedipino-voriconazol	Moderado	Moderado	Aumento de las Cp de nifedipino y de su toxicidad	11
Omeprazol-posaconazol	Moderado	Moderado	Disminución de las Cp de posaconazol	8
Omeprazol-tacrolimus	Moderado	Moderado	Aumento de las Cp de tacrolimus	1
Oxcarbazepina-valproico	Moderado	Moderado	Aumento de las concentraciones séricas de ácido valproico, con riesgo de toxicidad. Disminuye metabolito activo de oxcarbazepina en sangre.	2
Ramiprilo-torasemida	Moderado	Leve	MMX: Riesgo de hipotensión postural DIF: Disminución del efecto diurético	4
Rasagilina-venlafaxina	Grave	Grave	Riesgo aumentado de toxicidad central y síndrome serotoninérgico	1
Sertralina-tramadol	Grave	Grave	Riesgo aumentado de convulsiones y síndrome serotoninérgico	1
Sertralina-zolpidem	Moderado	Leve	Riesgo aumentado de alucinaciones	5
Telmisartan-triamtereno	Moderado	Grave	Riesgo aumentado de hiperpotasemia	8
Total				1.098

AMG: aminoglucósido; BZP: benzodiacepina; Cp: concentraciones plasmáticas; Cs: concentraciones sanguíneas; DIF: Drug Interaction Facts; F: biodisponibilidad; IECA: inhibidor del enzima convertidora de angiotensina; IR: insuficiencia renal; KCl: cloruro potásico; MMX: Micromedex; vo: vía oral.

Tabla 53. IF potenciales detectadas por ambas bases de datos (Micromedex y Drug Interaction Facts).

Se detectaron 1.098 IF comunes, agrupadas en 143 parejas. Hubo disparidad en el grado de severidad en 57 parejas (n= 478). De ellas, en 42 Micromedex otorgó un nivel de severidad mayor, mientras que en 15, fue Drug Interaction Facts.

En los 1.166 tratamientos analizados, se encontraron un total de 3.155 interacciones farmacológicas por la base de datos Micromedex, y 1.989 por la base de datos Drug Interaction Facts. Teniendo en cuenta las IF de severidad grave o contraindicada, la base de datos Micromedex detectó más del triple de IF que la base de datos Drug Interactions Facts database (53,78% vs 15,96%).

A continuación se muestran las tablas comparativas de frecuencias y porcentajes de coincidencias, así como los coeficientes kappa, para la presencia de IF detectadas por ambas bases de datos, en el total de la muestra del estudio:

Para detectar la presencia de alguna IF:

			Presencia de IF por la base de datos DIF		Total
			No	Sí	
Presencia de IF por la base de datos Micromedex	No	Recuento	225	49	274
		% del total	19,3%	4,2%	23,5%
	Sí	Recuento	297	595	892
		% del total	25,5%	51,0%	76,5%
Total		Recuento	522	644	1166
		% del total	44,8%	55,2%	100,0%

Razón de verosimilitudes: valor χ^2 202,054, siendo $p < 0,0001$.

*Tabla 54. Tabla de contingencia: Presencia de IF por la base de datos Micromedex * Presencia de IF por la base de datos DIF.*

El análisis de fiabilidad para la capacidad de detectar la presencia de alguna IF potencial por cada base de datos mostró una concordancia débil, con un valor de kappa (κ) de 0,372, siendo $p < 0,0001$.

Para detectar la presencia de IF clínicamente relevantes:

			Presencia de IF clínicamente relevantes por la base de datos DIF		Total
			No	Sí	
Presencia de IF clínicamente relevantes por la base de datos Micromedex	No	Recuento	254	44	298
		% del total	21,8%	3,8%	25,6%
	Sí	Recuento	427	441	868
		% del total	36,6%	37,8%	74,4%
Total		Recuento	681	485	1166
		% del total	58,4%	41,6%	100,0%

Razón de verosimilitudes: valor χ^2 118,617, siendo $p < 0,0001$.

*Tabla 55. Tabla de contingencia: Presencia de IF clínicamente relevantes por la base de datos Micromedex * Presencia de IF clínicamente relevantes por la base de datos DIF.*

El análisis de fiabilidad para la capacidad de detectar la presencia de alguna IF clínicamente relevante por cada base de datos mostró una concordancia débil, con un valor de kappa (κ) de 0,253, siendo $p < 0,0001$.

Considerando el número total de IF potenciales detectadas por ambas bases de datos ($n=5.144$), hubo coincidencia en 2.196 IF (42,69%). Por otro lado, del resto de IF, 2.057 fueron detectadas por Micromedex, siendo 288 contraindicadas, 990 graves, 774 moderadas y 5 leves; y las otras 891 por Drug Interaction Facts, siendo 21 graves, 422 moderadas y 448 leves. El número total de parejas distintas identificadas fue de 445, independientemente de su frecuencia de aparición. Por tanto, Micromedex detectó el 77,98% (347/445) de las parejas totales y Drug Interaction Facts, el 54,16% (241/445). En la evaluación de la concordancia entre los grados de severidad asignados por cada base de datos, éstas concordaron en el 19,33% (86/445) de las parejas de IF identificadas.

Los grados de severidad establecidos por ambas bases de datos no presentaron relación entre sí, como se puede observar en la Tabla 56 y, gráficamente, en la Figura 8.

		Grado de severidad por la base de datos DIF			Total N (%)
		Grave N (%)	Moderada N (%)	Leve N (%)	
Grado de severidad por la base de datos Micromedex	Contraindicado	10 (3,33%)	0	0	10 (0,91%)
	Grave	206(68,67%)	200(32,00%)	8 (4,62%)	414 (37,70%)
	Moderada	84 (28,00%)	369 (59,04%)	120 (69,36%)	573 (52,19%)
	Leve	0	56 (8,96%)	45(26,01%)	101(9,20%)
	Total	300(27,32%)	625(56,92%)	173 (15,76%)	1098(100%)

Razón de verosimilitudes: valor χ^2 288,314, siendo $p < 0,0001$.

Tabla 56. Grados de severidad otorgados por ambas bases de datos para las IF comunes.

Se puede observar que las IF de severidad moderada y leve son similares entre ambas bases de datos (52,19% vs 56,92% y 9,20% vs 15,76%); sin embargo, la base de datos Micromedex detecta mayor número de IF potenciales de severidad grave (37,70% vs 27,32%).

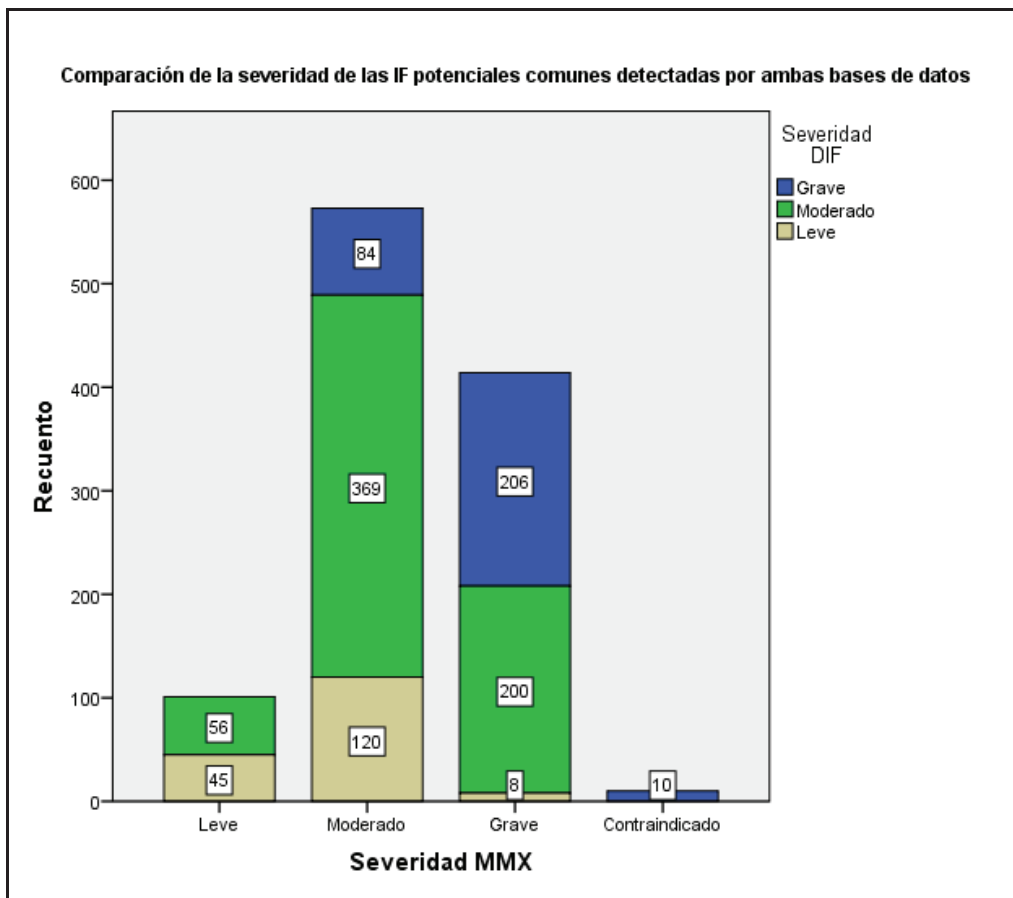
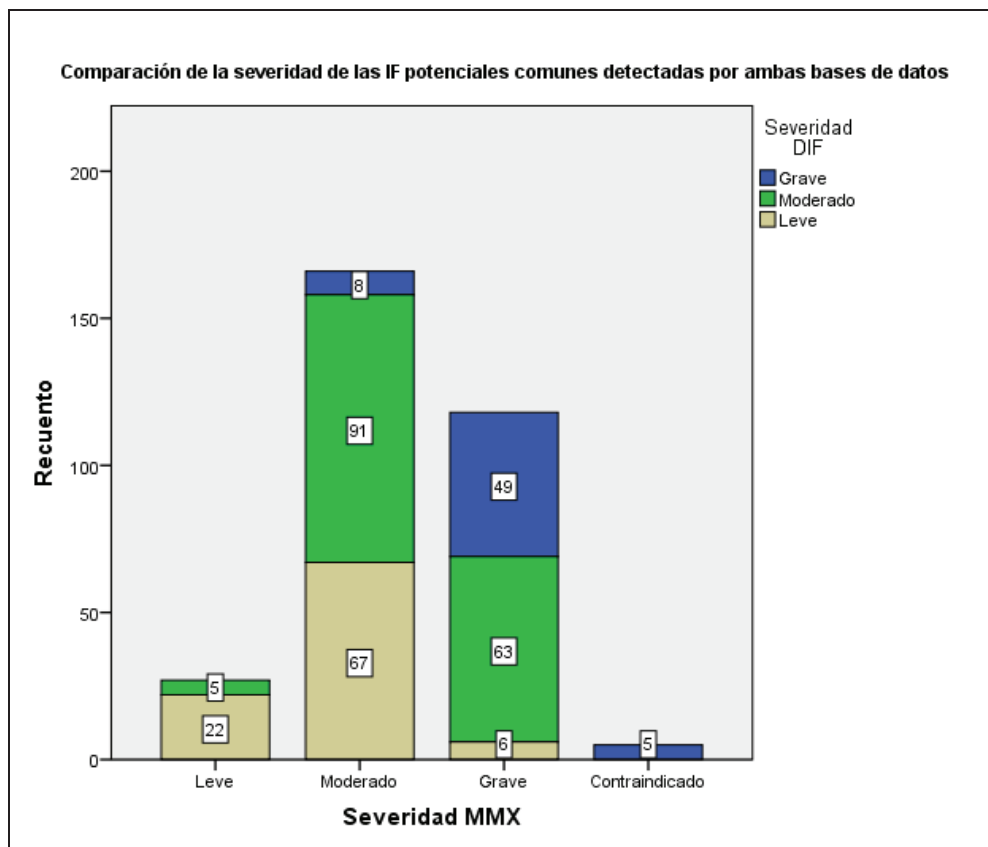


Figura 8. Comparación gráfica de los grados de severidad otorgados por ambas bases de datos para las IF comunes.

El análisis de fiabilidad entre los grados de severidad otorgados por cada base de datos mostró una concordancia nula, con un valor de kappa (κ) de -0,062, siendo $p < 0,002$.

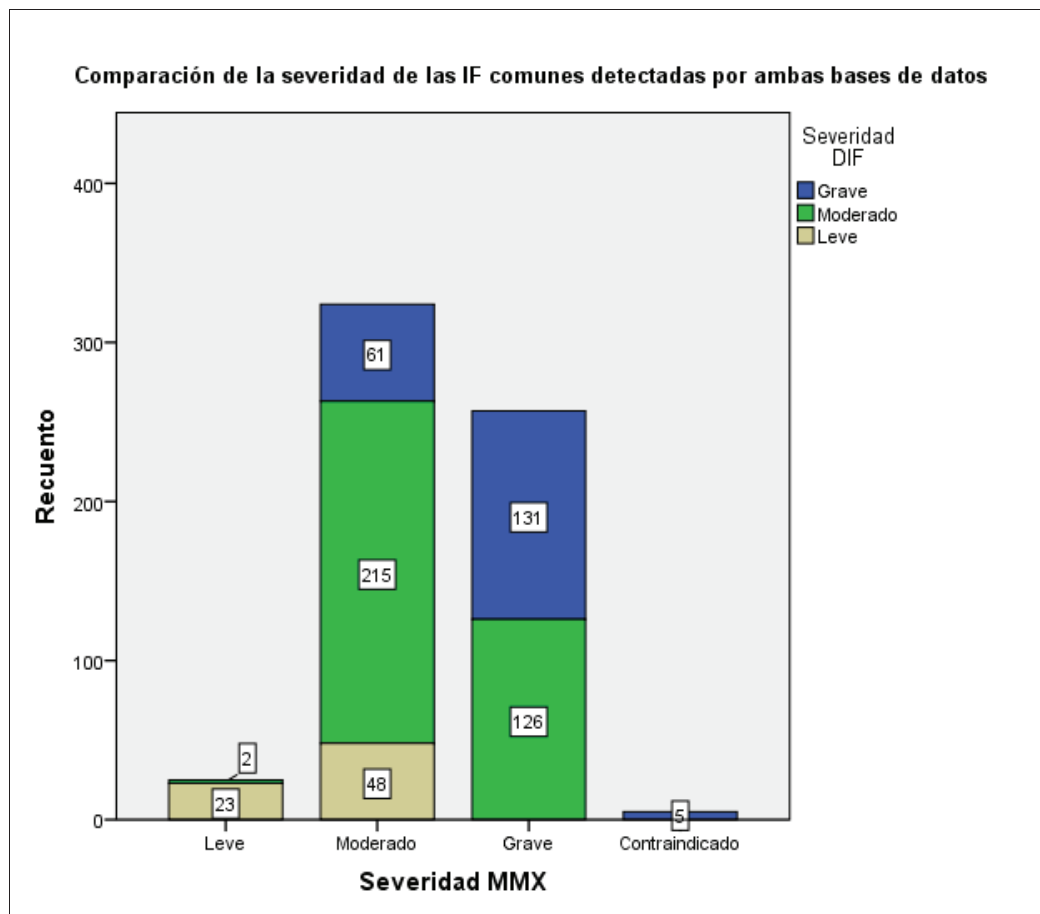
Además, en las Figuras 9, 10 y 11 puede observarse la concordancia en los niveles de severidad otorgados por las 2 bases de datos, desglosados por los tres grupos poblacionales del estudio.



Análisis de fiabilidad: $\kappa = -0,142$, siendo $p < 0,001$.

Figura 9. Grados de severidad otorgados por ambas bases de datos para las IF comunes en pacientes oncológicos adultos.

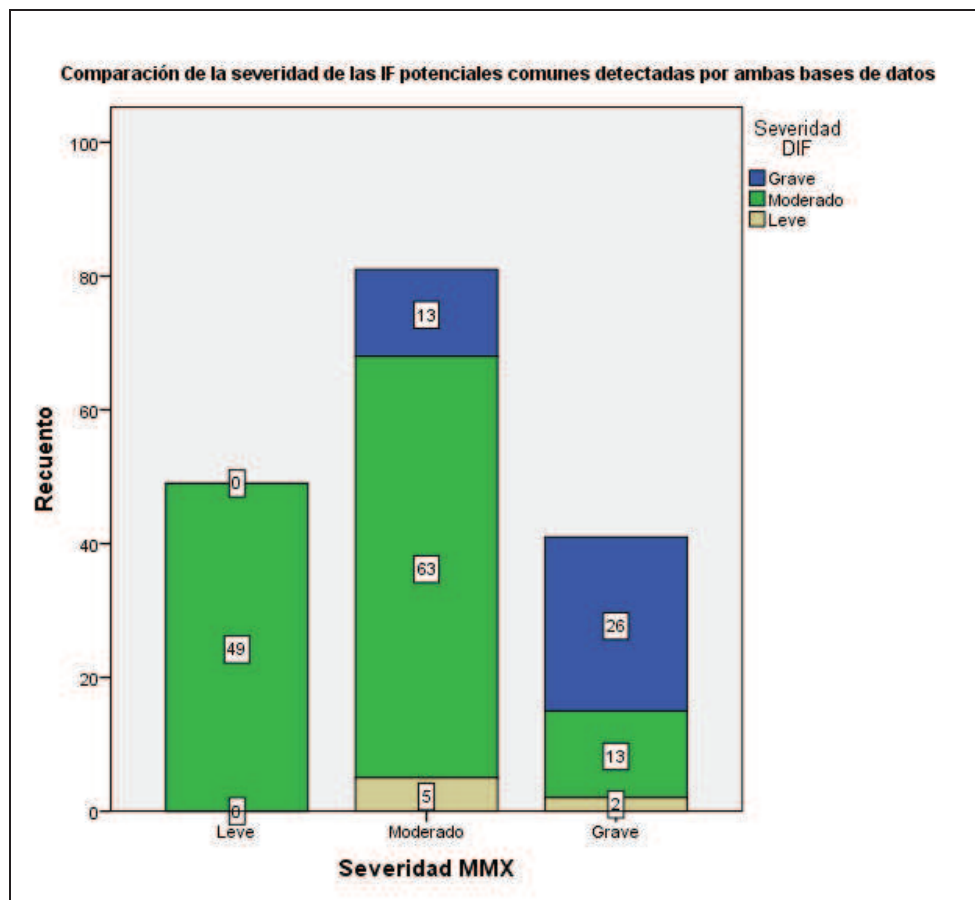
En pacientes oncológicos adultos, el número total de parejas distintas identificadas fue de 298. Se detectaron 316 IF comunes, agrupadas en 84 parejas, encontrando concordancia en el 17,11% (51/298) de las parejas identificadas. Hubo disparidad en el grado de severidad en 33 parejas (n=154).



Análisis de fiabilidad: $\kappa = -0,013$, siendo $p = 0,578$.

Figura 10. Grados de severidad otorgados por ambas bases de datos para las IF comunes en pacientes hematológicos adultos.

En pacientes hematológicos adultos, el número total de parejas distintas identificadas fue de 224. Se detectaron 611 IF comunes, agrupadas en 76 parejas, encontrando concordancia en el 16,96% (38/224) de las parejas identificadas. Hubo disparidad en el grado de severidad en 38 parejas (n=237).



Análisis de fiabilidad: $\kappa = -0,071$, siendo $p = 0,157$.

Figura 11. Grados de severidad otorgados por ambas bases de datos para las IF comunes en pacientes pediátricos onco-hematológicos.

En pacientes pediátricos onco-hematológicos, el número total de parejas distintas identificadas fue de 72. Se detectaron 171 IF comunes, agrupadas en 35 parejas, encontrando concordancia en el 31,94% (23/72) de las parejas identificadas. Hubo disparidad en el grado de severidad en 12 parejas (n=82).

4.5. Notificación de reacciones adversas a medicamentos

Se notificaron 4 reacciones adversas a medicamentos al centro regional de Farmacovigilancia:

4.5.1. *Aplasia medular inducida por trimetoprim-sulfametoxazol*

Mujer de 63 años con múltiples comorbilidades e infecciones urinarias de repetición. Se pautó tratamiento con trimetoprim-sulfametoxazol 160/800 mg vía oral cada 12 horas durante 3 meses. A los pocos días de iniciar el tratamiento, la paciente comienza a padecer náuseas sin vómito asociado, de predominio matutino, no relacionado con las comidas, y acompañado en los días previos al ingreso de astenia progresiva, hiporexia y sequedad mucocutánea, especialmente de la cavidad oral, sin odinofagia. Tras 25 días de tratamiento, ingresa con 1.360 leucocitos/ μL , 520 neutrófilos/ μL , 81.000 plaquetas/ μL , hemoglobina 10 g/dL y hematocrito 30%. Se suspende el antibiótico, mejorando tanto la sintomatología como el hemograma en sus 3 series: 2.600 leucocitos/ μL , 870 neutrófilos/ μL , 169.000 plaquetas/ μL , hemoglobina 11,1 g/dL y hematocrito 33,8%.

4.5.2. *Agranulocitosis secundaria a ibuprofeno*

Varón de 39 años de edad sin antecedentes de interés que acude por cuadro febril cíclico de 6 días de evolución, tratado con paracetamol e ibuprofeno. La fiebre se presenta diariamente de 19:00-02:00 horas, acompañada de sudoración profusa, escalofríos, tiritona, cefalea y artralgias. El hemograma al ingreso es de 3.310 leucocitos/ μL (neutrófilos 0%, linfocitos 77%, monocitos 17%, eosinófilos 3% y basófilos 3%), 137.000 plaquetas/ μL , hemoglobina 13 g/dL y hematocrito 37%. Se inicia tratamiento con filgastrim y antimicrobianos, quedando afebril en 48 horas. Al alta el hemograma está en cifras normales.

4.5.3. *Síndrome coronario agudo tipo angina inestable durante la infusión de 5-fluorouracilo*

Varón de 66 años, sin antecedentes de interés, diagnosticado de adenocarcinoma de colon. Inició primera línea de tratamiento según el esquema XELOX, del que recibió 4 ciclos. En segunda línea llevó un único ciclo del esquema

IFL-14, y en tercera línea se había iniciado tratamiento con el esquema FOLFIRI, del que ya se había administrado un ciclo. En estas dos administraciones de 5-fluorouracilo, el paciente había presentado dolor torácico que toleró. El día de la reacción adversa, acudió a recibir segundo ciclo del esquema FOLFIRI, sufriendo síndrome coronario agudo que requiere ingreso en Cuidados Intensivos durante 3 días.

4.5.4. Fibrilación auricular con respuesta ventricular rápida

Varón de 69 años con hipertensión arterial en tratamiento con IECA, diabetes mellitus tipo 2 insulino dependiente, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia. Diagnóstico de adenocarcinoma de próstata estadio IV en cuarta línea de tratamiento con abiraterona 1.000 mg/día vía oral durante 9,5 meses. Ingresó por fibrilación auricular con respuesta ventricular rápida e insuficiencia cardíaca secundaria, iniciando tratamiento con diuréticos, beta-bloqueantes y HBPM a dosis anticoagulantes con buena evolución clínica.

Este paciente, de por sí, tenía factores de riesgo suficientes para padecer este cuadro clínico. Existe evidencia científica sobre la capacidad de abiraterona de producir este tipo de eventos (De Bono 2011, Ryan 2011, Fizazi 2012). En la entrevista con el paciente nos confirmó que estuvo tomando este medicamento hasta el mismo día del ingreso, momento en el que se suspendió. Por tanto, a este efecto adverso contribuyeron tanto las características basales del paciente como la administración del tratamiento antineoplásico.

V.- DISCUSIÓN

El presente estudio aporta información relevante sobre la epidemiología, factores de riesgo y gravedad potencial de las interacciones farmacológicas, en los pacientes onco-hematológicos. Este es un ámbito en el que existen pocos estudios, con metodologías dispares y que abarcan diversos escenarios clínicos, por lo que las estrategias de reducción de riesgos están poco definidas. El estudio es especialmente relevante en los pacientes pediátricos, ya que aporta los primeros datos publicados en este escenario clínico. Además, se aporta un estudio detallado que pone de manifiesto la existencia de variabilidad importante entre distintas bases de datos de interacciones farmacológicas, lo que dificulta su interpretación y la implementación de medidas de prevención. Por último, se analizan las IF más relevantes y se proponen alternativas o estrategias de reducción de riesgo.

5.1. Población y escenario clínico del estudio

Existen diversos estudios publicados sobre interacciones farmacológicas en pacientes adultos, especialmente oncológicos, tanto en el ámbito hospitalario como ambulatorio (Jansman 2005; Riechelmann 2005; Riechelmann 2007b; Riechelmann 2008; Voll 2010; Kannan 2011; Miranda 2011; Tavakoli-Ardakani 2013; van Leeuwen 2013; Bayraktar-Ekincioglu 2014). Los escenarios clínicos son diversos, no comparables entre sí y reflejan situaciones concretas: pacientes ingresados que no reciben quimioterapia (Riechelmann 2005), o que sí la reciben (Kannan 2011; Tavakoli-Ardakani 2013); pacientes ambulatorios recibiendo quimioterapia estándar (Riechelmann 2007b; Bayraktar-Ekincioglu 2014) o antineoplásicos orales (Voll 2010; van Leeuwen 2013), o que reciben exclusivamente tratamiento paliativo de soporte (Riechelmann 2008). A diferencia de estos estudios, el presente trabajo refleja la situación habitual de los pacientes onco-hematológicos ingresados, al margen del motivo de la hospitalización.

En el ámbito exclusivamente hematológico se han publicado menos estudios (Guastaldi 2011; Hadjibabaie 2013). Hadjibabaie y col, en 2013, publicaron el estudio con un escenario más similar al del presente trabajo, con pacientes hematológicos en general, hospitalizados, recibieran o no tratamiento antineoplásico durante el ingreso. En el ámbito exclusivo del TPH, Guastaldi y col

publicaron en 2011 un estudio que refleja las IF solo en el día -1 del trasplante, por lo que el escenario clínico queda muy limitado.

En pacientes onco-hematológicos pediátricos el primer estudio publicado es el derivado de la presente tesis doctoral (Fernández de Palencia 2014).

Hay dos puntos importantes en esta población:

1. El tipo de enfermedad (oncológica/hematológica y maligna/no maligna), que lleva a diferencias en los esquemas de tratamiento administrados y en la gravedad de los pacientes.
2. La edad, que implica diferencias en la presencia de comorbilidades, y por tanto, del número y tipo de fármacos administrados, y en la situación basal de los pacientes (ECOG: normalmente en niños es más bajo que en adultos).

En cuanto al número de pacientes incluidos, en total 341, es superior a otros estudios publicados en pacientes ingresados (100 pacientes en Riechelmann 2005, 75 pacientes en Kannan 2011 ó 224 pacientes onco-hematológicos -163 de ellos oncológicos- en Tavakoli-Ardakani 2013). Además, en el presente trabajo el número de tratamientos analizados es considerable (1.166), consiguiendo una representación amplia de las poblaciones estudiadas. Desglosado por servicios, oncología de adultos es el grupo mayoritario, con 246 pacientes; los adultos hematológicos incluidos han sido 58, inferior a los 132 analizados en el estudio de Hadjibabaie 2013, pero muy similar a los 70 de Guastaldi 2011 o los 61 de Tavakoli-Ardakani 2013. En pacientes pediátricos, como ya se ha comentado, no se han identificado otros estudios publicados y, dada la menor incidencia y prevalencia de cáncer en esta población, los 37 pacientes incluidos pueden ser una muestra bastante representativa.

Las principales diferencias entre los 3 grupos poblacionales estudiados han sido la existencia de pacientes que no presentaban enfermedad maligna, especialmente en hematología y pediatría (0,8% en oncología, 25,9% en hematología y 21,6% en pediatría); en oncología predominan los tratamientos pertenecientes a pacientes con ECOG ≥ 2 en comparación con hematología (61,9% vs 23,3%); en hematología y pediatría hubo más tratamientos correspondientes a pacientes que recibieron tratamiento antineoplásico (46% oncología, 59%

hematología y 60% pediatría); y la mediana de fármacos por tratamiento en pacientes pediátricos ha sido similar al de los pacientes adultos presentando menor número de comorbilidades.

5.2. Relación entre fármacos prescritos y la presencia de IF

En este estudio, la mayor parte de los fármacos prescritos fueron no antineoplásicos, tanto fármacos de soporte como para el tratamiento de las comorbilidades. En los 3 grupos poblacionales, muchos de los fármacos prescritos con mayor frecuencia son presentaciones utilizadas en el ámbito hospitalario. Aunque la mediana de fármacos por tratamiento fue similar en los 3 grupos (11 en pacientes adultos oncológicos y 13 tanto en pacientes adultos hematológicos como en población pediátrica), el máximo difirió, siendo mayor en los pacientes con enfermedad hematológica, tanto adultos como pediátricos. Esto es debido a la inclusión en ambos grupos de pacientes sometidos a TPH, situación en la cual la mediana de fármacos suele ser mayor.

Por grupos poblacionales, los fármacos prescritos con más frecuencia fueron:

- Pacientes adultos oncológicos: antiulcerosos (especialmente IBP), antieméticos, laxantes, hipoglucemiantes, anticoagulantes, sueroterapia, diuréticos, corticosteroides, antibióticos, analgésicos (principalmente morfina, metamizol y paracetamol), hipnóticos (principalmente haloperidol, usado como antiemético), anticonvulsivantes, benzodiacepinas (principalmente lorazepam y midazolam) y broncodilatadores.
- Pacientes adultos hematológicos: antiulcerosos (IBP), antieméticos, laxantes, hipoglucemiantes, anticoagulantes, sueroterapia, diuréticos, antihipertensivos, agentes tópicos (corticoides y antimicrobianos), corticosteroides, antibióticos, antifúngicos, antivirales, inmunosupresores, analgésicos (principalmente morfina y paracetamol), benzodiacepinas (principalmente lorazepam), antidepresivos, antihistamínicos y alopurinol. Destacar, respecto a Oncología, el mayor uso de antifúngicos, antivirales, inmunosupresores

y alopurinol; el menor uso de metamizol y opiáceos como analgésicos y de haloperidol (muy usado en la población oncológica como terapia antiemética).

- Pacientes pediátricos onco-hematológicos: antiulcerosos (especialmente ranitidina), antieméticos, sueroterapia, soluciones electrolíticas, corticosteroides, antibióticos, antifúngicos, analgésicos (principalmente metamizol y paracetamol) y antihistamínicos. Respecto a los pacientes adultos destaca la mayor utilización de aminoglucósidos (amikacina) junto con piperacilina/tazobactam, anti-H₂ (ranitidina) más que IBP, antieméticos (metoclopramida, ondansetron y dexclorfeniramina) y bicarbonato sódico, y la menor utilización de opiáceos, benzodiacepinas e hipnóticos.

Y los fármacos involucrados en IF potenciales con mayor frecuencia fueron:

- Pacientes adultos oncológicos: benzodiacepinas, opiáceos, antibióticos, corticosteroides, antieméticos (incluido haloperidol y clorpromazina), diuréticos, antiulcerosos, anticonvulsivantes y antihipertensivos.
- Pacientes adultos hematológicos: antifúngicos azólicos, inmunosupresores, antieméticos, diuréticos, analgésicos, antidepresivos (ISRS), antiulcerosos (IBP), benzodiacepinas, estatinas y corticosteroides. Destaca, respecto a oncología, la mayor relevancia de IF con antifúngicos azólicos e inmunosupresores, asociado a su mayor uso, especialmente en el ámbito del TPH y del tratamiento de las leucemias agudas. Tanto Hadjibabaie 2013 como Guastaldi 2011, describen ambos grupos como los fármacos implicados con mayor frecuencia en las IF.
- Pacientes pediátricos onco-hematológicos: antibióticos, antifúngicos azólicos, inmunosupresores, antieméticos, diuréticos, antihipertensivos, antiulcerosos, soluciones electrolíticas y corticosteroides.

Como es lógico, un mayor número de fármacos prescritos se asocia a mayor número de IF potenciales, lo que ha sido corroborado en múltiples estudios (Smith 1966; Nies 2001; Janchawee 2005; Riechelmann (2005, 2007b, 2008); Peral 2007; Ibáñez 2008; Galindo-Ocaña 2010; Kannan 2011; Mino-León 2011; Reimche 2011; Hadjibabaie 2013; Tavakoli-Ardakani 2013; van Leeuwen 2013; Bayraktar-Ekincioglu 2014). En pacientes pediátricos, la mayoría de IF se espera que ocurran entre fármacos de soporte, ya que no presentan o presentan pocas comorbilidades (Zwart-van Rijkom 2009; Haidar 2011). Sin embargo, los pacientes adultos, además del tratamiento contra el cáncer y de los fármacos para combatir la toxicidad y los síndromes relacionados con esta enfermedad y su tratamiento, precisan con frecuencia medicamentos para tratar otras comorbilidades, por lo que es de esperar mayor número de IF.

Estudios en pacientes oncológicos han reportado mayor riesgo de IF potenciales entre fármacos no antineoplásicos que entre fármacos antineoplásicos o entre éstos y el resto de la medicación (en torno al 13% involucrando antineoplásicos, frente al 87% con el resto del tratamiento, en Riechelmann 2007b, Kannan 2011 o Bayraktar-Ekincioglu 2014). También en pacientes hematológicos el 93,51% de las IF detectadas se produjeron entre fármacos no antineoplásicos (Hadjibabaie 2013). Esta tendencia es consistente con nuestros resultados, en los que las IF con antineoplásicos implicados, no superó el 4% en pacientes adultos ni el 9% en los pediátricos. Es previsible que, estudios realizados en población tratada fundamentalmente con antineoplásicos orales dirigidos, describan mayores prevalencias de IF con implicación de estos fármacos; sin embargo, por el momento, no se dispone de estos datos.

Cabe destacar que también se incluyeron en el análisis de IF los fármacos aportados en las nutriciones parenterales, observándose varias interacciones de nivel de gravedad moderado y grave, en las que estuvieron implicadas la insulina regular o la heparina. Este dato no se ha descrito en otros estudios previos.

Por último, comentar que entre las IF detectadas en el presente estudio predomina, en general, el mecanismo farmacocinético (entre el 42,17% y el 60,98% según grupo poblacional y base de datos). Estos datos son similares, por ejemplo, a lo descrito por Riechelmann y col en 2005, que describen un 55% de

implicación de mecanismos farmacocinéticos en pacientes oncológicos ingresados, o a Guastaldi 2011 (52,3%) o Hadjibabaie 2013 (69,73%) en pacientes hematológicos. Kannan 2011 describe la mayor proporción de este mecanismo, un 88%, utilizando la base de datos DIF, en población oncológica ingresada. La excepción aparece en los pacientes oncológicos, utilizando la base de datos Micromedex, en cuyo caso predominan las IF con mecanismo farmacodinámico (solo un 22,59% farmacocinéticas) por la gran cantidad de IF detectadas entre opiáceos y benzodiacepinas.

5.3. Prevalencia y densidad de incidencia de tratamientos con IF potenciales totales y clínicamente relevantes

Tanto la prevalencia como la densidad de incidencia de tratamientos con IF totales y clínicamente relevantes han sido elevadas en este estudio, poniendo de manifiesto la importancia potencial del problema de las IF en la práctica diaria hospitalaria en los Servicios Onco-hematológicos.

La prevalencia de tratamientos con IF totales resulta parecida, para ambas bases de datos, en los pacientes pediátricos (56,67% MMX vs 58% DIF) y en adultos hematológicos (74,45% vs 69,40%); sin embargo, en pacientes adultos oncológicos estas prevalencias son mucho mayores para la base de datos Micromedex que para Drug Interaction Facts (81,69% vs 48,21%). En este grupo poblacional, esta segunda base de datos ha detectado menos de la mitad de las IF registradas por la base de datos Micromedex (1.549 vs 715 IF totales). De las IF más numerosas recogidas en Micromedex y que no aparecen en Drug Interaction Facts destacan la interacción entre morfina y benzodiacepinas o gabapentina u otros opioides, o la combinación haloperidol-metoclopramida utilizada en la antiemesis (ver apartado 5.5.1).

La prevalencia de tratamientos con IF clínicamente relevantes es similar para ambas bases de datos en la población pediátrica, aunque ligeramente superior al realizar el análisis con DIF (44,67% MMX vs 51,33% DIF). Esto contrasta con las poblaciones adultas, especialmente la oncológica, para la cual la prevalencia es

mucho mayor usando la base de datos MMX (80,97% MMX vs 32,62% DIF), resaltando así las enormes diferencias poblacionales.

Estas diferencias ponen de manifiesto la complejidad en la valoración y la comparación de resultados entre distintos estudios realizados en poblaciones distintas y, especialmente, con bases de datos distintas. La comparación se complica también por las distintas metodologías utilizadas en los estudios; así, en el presente trabajo, se ha valorado la prevalencia de IF referida a los tratamientos analizados. De forma similar a la metodología descrita por Smithburger y col (2010 y 2012), en población de cuidados intensivos, se analizaron los tratamientos de un mismo paciente, en días distintos del estudio, como nuevos registros, ya que, de hecho, la medicación suele variar a lo largo del ingreso. Aunque Smithburger y col analizaron días consecutivos de tratamiento, al diseñar el presente estudio se decidió ampliar los intervalos a dos días a la semana, no consecutivos, con el objetivo de introducir mayor variabilidad en los pacientes y los tratamientos analizados. Sin embargo, la mayoría de estudios publicados en población onco-hematológica analizan de forma global el tratamiento y aportan este dato referido a pacientes evaluados (Riechelmann 2005; Riechelmann 2007b; Riechelmann 2008; Tavakoli-Ardakani 2013; van Leeuwen 2013; Bayraktar-Ekincioglu 2014).

La prevalencia de IF potenciales en pacientes oncológicos (ambulatorios y hospitalizados) varió entre el 12-63%, según la revisión de (Riechelmann 2009). Las prevalencias en los principales estudios varían, entre el 27-46% para pacientes ambulatorios (Riechelmann 2007b y 2008; van Leeuwen 2013; Bayraktar-Ekincioglu 2014) y entre el 31-63% en pacientes ingresados (Riechelmann 2005; Tavakoli-Ardakani 2013).

Como ya se ha comentado, la base de datos utilizada también condiciona la prevalencia de las IF, ya que no existe consenso o uniformidad en su definición y clasificación. Los estudios publicados por Riechelmann (2005, 2007b, 2008), van Leeuwen 2013 y Tavakoli-Ardakani 2013 utilizan la base de datos DIF, por lo que serían más comparables en este sentido. La prevalencia del 48,21% de IF totales, encontrada al aplicar los criterios de esta base de datos, son intermedios entre el 31,3% descrito por Tavakoli-Ardakani 2013 y el 63% que describe Riechelmann 2005. Cabe señalar, que en este grupo poblacional, la mediana de fármacos

prescritos por tratamiento (11) fue mayor a la de otros estudios: 8 en Riechelmann 2005 y Tavakoli-Ardakani 2013, 6 en Riechelmann 2008, y 5 en Riechelmann 2007b y van Leeuwen 2013.

En población adulta hematológica, Hadjibabaie y col. 2013 describen una prevalencia del 63%, utilizando la base de datos Lexi-Interact, y Guastaldi y col. 2011, del 60%, usando Micromedex. Cabe destacar que ambos autores excluyen las IF leves. Con las 2 bases de datos utilizadas en el presente estudio y haciendo este dato comparable con el resultado de prevalencia de tratamientos con IF clínicamente relevantes (74,13% para Micromedex, 56,78% para Drug Interaction Facts) en el grupo de pacientes adultos hematológicos, se observa que nos movemos en un rango similar.

Al igual que en pacientes adultos oncológicos, la mediana de fármacos prescritos por tratamiento (13) fue mayor a la de estos estudios: 8 en Guastaldi 2011 y en Tavakoli-Ardakani 2013.

Según estos datos, en principio, los pacientes hematológicos y el escenario clínico del acondicionamiento para trasplante hematopoyético se perfilan como los más complejos en cuanto al riesgo de aparición de IF. Esta tendencia coincide con la observada en nuestro estudio, cuando la base utilizada es DIF; sin embargo, los pacientes oncológicos adultos presentan un riesgo mayor cuando se emplea Micromedex para el análisis.

En cuanto a la densidad de incidencia, se observa que es mayor para la base de datos Micromedex que para la base de datos Drug Interaction Facts en los 2 grupos poblacionales de adultos por el mayor número de IF detectadas, tanto para IF totales como clínicamente relevantes (Oncología: IF totales/100 tratamientos-día: 222,77 vs 102,08 para MMX y DIF respectivamente; IF clínicamente relevantes/100 tratamientos-día: 218,63 vs 61,72 para MMX y DIF respectivamente) (Hematología: IF totales/100 tratamientos-día: 437,28 vs 331,95 para MMX y DIF respectivamente; IF clínicamente relevantes/100 tratamientos-día: 428,51 vs 240,53 para MMX y DIF respectivamente), mientras que resultan similares para el grupo poblacional pediátrico (IF totales/100 tratamientos-día: 155,70 vs 153,82 para MMX y DIF respectivamente; IF clínicamente

relevantes/100 tratamientos-día: 121,04 vs 118,12 para MMX y DIF respectivamente), ya que el número de IF detectadas por ambas bases de datos ha sido muy parecido. Además, entre los dos grupos de pacientes adultos, la densidad de incidencia fue entre el doble y el cuádruple en pacientes hematológicos con respecto a los oncológicos, lo que se puede explicar por el mayor número de fármacos prescritos y, por el mayor número de IF detectadas por la utilización de esquemas de acondicionamiento para el TPH, más complejos que los tratamientos habituales y con fármacos de mayor riesgo (antifúngicos azólicos e inmunosupresores principalmente).

En un estudio epidemiológico retrospectivo a 6 años realizado en un hospital terciario de Canadá (todo tipo de patologías), se encontró una prevalencia de IF del 19,3% de las hospitalizaciones (27.057/140.349), y una densidad de incidencia de IF del 18,8%. En él se considera como numerador el número total de días durante los cuales ocurrió al menos una IF potencial y como denominador, la duración total de la hospitalización en días. Así se consigue relacionar la duración de la hospitalización y el número de fármacos administrados, y por consiguiente, la probabilidad de aparición de IF potenciales. Se mide la proporción de la estancia hospitalaria en la que el paciente ha estado expuesto al menos a una IF potencial. Por ello, los autores de este estudio consideran la densidad de incidencia mejor medida que la prevalencia, aunque ésta es ampliamente utilizada. Además, determinaron que la densidad de incidencia aumentaba con el número de fármacos prescritos, a su vez relacionado con mayor edad y número de comorbilidades (Reimche 2011).

Para el diseño particular del presente estudio, se calculó la densidad de incidencia por día en relación al número de IF por 100 tratamientos. Así, los pacientes adultos hematológicos son los que mayor densidad de incidencia presentaron, lo que se relaciona con mayor número de fármacos por tratamiento. Con una forma análoga de cálculo, dos trabajos realizados en unidades de cuidados intensivos, cardíaca y médica, determinaron unas densidades de incidencia de 287,5 y 190,4 IF potenciales/100 tratamientos-día, respectivamente (Smithburger 2010 y 2012). Estos datos son superiores a los encontrados en el presente estudio

para la población pediátrica, similares a los de adultos oncológicos y bastante inferiores a los datos obtenidos en adultos hematológicos.

Considerando el grupo de población onco-hematológico infantil, no existen datos epidemiológicos concretos en la literatura. Algún estudio incluye pacientes pediátricos en sus resultados con los adultos (Hadjibabaie 2013). En los servicios de Neumología, Nefrología y Gastroenterología de un hospital pediátrico se realizó un estudio retrospectivo a 5 años de los tratamientos de 148 pacientes para determinar la tasa y el perfil de las IF. Se obtuvo una prevalencia de IF del 22,97%, bastante inferior a la del presente estudio, siendo el 55,88% de severidad moderada (Qorraaj-Bytyqi 2012). Existen algunos trabajos sobre reacciones adversas a medicamentos que incluyen las IF como causa de ellas. En una unidad de cuidados intensivos pediátricos, el 50% de los niños que presentó una RAM tuvo una interacción farmacodinámica (Telechea 2012). Otro estudio, en el que se analiza el perfil de IF en niños hospitalizados excluyendo las unidades de urgencias, cuidados intensivos y oncología, ha descrito una media de 1,9 IF por tratamiento, una frecuencia de IF del 61,3% y entre todas las IF detectadas, el 17% fueron graves (Martinbiancho 2007).

5.4. Factores de riesgo relacionados con la presencia de IF y su número

5.4.1. En función de la base de datos

En este estudio se han encontrado diferencias en los factores de riesgo relacionados con la presencia de IF y su número, entre las dos bases de datos, en el análisis multivariante.

5.4.1.1. Base de datos Micromedex

El único factor de riesgo que el análisis multivariante identifica de forma común tanto para la presencia de IF como para su número, y tanto totales como clínicamente relevantes, en los 3 grupos poblacionales estudiados, es el número de fármacos no antineoplásicos administrados. Como en otros estudios, por ejemplo, Riechelmann 2007b, al ser el grupo de fármacos más numeroso, ya que incluye

tanto fármacos de soporte como del tratamiento de las comorbilidades, es en el que se producen más interacciones potenciales.

El número total de fármacos se correlacionó con el número de IF totales y clínicamente relevantes en el grupo de pacientes adultos hematológicos y sólo con el número de IF totales en el grupo de pacientes pediátricos. La mayoría de estudios que analizan factores de riesgo relacionados con la aparición de IF identifican este factor (Riechelmann 2007b y 2008; Kannan 2011; Hadjibabaie 2013; van Leeuwen 2013), independientemente de la base de datos utilizada.

El número de fármacos antineoplásicos administrados no se asoció con el riesgo de IF. Esto puede explicarse por el contexto del estudio, ya que se trata de pacientes ingresados a los que se administró quimioterapia mayoritariamente convencional, que presenta pocas IF. Un estudio en población ambulatoria y en tratamiento con antineoplásicos orales dirigidos contra dianas habría arrojado, probablemente, resultados muy distintos, ya que estos fármacos presentan numerosas interacciones (Carcelero 2013). De hecho, diversos estudios en población ambulatoria, aunque no lo han identificado como factor de riesgo, sí que han descrito mayor proporción de IF con implicación de antineoplásicos (13% en Riechelmann 2007b, 28% en Bayraktar-Ekincioglu 2014); en el estudio de van Leeuwen 2013, un 46% de los antineoplásicos orales dispensados presentaban alguna IF. En este sentido, hay pocos estudios que incluyan a pacientes hospitalizados que reciban tratamiento antineoplásico (Kannan 2011; Guastaldi 2011; Hadjibabaie 2013; Tavakoli-Ardakani 2013) y ninguno de ellos estudia la implicación de este factor de riesgo.

Otro factor de riesgo importante en los pacientes adultos fue el número de comorbilidades presentes, que se relacionó significativamente con la presencia de interacciones en los pacientes hematológicos y con el número de IF en los oncológicos (tanto totales como clínicamente relevantes). En pediatría este factor no influyó; de hecho en esta población la presencia de comorbilidades fue minoritaria. Estos hallazgos están en consonancia con lo descrito por Riechelmann 2008, que relacionó el riesgo de aparición de IF con la presencia de comorbilidades; también Reimche 2011, en una población de 140.349 pacientes hospitalizados, no específicamente oncológicos, identifican las comorbilidades

como factor de riesgo. Riechelmann 2007b compara el riesgo de IF entre los fármacos utilizados para tratar comorbilidades y los fármacos de soporte, describiendo mayor riesgo para el primer grupo.

En los pacientes adultos oncológicos, un ECOG superior o igual a 2 se asoció a la presencia de interacciones clínicamente relevantes. Esto puede deberse a que estos pacientes, en general, presentan una situación más avanzada, incluso terminal, muchos de ellos en tratamiento con opiáceos asociados a distintos psicofármacos, como benzodiazepinas. La base de datos Micromedex clasifica las IF de estas asociaciones como de severidad grave, debido al aumento del riesgo de depresión respiratoria.

Los niveles elevados de fosfatasa alcalina pueden deberse a múltiples causas, muchas de ellas asociadas a enfermedad avanzada, como la presencia de metástasis óseas, colestasis o infiltración hepática. Esto probablemente vaya asociado a mayor complejidad en el tratamiento de estos pacientes, lo que podría explicar su correlación significativa con el número de IF detectadas, totales y clínicamente relevantes, en los pacientes adultos tanto oncológicos como hematológicos.

Una asociación de más difícil explicación la constituye el aumento de GOT con mayor riesgo de IF en Oncología. En el artículo de Riechelmann 2007b, el 28% de pacientes presentaba disfunción hepática pero en el análisis multivariante no se asoció a mayor riesgo de IF. En el estudio de Hadjibabaie 2013, en pacientes hematológicos, y en el de van Leeuwen 2013, con antineoplásicos orales, las alteraciones de los parámetros de laboratorio tampoco se relacionaron con el desarrollo de IF.

En otros estudios con pacientes ambulatorios oncológicos (Riechelmann 2008; Bayraktar-Ekincioglu 2014) y en población general ingresada (Reimche 2011), se ha relacionado una mayor edad con el desarrollo de IF. Este factor no fue significativo en el presente estudio, de forma similar a los hallazgos de Riechelmann (2005 y 2007b), Hadjibabaie 2013 o van Leeuwen 2013.

Tampoco se realizó análisis por distintos tipos tumorales, a diferencia de Riechelmann 2007b y 2008, que describe mayor riesgo en caso de tumor cerebral,

o van Leeuwen 2013 que asocia los tumores genitourinarios con este riesgo incrementado.

En la población pediátrica, la base de datos Micromedex, identificó factores de riesgo singulares, como el sexo varón, que se asoció con mayor riesgo para la presencia de IF, tanto totales como clínicamente relevantes; también cabe destacar que los niños con patologías hematológicas presentaron mayor riesgo de interacciones relevantes que los oncológicos y el ingreso agudo se relacionó con la presencia de IF totales. Estos factores, distintos a la población adulta, se discuten en el apartado 5.4.2.3.

5.4.1.2. Base de datos Drug Interaction Facts

En esta base de datos los factores de riesgo identificados son mucho más numerosos y heterogéneos que en la base MMX.

Aparecen principalmente el número de fármacos no antineoplásicos y el número total de fármacos administrados, pero no en todos los subgrupos. Como ya se ha comentado, también en la base MMX destacan estos factores y son múltiples los estudios que han relacionado el nº de fármacos con el riesgo de interacciones, tanto en población onco-hematológica (Riechelmann 2007b y 2008; Kannan 2011; Hadjibabaie 2013; van Leeuwen 2013), como general (Reimche 2011).

A diferencia de MMX, el número de antineoplásicos administrados sí aparece como factor de riesgo para las interacciones totales en los pacientes oncológicos adultos. Esto puede deberse a que la base de datos DIF ha detectado más IF con los antineoplásicos prescritos a estos pacientes que la base de datos MMX, a pesar de que el número total de IF detectadas es menor (30/715 vs 22/1.549 IF). Los antineoplásicos implicados en estas interacciones son utilizados básicamente en indicaciones oncológicas más que hematológicas, lo que explicaría que este factor de riesgo no sea significativo en pacientes hematológicos. En concreto, la IF con mayor peso proporcional es la de cisplatino con ondansetron, que no identifica MMX y que no se describió en ningún paciente hematológico.

El número de comorbilidades se relacionó con la presencia y el número de IF tanto totales como clínicamente relevantes, solo en el subgrupo de pacientes adultos oncológicos. El estudio de Riechelmann 2008, que también relacionó el riesgo de aparición de IF con la presencia de comorbilidades, se realizó en población oncológica y utilizando la base DIF.

El ECOG ≥ 2 se relacionó con mayor riesgo de aparición IF totales en el grupo oncológico, pero no con las de mayor gravedad potencial. La fosfatasa alcalina tampoco se correlacionó con mayor riesgo de aparición de IF en esta base de datos. Una explicación de estas diferencias con respecto a la base de datos Micromedex puede ser que Drug Interaction Facts no contempla las interacciones de morfina con benzodiazepinas, ni otros fármacos psicoactivos de uso habitual en pacientes con enfermedad avanzada, lo que incrementa considerablemente la detección de IF clínicamente significativas en esta población, cuando se analiza con MMX.

En el subgrupo de pacientes adultos hematológicos, sin embargo, el riesgo de IF totales fue mayor en los pacientes con ECOG < 2 , a diferencia de los pacientes oncológicos. Esto se debe a la inclusión de pacientes que reciben acondicionamiento para TPH, que presentan mejor *performance estatus* y mayor probabilidad de que aparezcan interacciones. La ausencia de enfermedad maligna también fue un factor de riesgo en estos pacientes, si bien este factor se asoció una vez más al mayor riesgo observado en los pacientes con TPH, ya que tres pacientes con enfermedad no maligna (aplasia medular, síndrome de Sézary y síndrome POEMS) fueron sometidos a TPH durante el periodo de estudio (29 tratamientos). Ambos factores difieren de los resultados obtenidos con MMX.

Otro factor de riesgo que difiere, respecto a MMX, es la no administración de tratamiento antineoplásico durante el ingreso, que se relacionó con la presencia de interacciones, tanto totales como clínicamente relevantes, en los pacientes oncológicos. Este factor nos orienta, una vez más, a que los ingresos debidos a toxicidad, comorbilidades y enfermedad terminal son más proclives a la aparición de IF en esta población; no así en hematología donde los ingresos para tratamiento de leucemias agudas y TPH originan un perfil distinto de riesgo.

A diferencia de MMX, aplicando la base de datos DIF, se encontró relación entre mayor edad y presencia de IF clínicamente relevantes, en el grupo hematológico. Esta asociación sí ha sido descrita en otras poblaciones usando distintas bases de datos (Riechelmann 2008 en pacientes ambulatorios oncológicos, con DIF; Bayraktar-Ekincioglu 2014 con RxMediaPharma 2013; Reimche 2011 en población general ingresada, usando First Databank). Sin embargo, otros estudios no obtuvieron esta relación (Riechelmann 2005 y 2007b con DIF; Hadjibabaie 2013 con Lexi-Interact; van Leeuwen 2013 con DIF). Probablemente la población incluida en los distintos estudios explique estas diferencias, por una mayor proporción de otros factores de riesgo asociados a grupos determinados de edad (por ejemplo, pacientes con comorbilidades y mayor número de fármacos, entre los de mayor edad). En cualquier caso, aparentemente, la edad en sí no ha mostrado una tendencia sólida como factor de riesgo.

En la población pediátrica, cabe destacar que el sexo varón y el ingreso por causa aguda también aparecen como factores de riesgo para la presencia de IF totales y clínicamente relevantes, al igual que en MMX, probablemente por los mismos motivos (ver apartado 5.4.2.3.). Además, para la presencia de IF totales aparece como factor de riesgo una menor edad, aunque en el límite de la significación estadística.

5.4.2. En función del Servicio

5.4.2.1. Oncología

En los pacientes adultos oncológicos destaca, como factor de riesgo, el número de comorbilidades del paciente. Este factor es común a las dos bases de datos utilizadas y se asoció con mayor riesgo de interacciones potenciales, tanto totales como clínicamente relevantes. A mayor número de fármacos no antineoplásicos y mayor número total de fármacos también se incrementa el riesgo, con pequeñas variaciones según la base de datos aplicada.

Estos factores son comunes a otros estudios. Así, Riechelmann 2008 relacionó el riesgo de aparición de IF con la presencia de comorbilidades, en población oncológica en tratamiento exclusivamente paliativo; Reimche 2011, en una población hospitalizada no específicamente oncológica, identifica las comorbilidades como factor de riesgo. Sin embargo, Ibáñez 2008, en pacientes hospitalizados en un Servicio de Medicina Interna, no encontraron relación entre el nº de interacciones y el de comorbilidades, probablemente por incluir una población básicamente pluripatológica.

El nº de fármacos no antineoplásicos es un factor que no ha sido reflejado en otros estudios publicados, pero que, en general, guardará correlación con el número total de fármacos, en el escenario clínico seleccionado. El número total de fármacos prescritos es, probablemente, el factor de riesgo más universalmente asociado con el riesgo de IF, independientemente de la base de datos utilizada, tanto en estudios en pacientes onco-hematológicos (Riechelmann 2007b y 2008; Kannan 2011; Hadjibabaie 2013; Leeuwen 2013), como en otros ámbitos clínicos: Reimche 2011 ó Mino-León 2011, en pacientes ingresados en general; Ibáñez 2008, en pacientes ingresados a cargo de Medicina Interna; Janchawee 2005, en pacientes ambulatorios, etc.

En este grupo ha destacado, además, la relación entre ECOG elevado y mayor riesgo de IF totales, mediante DIF, y clínicamente relevantes, mediante MMX. Este factor podría justificarse por el hecho de ser una población con enfermedad más avanzada, incluso terminal, que origina muchos ingresos con tratamiento paliativo utilizando mórnicos asociados a otros psicofármacos. El opiáceo más prescrito en el Servicio de Oncología es la morfina y como benzodiazepinas, lorazepam, midazolam y diazepam. La base de datos Micromedex identifica y clasifica las IF de estas asociaciones como de severidad grave, debido al aumento del riesgo de depresión respiratoria. La base de datos Drug Interaction Facts no recoge la pareja morfina-benzodiazepina y sí las de buprenorfina y metadona con benzodiazepinas, considerándolas potencialmente graves; sin embargo, su uso es mucho menos frecuente.

El mayor riesgo asociado a tratamientos en ingresos que no recibían tratamiento antineoplásico, mediante DIF, también abunda en la idea de que los

tratamientos exclusivamente de soporte y aquellos destinados a controlar la toxicidad o las comorbilidades presentan mayor riesgo de interacciones que los tratamientos activos con quimioterapia.

5.4.2.2. Hematología

Los pacientes adultos, atendidos por el Servicio de Hematología, han presentado una serie de factores de riesgo comunes a los pacientes oncológicos y a otros estudios ya mencionados: número total de fármacos administrados, número de fármacos no antineoplásicos (común a ambas bases de datos) y el número de comorbilidades (para la base MMX).

Otro factor de riesgo, común a Oncología, es el valor aumentado de fosfatasa alcalina que se ha relacionado con mayor número de IF, totales y clínicamente relevantes, en la base MMX. Tal y como se ha comentado previamente, los niveles elevados de fosfatasa alcalina pueden deberse a múltiples causas, muchas de ellas asociadas a enfermedad avanzada, como la presencia de metástasis óseas, colestasis o infiltración hepática que probablemente vaya asociado a mayor número de fármacos y mayor complejidad en el tratamiento de estos pacientes.

Al contrario de los pacientes oncológicos, en el grupo de pacientes hematológicos, el ECOG inferior a 2 se asoció a mayor riesgo de interacciones totales en la base DIF. La población hematológica ha sido una población con mejor *performance estatus* que la oncológica (23% vs 62% ECOG ≥ 2), con menor prevalencia de ingresos de pacientes terminales y mayor proporción de pacientes que reciben quimioterapia durante el ingreso (59% de tratamientos vs 46%). Se incluyeron pacientes que reciben acondicionamiento para TPH, que presentan mejor *performance estatus* y mayor probabilidad de que aparezcan interacciones, debido a la complejidad de los tratamientos, incluyendo fármacos con alto riesgo de interacciones, como inmunosupresores, antifúngicos y antimicrobianos. También los pacientes con leucemias agudas reciben tratamientos complejos que precisan mucho soporte, además de la quimioterapia.

En los pacientes hematológicos con enfermedad de base no maligna se observó mayor riesgo de IF. Esta asociación, no obstante, se debe a la inclusión de 3 pacientes sometidos a TPH para indicaciones no malignas (ver apartado 5.4.1.2.).

Otros dos factores que difieren del grupo oncológico son la mayor edad y valor de bilirrubina en relación a mayor riesgo de interacciones clínicamente relevantes, por DIF. El factor edad, como se ha comentado previamente, ha originado resultados variables entre los distintos estudios publicados, sin llegar a establecerse, en conjunto, una asociación sólida.

5.4.2.3. Onco-hematología pediátrica.

En la población pediátrica se han identificado como factores de riesgo comunes a los adultos, el número total de fármacos administrados y el número de fármacos no antineoplásicos. A diferencia de la población adulta, las comorbilidades no se asociaron significativamente al riesgo; si bien cabe destacar que en esta población la presencia de comorbilidades fue minoritaria. Tampoco el ECOG se asoció significativamente al riesgo de IF, si bien sólo en un 12,7% se situó en valores ≥ 1 .

Se han identificado factores de riesgo singulares, como el sexo varón, que se asoció con mayor riesgo para la presencia de IF, tanto totales como clínicamente relevantes, en ambas bases de datos; esta asociación puede explicarse porque, durante el periodo de estudio, por azar, solo 1 paciente varón, del que se incluyeron 8 tratamientos, estaba recibiendo acondicionamiento para TPH y éste es el escenario clínico donde el riesgo de aparición de IF potenciales es mayor.

También cabe destacar que los niños con patologías hematológicas presentaron mayor riesgo de interacciones relevantes que los oncológicos, al aplicar MMX; esto se relaciona con mayor proporción de tratamientos en pacientes con leucemia aguda y acondicionamiento de TPH y menor utilización de morfínicos asociados a benzodiazepinas. En la población adulta, la base de datos MMX describe mayor prevalencia de IF en Oncología que en Hematología, precisamente por el uso de esta asociación en pacientes terminales que constituyen un

porcentaje significativo de los ingresos del Servicio. En pediatría, sólo 1 paciente estuvo en situación terminal durante el periodo de estudio.

Además, el ingreso por causa aguda se relacionó con la presencia de IF. Este punto se puede explicar porque se incluyeron en este grupo los ingresos causados por diagnóstico de leucemia aguda (29/73 ingresos agudos), además de los causados por toxicidad al tratamiento antineoplásico (fiebre neutropénica, mucositis, enfermedad de injerto contra huésped,...).

No hay estudios publicados que describan factores de riesgo en población pediátrica.

5.4.3. Probabilidad de presentar una interacción farmacológica y curvas COR (Característica Operativa del Receptor)

Para las variables dependientes *Presencia de IF* y, tras realizar el análisis multivariante por regresión logística, se obtuvieron las ecuaciones que nos permiten pronosticar la probabilidad que tiene un paciente de presentar el evento o IF, junto con las curvas COR.

La curva COR es una representación gráfica de la sensibilidad (también susceptibilidad o razón de verdaderos positivos) frente a $(1 - \text{especificidad})$ (también llamada razón de falsos positivos) para un sistema clasificador binario según se varía el umbral de discriminación, que es el valor a partir del cual decidimos que un caso es positivo. El AUC puede poseer un valor comprendido entre 0,5 y 1, donde 1 representa un valor diagnóstico perfecto y 0,5 es una prueba sin capacidad discriminatoria diagnóstica. Por tanto, cuanto más próximo a la unidad sea este valor, mayor es la probabilidad de que el evento estudiado ocurra.

A la vista de los resultados obtenidos en las 4 variables dependientes categóricas (apartados 4.1.5. a, 4.2.5. c y 4.3.5. e), las predicciones obtenidas en teoría serán bastante próximas a lo que ocurriera. Las fórmulas confirman un buen ajuste de los factores de riesgo identificados en el análisis estadístico.

5.4.4. Ecuaciones obtenidas por regresión lineal

Para las variables dependientes *Número de IF* y, tras realizar el análisis multivariante por regresión lineal, se obtuvieron las ecuaciones que determinan el nº de IF que presentará un sujeto en base a las variables independientes numéricas.

El coeficiente de correlación obtenido (r^2) mide la bondad del ajuste realizado y permite decidir si el ajuste lineal es suficiente o se deben buscar modelos alternativos. Su valor está comprendido entre -1 y 1. Si toma valores cercanos a -1, la correlación es fuerte e inversa, y será tanto más fuerte cuanto más se aproxime a -1. Si toma valores cercanos a 1, la correlación es fuerte y directa, y será tanto más fuerte cuanto más se aproxime a 1. Si toma valores cercanos a 0, la correlación es débil. Si es igual a 1 ó -1, los puntos de la nube están sobre la recta creciente o decreciente. Entre ambas variables habría dependencia funcional.

Por tanto, para las 4 variables dependientes numéricas (apartados 4.1.5. b, 4.2.5. d y 4.3.5. f), el coeficiente de correlación ha sido positivo, con lo que la correlación es directa, pero próximo a cero, con lo que la correlación es débil.

Así, el mayor número de fármacos prescritos es mejor predictor de la presencia de al menos una IF que del número de IF que puedan aparecer.

5.5. Comparación global entre las bases de datos Micromedex y Drug Interaction Facts

Existe un gran número de bases de datos de interacciones farmacológicas, lo que pone de manifiesto que, además de ser un tema de interés en farmacoterapia, no hay un estándar internacional definido (Rodríguez-Terol 2008). Cada base de datos ofrece una sensibilidad y especificidad diferentes, y no existe consenso entre los niveles de severidad y evidencia otorgados por cada una de ellas, de forma que se facilite la evaluación de la relevancia clínica.

En el presente estudio se han encontrado múltiples diferencias entre las dos bases de datos utilizadas, tanto en términos de IF descritas sólo en una de las bases, como en la asignación de gravedad y nivel de evidencia, en aquellas que fueron comunes a ambas fuentes. A continuación se describen aquellas discrepancias más relevantes, por su frecuencia y gravedad potencial.

5.5.1. IF que aparecen en Micromedex y no en Drug Interaction Facts

En la base de datos MMX, resulta llamativo que se detecten un número mucho mayor de IF que en la base DIF y con niveles de gravedad asignados, en general, también mayores. En concreto, se han encontrado 14 parejas que MMX considera que estarían contraindicadas, en función del resultado potencial de la interacción y que, sin embargo, DIF no incluye en su base de datos, con ningún nivel de gravedad.

Entre estas IF cabe destacar la asociación de metoclopramida con antidepresivos (amitriptilina, mirtazapina, duloxetine, escitalopram,...) y antipsicóticos (haloperidol, clorpromazina, quetiapina, risperidona,...) de distintos grupos terapéuticos, algunos de ellos usados como antieméticos. El efecto de la IF, por el que se considera contraindicado su uso, es en todos los casos el incremento del riesgo de efectos extrapiramidales o síndrome neuroléptico maligno.

También resulta llamativa la contraindicación del uso de ondansetron asociado a fluconazol o posaconazol y de fluconazol con salmeterol; en este caso estaría aumentado el riesgo de prolongación del intervalo QT.

Entre las IF con nivel de severidad grave, que sólo incluye MMX, es particularmente relevante la asociación de mórficos (morfina, fentanilo, meperidina, codeína) con benzodiazepinas (midazolam, lorazepam, bromazepam, clonazepam, etc.) o de mórficos entre sí. En ambos casos, el riesgo de depresión respiratoria estaría aumentado, por interacción farmacodinámica, y el nivel de evidencia que lo soporta es bueno, según esta base de datos.

Un efecto de la IF que aparece con mucha frecuencia en esta base de datos, con nivel de severidad grave, es la prolongación del intervalo QT. Este efecto se

describe para asociaciones de múltiples fármacos, destacando amiodarona, amitriptilina, ciprofloxacino, levofloxacino, fluconazol, haloperidol y ondansetron.

5.5.2. IF que aparecen en Drug Interaction Facts y no en Micromedex

La base DIF detecta menos interacciones y les asigna, en general, un nivel de gravedad menor que MMX. Entre las IF que se describieron en exclusiva por esta base de datos cabe destacar que sólo 6 parejas de fármacos entraron en la designación de severidad *grave*, y ocasionaron 21 IF en total. Entre ellas aparece la asociación buprenorfina con lorazepam, con aumento del riesgo de depresión respiratoria; digoxina y ramiprilo, por riesgo de arritmias o ciclosporina y foscarnet, por riesgo de fracaso renal.

No aparece en esta base de datos ninguna IF, que origine un aumento del intervalo QT, que no estuviera descrita en MMX.

Entre las interacciones potenciales de nivel de severidad moderada destaca, por su frecuencia de aparición, la combinación entre los antifúngicos azólicos, especialmente fluconazol y voriconazol, con distintos corticosteroides, como dexametasona, metilprednisolona o budesonida. El efecto de la interacción es un incremento en la actividad y toxicidad del corticoide, si bien el nivel de evidencia es sólo *esperado*. En el caso particular de la prednisona, la base de datos Micromedex también incluye la interacción con fluconazol, pero no con voriconazol.

En cuanto a IF en las que estuviera implicado algún fármaco antineoplásico, DIF describe, proporcionalmente, más interacciones que MMX. La más frecuente, en términos absolutos y también entre las descritas solo por DIF, es la interacción cisplatino-ondansetron, a la que asigna un nivel de severidad *moderado* y una evidencia *posible*. El efecto esperado es una reducción en los niveles plasmáticos de cisplatino.

5.5.3 IF detectadas por ambas bases de datos

Entre las IF detectadas por ambas bases de datos, hubo discordancia en el grado de severidad en el 39,86% de las parejas comunes (n=57).

Resulta importante la interacción de la metoclopramida con los ISRS, como fluoxetina o paroxetina, o con venlafaxina, aumentando el riesgo de aparición de efectos extrapiramidales o síndrome neuroléptico maligno. Está clasificada como *contraindicada* por Micromedex y como *grave* por Drug Interaction Facts.

Otras importantes, por la gravedad y frecuencia de aparición, son: la combinación de HBPM con ISRS o AINEs aumentando el riesgo de sangrado, estatinas con ciclosporina o fluconazol incrementando el riesgo de miopatía y rhabdomiolisis, la asociación de aminoglucósidos y diuréticos del asa con potenciación de oto- y nefrotoxicidad, de ciclosporina con antifúngicos azólicos por riesgo de toxicidad por ciclosporina, o clorpromazina con haloperidol por riesgo de toxicidad cardíaca.

Entre las IF que implicaron un antineoplásico, las más frecuentes, comunes a ambas bases, fueron: el aumento del riesgo de oto- y nefrotoxicidad al asociar cisplatino con furosemida (clasificada por MMX como *grave* con evidencia *pobre*, y como *moderada* con evidencia *esperada* por DIF), y ciclofosfamida con ondansetron, que puede reducir las concentraciones plasmáticas de ciclofosfamida y su eficacia (considerada *moderada* por ambas bases de datos, con evidencia *buena o posible*, respectivamente).

5.5.4. Comparación global y concordancia entre las bases de datos

En general, tanto para las IF detectadas en común por ambas bases de datos como si se considera el conjunto global de IF totales, la base de datos Micromedex detecta mayor número de interacciones y de mayor gravedad potencial, lo que puede acarrear, en algunas ocasiones, una excesiva alarma ante determinadas asociaciones que en el ámbito de la medicina especializada se manejan de forma habitual. Además, el estudio pone de manifiesto una escasa concordancia entre los

resultados obtenidos por ambas bases de datos ($\kappa = -0,062$ para la *comparación de los grados de severidad otorgados por ambas bases de datos para las IF comunes*; $\kappa = 0,372$ y $0,253$ para la capacidad de detectar IF totales y clínicamente relevantes, respectivamente).

Los perfiles de concordancia para las IF comunes detectadas por ambas bases de datos son pobres y bastante similares para los pacientes adultos de Oncología y Hematología (Figuras 9 y 10). En pacientes pediátricos (Figura 11) cabe destacar la ausencia casi total de concordancia entre el nivel de severidad de ambas bases de datos; de hecho, todas las IF clasificadas como *leves* por Micromedex, se consideraron *moderadas* en Drug Interaction Facts.

Esta alta variabilidad en los resultados se produce a pesar de haber seleccionado para el estudio dos bases de datos que cumplen los criterios establecidos por Rodríguez-Terol 2008 y que son ampliamente utilizadas. La detección y valoración de IF en la práctica clínica es una labor extremadamente compleja que se ve dificultada, además, por la alta variabilidad y escasa fiabilidad mostrada por las fuentes de consulta.

Resultados similares se han corroborado en múltiples estudios con distintas bases de datos. Cabe destacar los siguientes, en los que se utilizan alguna de las bases de datos del presente estudio:

- Con el objetivo de determinar el grado de acuerdo tanto en las IF registradas como en las consecuencias clínicas, Fulda y col. compararon 5 bases de datos, incluidas Micromedex y Drug Interaction Facts, y se eligieron 5 clases de fármacos: IECAs, BZP, β -bloqueantes, antagonistas del calcio y AINEs. Concluyeron que cada IF raramente fue detectada en más de 1 ó 2 bases de datos (Fulda 2000).
- En otro estudio similar, para evaluar el grado de concordancia entre 4 bases de datos, incluidas Micromedex y Drug Interaction Facts, con respecto a las IF graves más comunes detectadas en el ámbito ambulatorio, se encontró que solo 9 de estas IF graves (2,2%) fueron comunes a las 4 bases de datos, con un coeficiente de correlación intraclase de $-0,092$ (Abarca 2004).

- En un estudio realizado en Australia, en el que se compararon 4 bases de datos, incluidas Micromedex y Drug Interaction Facts, para detectar todas las IF graves en las que estuvieron involucrados una lista de 50 fármacos, se encontraron 1.095 IF diferentes. De las IF graves detectadas en cualquiera de las bases de datos, entre el 14-44% no estaban registradas en otra de las bases de datos. Entre las IF comunes a Micromedex y Drug Interaction Facts, el 33% (53/161) de las IF clasificadas como graves por Micromedex se consideraron moderadas en Drug Interaction Facts, y el 29% (44/150) de las IF clasificadas como graves en Drug Interaction Facts se consideraron moderadas en Micromedex. La correlación entre ambas bases de datos fue débil, tanto para el grado de severidad (coeficiente de correlación de Spearman 0,546) como para el de evidencia (0,430) (Vitry 2007).
- Con el fin de crear un perfil de IF clínicamente significativas para antineoplásicos orales, se compararon las bases de datos Micromedex y Drug Interaction Facts. Se incluyeron 28 antineoplásicos orales, se encontraron 184 IF, de las cuales solo el 31% aparecían en ambas bases de datos (46,7% en Micromedex y 15,2% en Drug Interaction Facts), y se seleccionaron 40 IF para crear el perfil. La discrepancia entre ambas bases de datos, tanto para el nivel de severidad como de evidencia, fue del 25,7%, con un coeficiente de correlación de Spearman de 0,49 ($p < 0,001$) (Wong 2008).
- En otro trabajo realizado para determinar el nivel de concordancia entre 3 bases de datos (Micromedex, Drug Interaction Facts y Lexi-Comp) con respecto a las contraindicaciones recogidas en ficha técnica, se incluyeron 11 fármacos, en cuyas fichas técnicas se incluía información sobre 59 combinaciones. Sólo el 68% de ellas aparecía en alguna base de datos, y sólo 3 IF fueron comunes a las 3 bases de datos. Para Micromedex y Drug Interaction Facts, el coeficiente de correlación de Spearman para el grado de severidad fue de -0,046, y para el nivel de evidencia, de -0,027 (Wang 2010).

En resumen, hay una falta de congruencia en la inclusión y en el nivel de severidad y evidencia otorgado por cada base de datos, lo que refleja la no

estandarización en la terminología utilizada en la clasificación de las IF y de evidencia epidemiológica sobre la que asentar la relevancia clínica de las IF.

5.6. Descripción de las interacciones farmacológicas clínicamente relevantes más frecuentes y propuesta de alternativas

5.6.1. Opiáceos - benzodiazepinas

Cabe destacar en primer lugar, por su frecuencia de aparición, la IF potencial entre opiáceos (principalmente morfina, seguido de fentanilo) y una benzodiazepina (lorazepam, midazolam, clonazepam, diazepam o alprazolam, por ejemplo). Esta asociación ha sido particularmente frecuente en los pacientes oncológicos adultos, aunque también ha estado presente en los pacientes hematológicos adultos y en los pediátricos. La base de datos Micromedex clasifica esta interacción como *grave*, debido a su potencial para incrementar la depresión respiratoria; este es un efecto largamente conocido, anticipado y manejado en la práctica clínica, en el contexto de los pacientes onco-hematológicos, especialmente con enfermedad terminal.

La prevalencia de dolor crónico en población con cáncer se ha estimado entre el 30-50% de los pacientes en tratamiento antineoplásico activo y en el 75-90% de aquellos con enfermedad más avanzada (Teunissen 2007). La utilización de opiáceos en esta situación está plenamente fundamentada (NCCN Guidelines - Adult Cancer Pain; Ripamonti 2012; Caraceni 2012). La asociación de un morfíco con una benzodiazepina, en general, tiene efectos analgésicos beneficiosos y puede tener diversos usos bien establecidos:

- a. Formando parte de la sedación paliativa, en pacientes terminales, especialmente en presencia de agitación y/o delirio. El agente más usado es el midazolam (Mercadante 2014).
- b. Como ansiolítico, ya que los trastornos de ansiedad son muy frecuentes en los pacientes con cáncer. Se consideran de elección BZP de acción corta, como lorazepam o alprazolam, aunque algunos pacientes se

benefician más de las de acción larga, como diazepam o clonazepam (UpToDate - Overview of anxiety in palliative care).

- c. El clonazepam se puede utilizar también como analgésico adyuvante en pacientes con dolor neuropático (Hugel 2003).
- d. Profilaxis para reducir la ansiedad periprocedimiento (NCCN Guidelines - Adult Cancer Pain).
- e. Como hipnóticos, aunque este uso es más controvertido.

La interacción se produce por adición de los efectos depresores centrales que poseen ambos fármacos, pudiendo aparecer hipotensión, depresión respiratoria, sedación profunda o incluso coma (Micromedex®). El efecto es bien conocido, monitorizable y el beneficio clínico esperado supera los riesgos potenciales, en el contexto de los pacientes con patologías malignas. Por ello, se recomienda monitorización de posibles síntomas de depresión respiratoria cuando estos fármacos se administran concomitantemente. Podría ser necesaria una disminución de la dosis de uno o ambos fármacos.

A pesar del nivel de severidad *grave* otorgado por la base de datos Micromedex, con un nivel de evidencia *bueno*, esta IF no aparece en la base de datos Drug Interaction Facts.

5.6.2. Opiáceos – otros fármacos que actúan sobre el SNC

Otras combinaciones frecuentes con morfina para las que se han descrito interacciones potenciales son:

- a) La asociación con otros morfínicos, como codeína y fentanilo: en este caso la morfina suele usarse como rescate en caso de analgesia insuficiente, especialmente durante el ajuste de dosis o bien en caso de aparición de dolor irruptivo (NCCN Guidelines - Adult Cancer Pain; Ripamonti 2012; Caraceni 2012)
- b) La asociación con gabapentina o clorpromazina se utiliza como coadyuvante, principalmente en caso de dolor neuropático asociado (NCCN Guidelines - Adult Cancer Pain; Ripamonti 2012; Caraceni 2012).

Ambos usos están ampliamente establecidos y, al igual que en el caso de la asociación con benzodiazepinas, justificados en base a su relación beneficio-riesgo.

En el caso de la gabapentina, el efecto de la interacción es un aumento de sus niveles plasmáticos, de significado incierto. Podría estar indicado iniciar con dosis menores y realizar incrementos graduales.

5.6.3. Metoclopramida - haloperidol o clorpromazina

Es importante destacar, por su frecuencia y gravedad, la IF entre metoclopramida y haloperidol o clorpromazina. La base de datos Micromedex considera esta asociación *contraindicada*, si bien el nivel de evidencia científica en el que se sustenta es *pobre*.

Es ampliamente conocido que tanto los antipsicóticos (típicos y atípicos: fenotiazinas, butirofenonas, olanzapina) como los antieméticos que actúan como antagonistas del sistema dopaminérgico, y más aún en el uso concomitante, tienen un estrecho índice terapéutico debido a la aparición de reacciones extrapiramidales, como discinesia tardía, o síndrome neuroléptico maligno (García Gómez 2013). Además, tanto haloperidol como clorpromazina son sustrato e inhibidores de la isoenzima CYP2D6, pero metoclopramida es un inhibidor potente, por lo que puede aumentar la toxicidad por el antipsicótico. Si no es posible evitar la asociación, se recomienda monitorizar signos y síntomas de reacciones extrapiramidales, como fiebre, confusión, sudoración o rigidez muscular.

La combinación de metoclopramida y haloperidol forma parte del protocolo antiemético del Servicio de Oncología de nuestro hospital. El riesgo de efectos extrapiramidales se conoce y asume en esta situación clínica. La metoclopramida se administra con pauta horaria en la fase retardada, cuando se emplean esquemas de quimioterapia moderadamente emetógenos, en cuyo caso no se utiliza un inhibidor de neuroquinina en la fase aguda. Su uso se basa en diversos estudios que no lograron demostrar la superioridad de los inhibidores de la serotonina (anti-5-HT₃ de primera generación) frente a metoclopramida, en la fase retardada.

El haloperidol solo se administra como tratamiento de rescate, en caso de que la antiemesis programada sea insuficiente. También se contempla el uso de clorpromazina como terapia de rescate. Su uso se basa en las recomendaciones de las principales guías clínicas (NCCN Guidelines – Antiemesis; Antiemetic Guidelines MASCC 2014; Basch 2011).

Al ser pautas de 2-3 días y con uno de los medicamentos pautados de rescate, no se espera que aumente el riesgo de aparición de estos efectos adversos, a excepción de una reacción idiosincrásica que puede aparecer con cualquier otro medicamento.

Actualmente las principales guías internacionales de antiemesis, no incluyen el uso programado de metoclopramida en la fase retardada, que sí era el tratamiento clásico, siempre asociada a corticoides. Las guías recomiendan la utilización de palonosetron en la fase aguda, por su efecto más prolongado. En caso de utilizar ondansetron, indican que se mantenga su administración programada los días 2º y 3º. La metoclopramida, así como otras opciones (haloperidol, fenotiazinas,...) quedarían relegadas al uso como terapia de rescate.

El uso de palonosetron de forma sistemática, no obstante, es controvertido por su elevado coste y porque la administración de ondansetron en lugar de metoclopramida no ha demostrado superioridad en el control de la emesis retardada, aunque podría ser una opción para reducir el riesgo de interacciones. Otra opción sería la utilización del inhibidor de la serotonina (anti-5-HT₃ de primera generación) como rescate, en caso de antiemesis insuficiente con metoclopramida, pero la evidencia científica es menor.

Un caso distinto es que el antipsicótico no se utilice puntualmente por su efecto antiemético, sino de forma crónica por una indicación psiquiátrica, en cuyo caso sería aconsejable utilizar un antiemético distinto a la metoclopramida y, por supuesto, a las butirofenonas o fenotiazinas, ya que el riesgo de interacción es mayor y no estaría indicado suspender el antipsicótico de base. De hecho, han aparecido en la población estudiada, aunque con menor frecuencia, IF potenciales entre haloperidol o metoclopramida y olanzapina, quetiapina y risperidona.

5.6.4. Butilescopolamina-haloperidol o clorpromazina

Tanto la butilescopolamina como los antipsicóticos presentan actividad anticolinérgica. Esta combinación puede resultar clínicamente apropiada, pero es importante tener presente que aumenta el riesgo de que aparezcan efectos adversos, como sequedad de boca u ocular, visión borrosa, retención urinaria o estreñimiento (NCCN Guidelines – Palliative Care).

La butilescopolamina es útil para reducir las secreciones en presencia de disnea, en náuseas y vómitos persistentes asociada a fármacos antieméticos, en obstrucción intestinal o para aliviar el dolor abdominal. Además se añade al tratamiento de confort para pacientes en estado terminal.

El haloperidol y la clorpromazina son antipsicóticos utilizados como antieméticos no específicos o de rescate en caso de náuseas y vómitos persistentes, o en caso de agitación o delirio, añadidos también al tratamiento de confort del estado terminal.

5.6.5. Interacciones más frecuentes de los ISRS

5.6.5.1. Opiáceos - ISRS

En pacientes hematológicos apareció con bastante frecuencia la asociación de fentanilo o tramadol con sertralina o fluoxetina, con riesgo de síndrome serotoninérgico o síndrome neuroléptico maligno. Micromedex la clasifica como una IF *grave* pero con nivel de evidencia *pobre*.

En los pacientes que presentan dolor de forma crónica suelen asociarse otras comorbilidades, especialmente la depresión en más del 60% de los casos, que aumentan la sensación dolorosa. Por ello es muy frecuente asociar analgésicos con antidepressivos. El fentanilo es un opiáceo con efecto serotoninérgico que, combinado con otros fármacos que incrementen el nivel de este neurotransmisor, aumenta el riesgo de aparición de síndrome serotoninérgico. En este caso se puede

recomendar sustituir fentanilo por otro opiáceo que no presente este efecto, como la morfina (Rastogi 2011). Otros opiáceos que presentan efecto serotoninérgico y, por tanto, no serían buenas alternativas son: tramadol, metadona, oxicodona, dextrometorfano, meperidina, codeína o buprenorfina.

5.6.5.2. Metoclopramida – ISRS

La asociación de metoclopramida con los ISRS incrementa el riesgo de desarrollar síndrome serotoninérgico. El mecanismo por el que se produce esta IF sería tanto una inhibición sinérgica de la vía dopaminérgica como la inhibición del metabolismo de la metoclopramida, mediado por el CYP2D6, por el ISRS, aumentando sus Cp.

Se han estudiado los efectos de la fluoxetina sobre la PK de la metoclopramida en 24 sujetos sanos. Cada uno recibió una dosis única de 20 mg de metoclopramida sola (medida basal) y una dosis igual de metoclopramida tras 8 días de tratamiento con 60 mg de fluoxetina al día. Es de destacar que se usaron dosis de fluoxetina más altas de lo normal, que son de 20 mg/día, con el objetivo de obtener unas concentraciones plasmáticas similares a las que se obtendrían en un tratamiento a largo plazo (en 6 semanas). Comparado con la administración de metoclopramida sola, la administración conjunta con fluoxetina incrementó la $C_{máx}$ de metoclopramida un 42% (44,02 vs 62,72 ng/mL), el AUC un 89% (312,61 ng×h/ml vs 590,62 ng×h/ml) y prolongó la semivida de 5,52 a 8,47 horas. Se encontraron diferencias significativas tanto en el AUC como en la semivida. Los datos experimentales indican una posible IF significativa, pero la relevancia no se ha confirmado (Vlase 2006).

La asociación se considera *contraindicada* según MMX, y *grave* según DIF, por lo que deberían considerarse otras alternativas, o la reducción de dosis, especialmente de metoclopramida. Los antieméticos con menor riesgo de IF con ISRS serían el palonosetron o un inhibidor de la neuroquinina. Tanto los antagonistas del receptor 5-HT₃ de primera generación, como haloperidol o clorpromazina, presentan riesgo de IF con los ISRS mediante la prolongación del intervalo QT (arritmias, incluso torsades de pointes).

5.6.5.3. Omeprazol – ISRS

Los ISRS, como citalopram, escitalopram o sertralina, se metabolizan por la isoenzima CYP2C19, la cual es inhibida por los IBP (omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol). Con el objetivo de determinar el efecto de los IBP sobre las Cp de los ISRS, se compararon las Cp de ISRS obtenidas de pacientes que no tomaban IBP con las Cp de los que sí tomaban IBP. Las Cp de ISRS fueron significativamente mayores en pacientes tratados con IBP. Para citalopram, las Cp fueron un 35,3% mayores con omeprazol ($p < 0,001$), un 32,8% con esomeprazol ($p < 0,001$) y 14,7% con lansoprazol ($p = 0,043$); para sertralina, un 38,5% con esomeprazol ($p = 0,001$); para escitalopram, un 93,9% con omeprazol ($p < 0,001$), un 81,8% con esomeprazol ($p < 0,001$) y 20,1% con lansoprazol ($p = 0,008$) (Gjestad 2014).

De igual forma, se ha estudiado la interacción farmacocinética fluoxetina-omeprazol en 18 sujetos sanos. Cada uno recibió una dosis única de 40 mg de omeprazol (medida basal) y una dosis igual de omeprazol junto con 60 mg de fluoxetina tras 8 días de tratamiento con 60 mg de fluoxetina al día. El motivo de utilizar dosis de fluoxetina más altas de lo normal se ha descrito en el apartado anterior (5.6.5.2.). Comparado con la administración de omeprazol solo, la administración conjunta con fluoxetina incrementó la $C_{m\acute{a}x}$ de omeprazol de 730,8 a 1725,5 ng/mL, el AUC de 1453,3 ng×h/ml a 5072,5 ng×h/ml y se prolongó la semivida de 0,96 a 1,47 horas. Se encontraron diferencias significativas en todos los parámetros ($p < 0,001$) (Vlase 2010).

Esta IF, clasificada como *moderada*, ha sido detectada sólo por la base de datos DIF. Si se sospecha un incremento en los efectos farmacológicos del ISRS, se puede ajustar la dosis de éste en el tratamiento concomitante (o cuando se inicie o suspenda el IBP). Una alternativa más segura, sería recurrir a un anti- H_2 , que no presenta IF con ningún ISRS.

5.6.5.4. Enoxaparina – ISRS

Se ha descrito un riesgo aumentado de sangrado en la administración concomitante de ISRS y anticoagulantes, tanto heparinas como fármacos dicumarínicos de administración oral, o con otros medicamentos que afectan a la función plaquetaria (antipsicóticos atípicos, antidepresivos tricíclicos, AAS o AINEs) (Ficha Técnica, Prozac®).

Para el caso concreto de las HBPM, en la bibliografía se encuentra la descripción de un caso de hematoma intraperitoneal desarrollado tras 5 días de tratamiento concomitante con fluoxetina (prescrita 1 año antes por depresión mayor) y tinzaparina (prescrita por trombosis venosa profunda). Se evacuaron 4 litros de sangre del hematoma y se suspendió toda la medicación (de Maistre 2002).

En este caso la bibliografía es escasa, y se sobreentiende un efecto de clase farmacológica, por lo que se recomienda monitorizar el estado de la coagulación durante el tratamiento concomitante y ajustar la dosis del anticoagulante si es necesario.

5.6.5.5. Amitriptilina – ISRS

Los ISRS son inhibidores del CYP2D6, y además se asocian con la aparición de síndrome serotoninérgico y prolongación del intervalo QT. La amitriptilina, aparte de presentar ambos efectos, es sustrato del CYP2D6; así, la inhibición del metabolismo hepático de la amitriptilina aumenta el riesgo de aparición de síndrome serotoninérgico y prolongación del QT.

En 15 pacientes tratados con fluoxetina 20 mg/día y amitriptilina 50 mg/día, los niveles de amitriptilina y su metabolito fueron mayores que en pacientes que recibieron amitriptilina sola (el-Yazigi 1995). Hay descrito un caso de un paciente que murió tras 6 semanas de tratamiento concomitante, por intoxicación por amitriptilina secundaria a una reducción de su aclaramiento inducido por fluoxetina (Preskorn 1997).

La gravedad potencial de esta IF difiere según la base de datos (*grave* para MMX, *moderada* para DIF). No obstante, se aconseja ajustar la dosis del antidepresivo tricíclico si se observaran signos de toxicidad, especialmente tras incrementos de dosis o al iniciar el tratamiento concomitante.

5.6.6. Combinaciones que prolongan el intervalo QT

La prolongación del intervalo QT es un efecto adverso grave que se puede producir y/o potenciar por la combinación de algunos grupos de fármacos (antifúngicos azólicos, anti-5-HT₃, quinolonas, macrólidos, ISRS, antidepresivos tricíclicos, amiodarona, haloperidol, clorpromazina, trimetoprim/sulfametoxazol, entre otros). La base de datos Micromedex recoge un espectro más amplio de combinaciones que producen este efecto que la base de datos Drug Interaction Facts (331 IF vs 96 IF), y a todas les asigna un nivel de severidad *contraindicado* o *grave*, mientras que Drug Interaction Facts considera algunas como *moderadas*. Además, todas las parejas que se han detectado por esta segunda base de datos están incluidas en Micromedex. Por otro lado, el nivel de evidencia es *pobre*.

Cuando se considere necesario el uso concomitante de fármacos con este efecto, se recomienda monitorizar el electrocardiograma y corregir los valores de potasio, calcio y magnesio séricos, para evitar el riesgo de arritmias.

5.6.6.1. Antifúngicos azólicos – ondansetron

El ondansetron se metaboliza mayoritariamente por el isoenzima CYP3A4 y los antifúngicos azólicos (fluconazol, voriconazol, posaconazol) son inhibidores de esta isoenzima, provocando un incremento de las concentraciones plasmáticas de ondansetron y aumentando el riesgo de que se prolongue el intervalo QT. La asociación con fluconazol y posaconazol se considera *contraindicada*, mientras que con voriconazol *grave*.

Como alternativa se propone palonosetron, un sustrato débil de las isoenzimas CYP1A2, CYP2D6 y CYP3A4, y se metaboliza por esta última vía en un 50% aproximadamente. Un 40% se elimina de forma inalterada en orina. Aunque

palonosetron también prolonga el intervalo QT, se espera menor acumulación por inhibición del metabolismo (Ficha Técnica, Aloxi®). De hecho, ni Micromedex ni Drug Interaction Facts recogen la IF palonosetron con antifúngicos azólicos.

5.6.6.2. Antifúngicos azólicos-haloperidol

Este mismo mecanismo de interacción, mediado por la inhibición del CYP3A4, ocurre en la combinación de antifúngicos azólicos con haloperidol, y también se clasifica como *contraindicada*, por lo que debería evitarse esta asociación, utilizando como antiemético un fármaco con menor riesgo de interacción con los antifúngicos azólicos, por ejemplo metoclopramida.

5.6.6.3. Otras combinaciones que prolongan el intervalo QT

En otras ocasiones, la asociación de 2 fármacos que por sí solos prolongan el QT hace que se potencie este efecto. Los ejemplos más representativos que se han encontrado en este estudio han sido:

- Ondansetron con haloperidol, clorpromazina o amitriptilina. Todos son fármacos sustratos e inhibidores del CYP2D6.
- Antifúngicos azólicos con fluoroquinolonas. Todos son fármacos sustratos e inhibidores del CYP3A4.
- Haloperidol con otros fármacos antipsicóticos (clorpromazina, quetiapina, risperidona) o con fluoroquinolonas.

Un estudio realizado para determinar los pares de fármacos que podían prolongar el QT en pacientes de UCI concluyó que un tercio de ellos (187/501) presenta este efecto adverso durante la hospitalización, y muchas de las IF farmacocinéticas (162 IF en 73 pacientes) y farmacodinámicas (117 IF en 62 pacientes) se corroboraron como factor causal de la prolongación del QT. Sin embargo ningún paciente sufrió *torsades de pointes*. Los fármacos más frecuentemente relacionados con este efecto fueron ondansetron, amiodarona, metronidazol y haloperidol (Armahizer 2013).

5.6.7. Otras IF relevantes con antifúngicos azólicos

Además de las IF que tienen como consecuencia el aumento del intervalo QT, ya mencionadas, y la interacción con CsA (apartado 5.6.8.1.), cabe destacar las siguientes:

5.6.7.1. Antifúngicos azólicos - omeprazol

El omeprazol es sustrato del CYP2C19 y del CYP3A4, y fluconazol, voriconazol y posaconazol son inhibidores de estos mismos isoenzimas.

En voluntarios sanos, se ha descrito que la administración concomitante de fluconazol 100 mg/día con 20 mg/día de omeprazol, produjo un aumento del AUC, de la C_{máx} (de 6,3 y 2,4 veces respectivamente) y de la semivida plasmática de omeprazol (3 veces aproximadamente) (Kang 2002).

En cuanto a voriconazol, la única información disponible se encuentra en la ficha técnica, indicando además que la IF es bidireccional. Para omeprazol, se produce un aumento de la C_{máx} y del AUC, del 116% y 280%, respectivamente; para voriconazol, un aumento de la C_{máx} y del AUC, del 15% y 41%, respectivamente. Además, se recomienda no ajustar dosis de voriconazol y reducir la dosis de omeprazol de 40 a 20 mg cuando ya se estaba en tratamiento previo antes de iniciar voriconazol (Ficha Técnica, Vfend®).

En la práctica clínica no es necesario un ajuste de dosis de omeprazol, cuando se utiliza a las dosis profilácticas habituales (20 mg/día), pero en pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison, en los que se utilizan dosis de omeprazol altas (240 mg/día: 80 mg c/8 horas), se recomienda reducir dosis y monitorizar la aparición de efectos adversos (elevación de enzimas hepáticas, dolor de cabeza, diarrea, dolor abdominal).

Para la absorción de posaconazol en el tracto gastrointestinal es necesario un pH ácido, por lo que la administración con omeprazol reduce la biodisponibilidad de posaconazol (Ficha Técnica, Noxafil®; Li 2013). Hay descrito un caso de un varón de 58 años en tratamiento con posaconazol, en el que se produjo una

reducción significativa de los niveles plasmáticos del antifúngico al añadir omeprazol a 40 mg/día. Tras 3 días se suspendió omeprazol, y las Cp de posaconazol volvieron al nivel previo (Alffenaar 2009). Por lo tanto, en pacientes en tratamiento con posaconazol, se debería valorar la posibilidad de suspender el inhibidor de la bomba de protones y, si es imprescindible mantener tratamiento profiláctico de la úlcera de estrés, se debería recurrir a un anti-H₂ como ranitidina, que parece ejercer un efecto menor (Ross 2012; Li 2013). El uso de antiácidos, separando la administración, es una alternativa propuesta para otros fármacos que también sufren este fenómeno.

5.6.7.2. Antifúngicos azólicos – atorvastatina

Los antifúngicos azólicos inhiben el metabolismo de las estatinas mediado por el CYP3A4 (atorvastatina y simvastatina) o por el CYP2C9 (fluvastatina), con lo que se incrementan sus Cp y aumenta el riesgo de rabdomiolisis (dolor muscular, debilidad). Se recomienda monitorizar los niveles de creatinquinasa y suspender la estatina si éstos aumentan de forma significativa o si aparecen signos y síntomas que hagan sospechar miopatía o rabdomiolisis. En la bibliografía hay descrito un caso de rabdomiolisis en un paciente en tratamiento concomitante con atorvastatina y fluconazol (Kahri 2005).

La ficha técnica de voriconazol recomienda reducir las dosis de la estatina en la administración concomitante, mientras que la ficha técnica de fluconazol recomienda monitorizar signos/síntomas de toxicidad por estatina (Ficha Técnica, Vfend® y Diflucan®). Puede ser una estrategia prudente la reducción de dosis de todas las estatinas, durante el tratamiento con antifúngicos azólicos, sin esperar a la aparición de síntomas, de forma similar a lo recomendado para voriconazol.

5.6.7.3 Antifúngicos azólicos – nifedipino

Los antifúngicos azólicos inhiben el metabolismo de los antagonistas del calcio dihidropiridínicos, como nifedipino, nicardipino o amlodipino, mediado por el CYP3A4, por lo que aumentan sus Cp y se pueden producir efectos tóxicos, como

edema periférico, mareo, hipotensión, cefalea o rubefacción. En este caso se recomienda usar dosis más bajas del antagonista del calcio durante la administración concomitante, debiendo aumentarlas al finalizar el tratamiento antifúngico.

En la literatura hay descrito un caso de la IF nifedipino-fluconazol. Un paciente de 16 años recibía 40 mg de nifedipino c/6 horas para controlar la tensión arterial por un feocromocitoma maligno, y se inició tratamiento con fluconazol por una candidiasis gastrointestinal. Al suspender fluconazol manteniendo la pauta de nifedipino, se observó un aumento de la tensión arterial y una disminución de las C_{máx} de nifedipino (213 vs 79 µg/L) (Kremens 1999).

5.6.7.4. Antifúngicos azólicos – corticosteroides

Los antifúngicos azólicos pueden inhibir el metabolismo de los corticoides mediado por la isoenzima CYP3A4, incrementando así los efectos farmacológicos y/o tóxicos.

Se ha descrito un episodio de crisis addisoniana en una paciente con trasplante hepático que recibía 10 mg/día de prednisona en mantenimiento y fluconazol durante 3 meses en el postrasplante. Tras 5 días de haber finalizado el tratamiento con fluconazol, la paciente presentaba fatiga, mareo, hipotensión ortostática y alteraciones electrolíticas, que se consiguieron corregir con 100 mg de hidrocortisona y 0,1 mg de fludrocortisona. Esta paciente presentó una insuficiencia suprarrenal aguda secundaria al tratamiento con corticoides; la hipótesis es que al suspender el tratamiento con fluconazol, se revirtió la inhibición de la isoenzima CYP3A4, por lo que se incrementó el metabolismo de prednisona provocando la crisis addisoniana (Tiao 1999).

5.6.8. Interacciones relevantes de la ciclosporina A

Las IF con ciclosporina A (CsA) se han observado en pacientes hematológicos, tanto adultos (64 tratamientos) como niños (14 tratamientos). Estas IF de CsA con

otros fármacos resultan importantes clínicamente porque es un fármaco de estrecho margen terapéutico; se pueden alterar sus concentraciones sanguíneas, tanto por aumento llegando a ser tóxicas, como por disminución llevando a la ineficacia terapéutica y al rechazo del injerto. Por tanto, resulta fundamental monitorizar las concentraciones para optimizar el tratamiento inmunosupresor.

Por su gravedad y frecuencia, destacan las siguientes IF con ciclosporina:

5.6.8.1. Ciclosporina – antifúngicos azólicos

Todos los antifúngicos azólicos reducen el metabolismo de la CsA, aumentando sus concentraciones. Por tanto, será necesario reducir la dosis de CsA al iniciar el tratamiento antifúngico. Las fichas técnicas dan las siguientes recomendaciones:

- Voriconazol es inhibidor potente y sustrato del CYP3A4. Reducir dosis CsA a la mitad.
- Posaconazol es inhibidor del CYP3A4 e inhibidor y sustrato de la gp-P. Reducir dosis de CsA al 25% de la previa.
- Fluconazol es un inhibidor del CYP3A4, aunque menos potente que los anteriores, y sustrato de la gp-P. Reducir dosis CsA a la mitad.

5.6.8.2. Ciclosporina – atorvastatina

CsA inhibe el metabolismo de atorvastatina mediado por el CYP3A4 y OATP1B1, aumentando su biodisponibilidad (Launay-Vacher 2005; Amundsen 2010). En la bibliografía hay un caso descrito de rabdomiolisis en una mujer en tratamiento con ambos fármacos, y los signos y síntomas se resolvieron tras discontinuar atorvastatina (Maltz 1999).

Además, atorvastatina puede producir una disminución moderada en las concentraciones sanguíneas de CsA, dando lugar a una IF farmacocinética bilateral. En un estudio realizado con 21 pacientes trasplantados renales, se midió el AUC_{0-12h} de CsA basal y a las 4 semanas de iniciado el tratamiento con atorvastatina a 10 mg/día. Comparado con controles históricos, los pacientes tratados con CsA mostraron, de media, una actividad inhibitoria HMG-CoA reductasa 6 veces mayor

en plasma tras 4 semanas de tratamiento con atorvastatina ($p < 0,05$). Atorvastatina tuvo un efecto moderado en la farmacocinética de CsA, reduciendo su AUC_{0-12h} en $9,5 \pm 18\%$ ($p = 0,013$) y su $C_{m\acute{a}x}$ en $13,5 \pm 24\%$ ($p = 0,009$), mientras que la C_{12} (concentración a las 12h de la administración) no varió ($p = 0,42$) (Asberg 2001). Puesto que la dosis habitual de atorvastatina utilizada en clínica suele ser mayor (20, 40 o incluso 80 mg/día), esta IF puede originar un efecto mayor.

De forma similar a lo indicado para la asociación de atorvastatina con antifúngicos azólicos, parece prudente reducir las dosis de atorvastatina al iniciar tratamiento con CsA, monitorizando sus niveles para ajustar dosis en caso necesario.

5.6.8.3. Ciclosporina – corticoides

Los corticosteroides son sustratos, inhibidores e inductores de la gp-P. Su efecto inhibitor sobre el CYP3A4 es tiempo dependiente, lo que significa que al iniciar el corticoide o aumentar significativamente su dosis, y conforme van pasando los días, el efecto inhibitor es mayor. Se han descrito incrementos importantes de las concentraciones de ciclosporina (del orden del 50%), tras la administración endovenosa de metilprednisolona (Campana 1996).

5.6.8.4. Ciclosporina – omeprazol

Ésta ha sido la IF más frecuente con CsA. El sentido de esta IF no está claro, ya que se han descrito casos tanto de aumento como de disminución o de no alteración de las concentraciones sanguíneas de CsA.

En un paciente con trasplante hepático, las concentraciones de CsA casi se doblaron al iniciar tratamiento con omeprazol. Éstas habían sido constantes en los 6 meses previos. Al reducir la dosis de CsA, las concentraciones volvieron al nivel normal y se mantuvieron en rango durante 4 meses de administración concomitante (Schouler 1991).

En un paciente con trasplante de médula, los niveles de CsA disminuyeron de 254 ng/mL a 81 ng/mL cuando se añadió omeprazol intravenoso a 40 mg/día. Tras suspender el omeprazol, los niveles de CsA volvieron a 270 ng/mL (Arranz 1993).

En un estudio controlado con placebo, se incluyeron 10 pacientes con trasplante renal para analizar las concentraciones de CsA. Las Cmedias de CsA fueron de 102 µg/L durante la administración concomitante de 20 mg/día de omeprazol, comparado con 100 µg/L en el grupo de placebo. Los autores consideraron los cambios de las concentraciones menores del 30% como de relevancia clínica insuficiente. Aunque ambos fármacos se metabolizan por el complejo CYP450, se sugiere que la CsA se metaboliza mayoritariamente por la isoenzima 3A4 y el omeprazol, por la 2C19, por lo que la inhibición competitiva no es un factor (Blohmé 1993).

Como en cualquier IF potencial de la CsA que modifique o pueda modificar sus concentraciones, la recomendación es realizar monitorización de niveles sanguíneos, especialmente al introducir el omeprazol o en caso de modificación de su dosis.

5.6.8.5. Ciclosporina – micofenolato de mofetilo (MMF)

La CsA inhibe la secreción biliar del glucurónido del ácido micofenólico, disminuyendo su circulación enterohepática y su posterior hidrólisis a ácido micofenólico (MPA), que es el metabolito activo del micofenolato (Kuypers 2009).

Las concentraciones plasmáticas de MPA en los pacientes tratados con dosis equivalentes de MMF asociado a CsA, son significativamente más bajas (del orden de un 40%) que las observadas en monoterapia o asociado a tacrolimus (Pou 2001). Por ello, se recomienda realizar ajuste en la dosis de MMF durante el tratamiento concomitante con CsA.

5.6.8.6. Ciclosporina – furosemida o torasemida

El uso concomitante de ambos fármacos puede dar lugar a una artritis gotosa secundaria a la hiperuricemia inducida por el diurético de asa y a la disminución

de la excreción de uratos que produce la CsA. Esta IF potencial, aunque ha resultado ser la segunda más frecuente con CsA, sólo es recogida por la base de datos Micromedex, que le otorga un nivel de severidad *moderado*. Sería aconsejable vigilar los niveles de ácido úrico durante la administración concomitante.

5.6.8.7. Ciclosporina – morfina

Esta IF solo está recogida en la base de datos MMX, que la clasifica como *grave*.

La combinación de CsA-morfina puede ocasionar alteraciones neurológicas, como ansiedad, insomnio, amnesia, confusión o afasia. Lee y col. han descrito el caso de este efecto en un paciente trasplantado renal tratado con esta asociación. Recibía CsA en perfusión intermitente de 2 horas a 6 mg/kg/día y morfina a demanda durante el posoperatorio; tres días después, presentó sintomatología neurológica (insomnio, ansiedad, amnesia, confusión severa), por lo que se suspendió la morfina desapareciendo la clínica (Lee 2000). Los autores han propuesto que el efecto hipercalcémico intracelular de la CsA puede originar la disminución del umbral excitatorio de las neuronas, amplificando así el efecto disfórico de la morfina o causando complicaciones neurológicas en el periodo postrasplante.

Por otra parte, la CsA es un inhibidor de la gp-P, con lo que aumentan las Cp de morfina y sus efectos.

Esta IF potencial, probablemente menos conocida, debería sospecharse en caso de aparición de síntomas leves, para proceder a reducir la dosis de morfina. Otros opiáceos, como fentanilo y metadona, también son sustrato de la gp-P. Además, aunque estos opiáceos se metabolizan en baja proporción por el CYP3A4, la inhibición de esta isoenzima por la CsA también contribuiría a aumentar su efecto. Fármacos como petidina, oxicodona o hidromorfona probablemente presenten menos problemas en este sentido, ya que se metabolizan en una elevada proporción por glucuronidación.

5.6.8.8. Ciclosporina – metoclopramida

Esta asociación provoca el aumento de las concentraciones sanguíneas de CsA, aumentando el riesgo de aparición de efectos tóxicos, como disfunción renal, parestesias o colestasis. Probablemente, el mecanismo sea un aumento de la absorción de CsA administrada por vía oral. Se considera una IF de severidad *moderada* en las dos bases de datos consultadas.

En un estudio controlado, realizado en 14 pacientes con trasplante renal, la administración de metoclopramida en los 30 minutos siguientes a la toma de CsA oral, hizo que la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC aumentaran de media un 18 y un 29% respectivamente (Wadhwa 1987). En otro grupo de pacientes trasplantados renales se determinó que aquéllos en tratamiento con otros fármacos que aumentan las concentraciones de CsA, entre ellos metoclopramida, usaban dosis medias de CsA más bajas que los pacientes que no recibían esos fármacos (Thamer 1998).

En tratamiento crónico conjunto, la monitorización de niveles de CsA evitaría los efectos tóxicos potenciales. En tratamientos puntuales, podría valorarse la relación beneficio/riesgo de usar otro fármaco antiemético, como ondansetron o aprepitant; ambos fármacos, al igual que la CsA, son sustrato e inhibidores del CYP3A4. Aunque el riesgo de interacción potencial existe, no se han descrito los efectos que puede tener, probablemente porque éstos no hayan sido relevantes como para ser detectados.

5.6.9. Interacciones relevantes con otros inmunosupresores

Al igual que en las IF con CsA, en este caso también es fundamental monitorizar las concentraciones para optimizar el tratamiento inmunosupresor.

5.6.9.1. MMF-omeprazol

La combinación de MMF oral y omeprazol resulta en una disminución de la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC del MPA. El mecanismo es la disolución incompleta del MMF

(CellCept®) por el aumento del pH gástrico. En este caso, la alternativa sería micofenolato sódico (Myfortic®), formulado en comprimidos gastrorresistentes de absorción intestinal.

En 2 estudios farmacocinéticos cruzados con 12 sujetos sanos, y entre los que se dejó una semana de lavado, la administración de omeprazol a 20 mg c/12h con MMF 1.000 mg en dosis única diaria redujo a la mitad la $C_{máx}$ del MPA y el AUC en un 20%, en comparación con MMF en monoterapia, pero la exposición a MPA tras la administración de micofenolato sódico 720 mg en comprimidos gastrorresistentes no se vio afectada por la administración conjunta de omeprazol (Kees 2012).

5.6.9.2. MMF-tacrolimus

Esta IF es detectada solo por la base de datos Drug Interaction Facts. Hay una serie de estudios publicados en la bibliografía en los que se observa un aumento en las C_p de MPA cuando el MMF se administra conjuntamente con tacrolimus, no ocurriendo así con ciclosporina o sirolimus. El mecanismo puede ser un aumento de la absorción del MPA.

El estudio más reciente a este respecto incluye 23 pacientes con trasplante de riñón en tratamiento con MMF y tacrolimus o sirolimus. Tras la administración de 500 mg de MMF, el AUC medio de MPA fue significativamente más bajo en el grupo con sirolimus comparado con tacrolimus ($35,4 \pm 32,3$ vs $77,1 \pm 67,5$ mg/l). La $C_{máx}$ y $C_{mín}$ de MPA fue significativamente mayor en el grupo de tacrolimus (Braun 2009).

5.6.9.3. Tacrolimus- otros fármacos que alteran su concentración sanguínea

5.6.9.3.1. Por aumento:

5.6.9.3.1.1. Levofloxacino y omeprazol

Con levofloxacino la IF es detectada sólo por la base de datos Drug Interaction Facts. Ambos fármacos inhiben la isoenzima CYP3A4, provocando un aumento de las concentraciones sanguíneas de tacrolimus.

Los efectos de levofloxacino se han estudiado en 5 pacientes con trasplante renal en tratamiento estable con tacrolimus que recibieron levofloxacino 500 mg c/12h por una infección del tracto urinario. Los niveles de tacrolimus se midieron antes de iniciar el tratamiento con levofloxacino y en el día 6. Se obtuvo un incremento medio del 25% en el AUC de tacrolimus (Federico 2006).

En el caso de omeprazol, se revisaron 51 casos de pacientes con trasplante de riñón que recibían tacrolimus como inmunosupresor y omeprazol a 20 mg/día, éste último mientras fuera necesario. Se tomaron 7 muestras para determinar las concentraciones de tacrolimus: 3 durante el tratamiento concomitante, una en la visita en que se suspendió el omeprazol, y 3 en visitas posteriores. Las dosis de tacrolimus se fueron disminuyendo de forma significativa, lenta y progresiva, sin cambios relevantes entre visitas, desde el periodo con omeprazol frente al periodo sin omeprazol ($p < 0,01$). Sin embargo, los autores concluyen que la IF no tuvo relevancia clínica (Pascual 2005).

5.6.9.3.1.2. Nifedipino

Nifedipino aumenta las concentraciones de tacrolimus debido a la inhibición competitiva de la metabolización por el CYP3A4, por lo que se deben monitorizar signos de toxicidad, como nefrotoxicidad, hiperglucemia o hiperpotasemia.

El efecto de nifedipino se estudió con 50 pacientes con trasplante hepático en tratamiento con tacrolimus, de los cuales 22 eran hipertensos y estaban en

tratamiento con nifedipino. Se observó, que las dosis absolutas de tacrolimus en el grupo de nifedipino eran menores que en el grupo control: 26,2% tras 3 meses ($p=0,03$), 29,8% tras 6 meses ($p=0,004$) y 38,1% tras 12 meses ($p=0,0004$). Las concentraciones de tacrolimus en el grupo de nifedipino fueron un 55% mayores tras 30 días de tratamiento (13,8 vs 8,9 ng/mL). Sin embargo, no hubo diferencias significativas ya que las dosis se ajustaron para obtener niveles dentro de rango terapéutico (Seifeldin 1997).

5.6.9.3.1.3. Metoclopramida

Al igual que se ha descrito con CsA, la biodisponibilidad de tacrolimus se ve incrementada por el efecto procinético de metoclopramida. Hay un caso descrito de toxicidad por tacrolimus en la administración concomitante.

En una paciente con sospecha de rechazo agudo al trasplante hepático se observaron $C_{mín}$ de tacrolimus subterapéuticas, probablemente por absorción insuficiente. Tras dos semanas escalando dosis (hasta 28 mg c/12h) sin resultado, se añadió metoclopramida a 10mg c/6h para controlar náuseas y vómitos. Los niveles de tacrolimus se incrementaron considerablemente, precisándose reducción de dosis. Tras una semana de tratamiento concomitante, la paciente presentaba signos y síntomas sugestivos de nefrotoxicidad y neurotoxicidad por tacrolimus. La metoclopramida se fue desescalando y la paciente se fue de alta con 4 mg c/12h de tacrolimus. De acuerdo con el algoritmo de Naranjo, este evento adverso fue probablemente el resultado de una mayor absorción de tacrolimus secundaria al tratamiento con metoclopramida (Prescott 2004).

5.6.9.3.2. Por disminución:

5.6.9.3.2.1. Prednisona

Esta IF es detectada solo por la base de datos Drug Interaction Facts. Los corticoides pueden disminuir los niveles de tacrolimus, aumentando el riesgo de rechazo del injerto. Tacrolimus es sustrato de la isoenzima CYP3A y de la gp-P, mientras que los corticosteroides son inductores de ambos. En un estudio

realizado con 83 trasplantados renales, se encontró una interacción farmacocinética, con mayor disminución de las concentraciones de tacrolimus a mayor dosis de corticoide (Anglicheau 2003).

5.6.10. Omeprazol – clopidogrel

Algunos IBP, como omeprazol, esomeprazol o rabeprazol, pueden disminuir la actividad antiagregante de clopidogrel, ya que al ser inhibidores del CYP2C19 interfieren en la conversión de clopidogrel a su metabolito activo. En el caso de ser necesario recurrir a esta combinación, se recomienda utilizar otros IBP, como pantoprazol, lansoprazol o dexlansoprazol, con menor actividad inhibitoria sobre esta isoenzima, o bien recurrir a un anti-H₂, como la ranitidina, o a antiácidos sistémicos. Esta interacción es clasificada como *grave* por ambas bases de datos.

La ficha técnica de clopidogrel (Ficha Técnica, Plavix®) recoge que la administración de omeprazol 80 mg una vez al día, bien al mismo tiempo que clopidogrel, o bien con un intervalo de 12 horas entre las administraciones de los dos medicamentos, disminuyó la exposición del metabolito activo un 45% (dosis de carga) y un 40% (dosis de mantenimiento). El descenso se asoció con una reducción de la inhibición de la agregación plaquetaria de un 39% (dosis de carga) y un 21% (dosis de mantenimiento). Es de esperar que esomeprazol tenga una interacción similar con clopidogrel. En estudios clínicos y observacionales, se han notificado datos inconsistentes sobre las implicaciones clínicas de esta interacción PK/PD en términos de acontecimientos cardiovasculares mayores.

La ficha técnica, además, alude al hecho de que se han observado reducciones menos pronunciadas de la exposición al metabolito con pantoprazol o lansoprazol. Las C_p se redujeron un 20% (dosis de carga) y un 14 % (dosis de mantenimiento) durante el tratamiento concomitante con pantoprazol 80 mg al día. Esto, fue asociado con una reducción de la inhibición de la media de la agregación plaquetaria de un 15% y 11%, respectivamente.

5.6.11. Interacciones relevantes más frecuentes con fármacos antineoplásicos

5.6.11.1. Mercaptopurina – metotrexato

Esta IF ha sido muy frecuente en los pacientes pediátricos. Se trata de una asociación intencionada que permite añadir un beneficio adicional en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA). Se ha encontrado un incremento significativo en el AUC y C_{máx} de mercaptopurina durante el uso concomitante (31% y 26% respectivamente), en niños con LLA de riesgo intermedio (Balis 1987). Sin embargo, esta IF, inicialmente positiva, resulta especialmente importante en individuos con deficiencia de actividad en la enzima tiopurina metiltransferasa causada por polimorfismo genético, con el consiguiente aumento de toxicidad por mercaptopurina (Andersen 1998).

5.6.11.2. Ciclofosfamida - ondansetron

En 2 estudios se ha demostrado que ondansetron disminuye la exposición sistémica a ciclofosfamida en pacientes con cáncer. Una pequeña diferencia en la exposición al fármaco resulta importante en términos de respuesta y toxicidad ya que es un agente quimioterápico de estrecho margen terapéutico (Gilbert 1998, Cagnoni 1999). En ambos estudios, ondansetron, bien en monoterapia o en combinación con proclorperazina, disminuyó el AUC de ciclofosfamida, siendo menor en estos pacientes que en el grupo control (73,6 vs 88,3 mg/mL/min y 76,6 vs 90,6 mg/mL/min, respectivamente). Además, el aclaramiento de ciclofosfamida fue mayor en presencia de ondansetron.

Esta IF, clasificada como *moderada* por ambas bases de datos, no se ha descrito con ningún otro antagonista del receptor 5-HT₃. Por ello podría considerarse sustituir el ondansetron por otro anti 5-HT₃ en pacientes que reciben ciclofosfamida. No obstante, cabe señalar que los estudios que describen esta interacción utilizaron dosis de ondansetron mayores (24 mg/día) que las recomendadas actualmente (8mg/día) (Antiemetic Guidelines MASCC 2014).

5.6.11.3. Cisplatino-furosemida

La furosemida puede potenciar el efecto nefro y ototóxico de cisplatino, efectos descritos para cada fármaco de forma individual. Esta IF se considera *grave* según la base de datos Micromedex y *moderada* según Drug Interaction Facts.

La toxicidad renal causada por cisplatino puede ser limitante de dosis, y manifestarse tanto de forma aguda como crónica; cursa con insuficiencia renal y alteraciones hidroelectrolíticas (hipokalemia e hipomagnesemia). Este efecto adverso es dosis dependiente y acumulativo. En los pacientes que reciben cisplatino se debe de asegurar una hidratación adecuada antes, durante y hasta 24 horas tras su administración, para evitar que el fármaco y/o sus metabolitos se unan a las proteínas tubulares renales. Aunque la ficha técnica recomienda, además de hidratación adecuada, la diuresis forzada con el objetivo de reducir las concentraciones de metabolitos tóxicos (Ficha Técnica, Cisplatino®), la utilización de diuréticos es controvertida; así la administración de manitol con cisplatino a dosis bajas no ha demostrado beneficio respecto a la hidratación adecuada, e incluso resulta en mayor toxicidad cuando se administra como mezcla binaria junto con cisplatino; la utilización de furosemida tampoco está exenta de riesgos al ser potencialmente ototóxica, nefrotóxica y resultar en alteraciones hidroelectrolíticas. Por todo ello, diversos autores recomiendan reservar el uso del diurético para pacientes con evidencia de retención hídrica o con factores de riesgo asociados y no como estrategia habitual de reducción de riesgo (Launay-Vacher 2008).

5.6.11.4. Cisplatino-ondansetron

Las Cp de cisplatino pueden disminuir, reduciendo el efecto terapéutico del antineoplásico. Esta IF es clasificada como de severidad *moderada* por la base de datos DIF; el mecanismo por el que se produce es desconocido, y la evidencia disponible, escasa. Datos in vitro no reflejan esta IF (Behnam Motlagh 1995). In vivo, se ha estudiado el efecto de un bolo de 8 mg de ondansetron seguido de una perfusión continua a 1 mg/h sobre la farmacocinética de cisplatino a 165 mg/m² en perfusión de 72 horas en 23 pacientes con trasplante de médula. El esquema de

acondicionamiento incluía, además, ciclofosfamida y carmustina. Este grupo experimental se comparó con un grupo control de 129 pacientes con el mismo esquema quimioterápico pero que recibían proclorperazina en perfusión continua en lugar de ondansetron. En el grupo experimental se observó que las AUC de ciclofosfamida y cisplatino fueron significativamente más bajas, 15% y 19% respectivamente (Cagnoni 1999). No existen datos de esta IF en esquemas de quimioterapia convencional, ni con las dosis de ondansetron recomendadas actualmente (8mg/día) ni se ha descrito con otros antagonistas del receptor 5-HT₃.

5.6.11.5. 5-fluorouracilo – folinato cálcico

La interacción entre el folinato cálcico y el 5-fluorouracilo se utiliza clínicamente para potenciar el efecto del fármaco antineoplásico (Stein 1994), formando parte de protocolos terapéuticos ampliamente estudiados e implementados, especialmente en el tratamiento del cáncer colorrectal.

5.6.12. Otras interacciones relevantes frecuentes en Pediatría

5.6.12.1. Amikacina – furosemida o torasemida

El uso concomitante de aminoglucósidos y diuréticos del asa se debe evitar por riesgo de oto- y nefrotoxicidad aditivas. El diurético incrementa la toxicidad por amikacina mediante la alteración de sus concentraciones plasmáticas y tisulares. Sin embargo, algunos autores concluyen que su administración conjunta no aumenta el riesgo de toxicidad inducida por el aminoglucósido (Smith 1983). En cualquier caso, se recomienda realizar monitorización farmacocinética en pacientes en tratamiento con aminoglucósidos.

5.6.12.2. Riesgo de hiperpotasemia: KCl – espironolactona o captoprilo

Espironolactona es un diurético ahorrador de potasio. Si se administra conjuntamente con suplementos de potasio, aumenta el riesgo de hiperpotasemia,

especialmente en pacientes con la función renal deteriorada (Simborg 1976; Yap 1976).

Captoprilo es un IECA capaz de disminuir los niveles de aldosterona, lo que puede provocar una retención de potasio. Se ha descrito casos de hiperpotasemia severa y arritmias debidas a la ingestión de suplementos de potasio junto con un IECA (Stoltz 1990; Chan 1992).

Ambas IF son bien conocidas y la recomendación es la monitorización de los valores de potasio sérico, modificando los aportes en consecuencia.

5.7. Limitaciones

Primero, es un estudio unicéntrico, por lo que, aunque nuestros hallazgos presentan similitudes con los obtenidos en otros estudios, no se pueden generalizar a otros hospitales. Además, cada centro maneja medicamentos distintos, debido a que no existe uniformidad entre las guías farmacoterapéuticas de los hospitales, si quiera dentro de una misma Comunidad Autónoma. Esto limita tanto el número de interacciones que se pueden detectar como las parejas de fármacos implicadas. La ventaja es que en cada hospital se pueden establecer patrones de prescripción con fármacos conocidos limitando el número de IF que puedan aparecer.

Segundo, existen múltiples bases de datos de interacciones, por lo que la fuente utilizada limita la detección de las interacciones a los fármacos que incluye y a la bibliografía que consulta. En el caso particular de este estudio, las 2 bases de datos, desarrolladas en Estados Unidos, contienen fármacos que no están autorizados en España y no contienen fármacos sí autorizados y de amplio uso, como el metamizol, no utilizados en el ámbito anglosajón. Además, son bases de datos no validadas, y cada una otorga un nivel de severidad y de evidencia a una interacción dada que no tiene por qué coincidir con el que da otra base de datos. De ahí las diferencias halladas entre las 2 bases de datos utilizadas en este estudio.

La abundancia de IF potenciales hace necesario priorizar la atención a aquellas más graves, especialmente si conlleva la actuación clínica para prevenirlas. Parece que es interesante que la base de datos contenga información sobre el manejo clínico de una IF dada, o que asigne un nivel de significación clínica, pero no existe un procedimiento consensuado y validado para esta tarea.

Tercero, el número de IF detectadas puede estar sobrevalorado, ya que no se tuvo en cuenta que algunos medicamentos no se administraron, por ejemplo, porque estuvieran pautados de forma condicionada a la situación o los requerimientos del paciente ("si precisa").

Cuarto, en este estudio no se determinó si la interacción detectada resultó en un problema clínicamente relevante para el paciente. Por otro lado, cuando se identifica un evento adverso provocado por una interacción farmacológica, inmediatamente se ajusta la prescripción. Resultaría no ético evaluar las consecuencias clínicas de una interacción sin haber ajustado la prescripción.

Quinto, las bases de datos se actualizan periódicamente con nueva información que se publica o se descubre. Por ello, los resultados del estudio se convierten en estáticos al momento en el que se realizó el análisis.

VI.- CONCLUSIONES

1. La prevalencia de tratamientos con interacciones farmacológicas potenciales, tanto totales como clínicamente relevantes, y por ambas bases de datos, fue elevada. Los resultados obtenidos, para cada uno de los grupos poblacionales, fueron:

	Prevalencia de IF potenciales totales en los tratamientos analizados		Prevalencia de IF potenciales clínicamente relevantes en los tratamientos analizados	
	MMX	DIF	MMX	DIF
Pacientes adultos oncológicos	81,69%	48,21%	80,97%	32,62%
Pacientes adultos hematológicos	74,45%	69,40%	74,13%	56,78%
Pacientes pediátricos onco-hematológicos	56,67%	58,00%	44,67%	51,33%

2. La densidad de incidencia promedio de interacciones farmacológicas, tanto totales como clínicamente relevantes, y por ambas bases de datos, fue elevada, especialmente en pacientes adultos hematológicos. Los resultados obtenidos para cada uno de estos grupos fueron:

	Densidad de incidencia de IF potenciales totales en los tratamientos analizados (IF por 100 tratamientos-día)		Densidad de incidencia de IF potenciales clínicamente relevantes en los tratamientos analizados (IF por 100 tratamientos-día)	
	MMX	DIF	MMX	DIF
Pacientes adultos oncológicos	222,77	102,08	218,63	61,72
Pacientes adultos hematológicos	437,28	331,95	428,51	240,53
Pacientes pediátricos onco-hematológicos	155,70	153,82	121,04	118,12

3. Las principales características de los pacientes, de sus tratamientos analizados y de las interacciones detectadas fueron:

a) Servicio de Oncología.

La mediana de edad fue de 64 años. El 61,9% de los pacientes presentaba un ECOG ≥ 2 y el 67,5%, enfermedad metastásica. La mediana de comorbilidades por paciente fue de 1. Se prescribieron un total de 7.939 medicamentos (105 antineoplásicos). Se detectaron 1.549 IF totales por MMX y 715 por DIF, agrupadas en 229 y 153 parejas de fármacos; de ellas,

se consideraron clínicamente relevantes 1.521 y 435, agrupadas en 224 y 123 parejas respectivamente.

b) Servicio de Hematología.

La mediana de edad fue de 64 años. El 74,1% de los pacientes presentaba enfermedad maligna, y el 23,3%, un ECOG \geq 2. La mediana de comorbilidades por paciente fue de 2. Se prescribieron un total de 4.450 medicamentos (95 antineoplásicos). Se detectaron 1.349 IF totales por MMX y 1.025 por DIF, agrupadas en 176 y 124 parejas de fármacos; de ellas, se consideraron clínicamente relevantes 1.321 y 740, agrupadas en 172 y 96 parejas respectivamente.

c) Onco-hematología pediátrica.

La mediana de edad fue de 67 meses. El 43,2% de los pacientes presentaba enfermedad oncológica y el 56,8%, hematológica. El ECOG fue 0 en el 87,3% de los pacientes. La mediana de comorbilidades por paciente fue de 0. Se prescribieron un total de 2.012 medicamentos (129 antineoplásicos). Se detectaron 257 IF totales por MMX y 249 por DIF, agrupadas en 58 y 49 parejas de fármacos; de ellas, se consideraron clínicamente relevantes 207 y 193, agrupadas en 54 y 42 parejas respectivamente.

4. En pacientes oncológicos adultos, los principales factores de riesgo asociados a la presencia de interacciones fueron:

- Para Micromedex, el mayor número de fármacos no antineoplásicos fue común a ambas variables. Además, el ECOG \geq 2 se asoció a mayor riesgo de IF clínicamente relevantes.
- Para Drug Interactions Facts, un mayor número de fármacos totales y de comorbilidades. Además, el ECOG \geq 2 y el número de fármacos antineoplásicos se relacionaron con mayor riesgo de IF totales, y un mayor número de fármacos no antineoplásicos con las clínicamente relevantes.

5. En pacientes hematológicos adultos, los principales factores de riesgo asociados a la presencia de interacciones fueron:

- El número de fármacos no antineoplásicos prescritos, común a ambas variables y a ambas bases de datos.
- Para Micromedex, el mayor número de comorbilidades.
- Para Drug Interactions Facts el ECOG < 2 fue significativo para mayor riesgo de IF totales, y las IF clínicamente significativas se relacionaron con mayor edad y mayor valor de bilirrubina sérica.

6. En pacientes pediátricos onco-hematológicos, los principales factores de riesgo asociados a la presencia de interacciones fueron:

- Para Micromedex, el mayor n^o de fármacos no antineoplásicos. Además, el ingreso por un proceso agudo se relacionó con la presencia de IF totales y la enfermedad basal hematológica con las clínicamente relevantes.
- Para Drug Interactions Facts, el ingreso por una causa aguda y el n^o total de fármacos.

7. Existen múltiples diferencias entre las bases de datos utilizadas en el análisis (fármacos que incluyen, parejas de interacciones que detectan, nivel de severidad y evidencia que otorgan a las parejas que detectan en común), lo que hace que el grado de concordancia entre ellas sea bajo y, por tanto, dificulta la propuesta de alternativas terapéuticas y el establecimiento de estrategias de reducción de riesgo.

8. Por su gravedad potencial y frecuencia destacan las siguientes IF: las combinaciones de fármacos depresores del sistema nervioso central usadas en diversas situaciones clínicas; el riesgo de aparición de reacciones extrapiramidales tras la asociación de fármacos antieméticos; el síndrome serotoninérgico por asociación de ISRS con otros fármacos que aumentan la serotonina; la prolongación del intervalo QT, especialmente por combinaciones de antifúngicos azólicos, antagonistas de los receptores 5-HT₃, antipsicóticos, fluoroquinolonas y antidepresivos tricíclicos; y la disminución o el aumento de los niveles de inmunosupresores.

VII.- RESUMEN

Se denomina interacción farmacológica a la acción que un fármaco ejerce sobre otro, de modo que éste experimente un cambio cuantitativo o cualitativo en sus efectos (De Cos 2008). En la práctica clínica es frecuente la administración de diversos fármacos de forma simultánea, bien para conseguir un tratamiento óptimo o bien porque los pacientes sufren diversas afecciones. Los pacientes onco-hematológicos, y en particular aquéllos con enfermedad activa, son especialmente susceptibles a presentar interacciones farmacológicas, ya que además de recibir tratamientos complejos, que incluyen fármacos de estrecho margen terapéutico, presentan otras comorbilidades junto con el deterioro orgánico que acompaña tanto a la patología de base en sí misma como al proceso de envejecimiento.

Existen pocos estudios y con metodologías dispares en este campo, por lo que la epidemiología de interacciones, su gravedad y las estrategias de reducción de riesgos están poco definidas. Quizás la falta de estudios sobre IF en pacientes onco-hematológicos con enfermedad maligna se deba a limitaciones metodológicas, ya que no sería ético evaluar las consecuencias clínicas de las IF de forma prospectiva sin modificar o suspender los fármacos involucrados. Otro aspecto a tener en cuenta es que los signos y síntomas del cáncer actúan como factores de confusión dificultando el diagnóstico de las IF para probar así su causalidad. No se ha determinado todavía la forma más eficiente de prevenir las IF en estos pacientes (Riechelmann 2009).

Por todo lo anterior, y sobre la base de que en parte las IF pueden ser evitables, el objetivo del presente estudio fue conocer la prevalencia, incidencia y los factores de riesgo asociados a la aparición de IF potenciales en los tratamientos de pacientes onco-hematológicos hospitalizados, comparando dos bases de datos ampliamente utilizadas, y discutir las principales IF clínicamente relevantes analizando su gravedad y proponiendo estrategias para minimizar los riesgos potenciales en caso de ser necesario.

Se diseñó un estudio observacional, prospectivo, descriptivo, realizado durante 12 semanas, en el que se recopilaban todos los tratamientos médicos de los pacientes onco-hematológicos ingresados, adultos y niños, con una frecuencia de 2 días no consecutivos por semana. Se recogieron datos demográficos,

diagnósticos, presencia de comorbilidades y parámetros analíticos de función renal y hepática.

Para el análisis de los tratamientos, se cotejaron todas las líneas de prescripción en 2 bases de datos, Micromedex® (Micromedex healthcare series [online]) y Drug Interaction Facts® (Tatro 2012), y se registraron todas las IF detectadas por pares, con el grado de severidad y de evidencia asignado por cada una de ellas. Se estableció la relevancia clínica de la IF en base al grado de severidad, incluyendo las categorías de *contraindicado*, *grave* y *moderado* para la base de datos Micromedex®, y *grave* y *moderado* para Drug Interaction Facts®.

Se analizaron un total de 1.166 tratamientos médicos, pertenecientes a 341 pacientes. Se encontraron un total de 3.155 interacciones farmacológicas por la base de datos Micromedex, y 1.989 por la base de datos Drug Interaction Facts.

Por cuestiones prácticas de análisis y agrupación de datos, la muestra se ha dividido en 3 grupos poblacionales:

1. Grupo de población adulta: Servicio de Oncología.

Se analizaron 699 tratamientos de 246 pacientes, con una mediana (rango) de edad de 64 (17-87) años. El 61,9% de los pacientes presentaba un ECOG ≥ 2 y el 67,5%, metástasis. La mediana de comorbilidades por paciente fue de 1 (0-7). El promedio de los parámetros analíticos recogidos estuvo dentro del rango normal, aunque las transaminasas rozaron el límite superior de éste. El 46,07% de las prescripciones analizadas (322) correspondieron a pacientes que recibieron tratamiento antineoplásico durante el ingreso hospitalario. Se prescribieron un total de 7.939 medicamentos (105 antineoplásicos).

No se detectó ninguna IF en 128 y 362 de los tratamientos analizados por las bases de datos Micromedex® y Drug Interaction Facts®, respectivamente. En los tratamientos restantes, se encontraron 1.549 y 715 IF potenciales, agrupadas en 229 y 153 parejas de fármacos; de ellas, se consideraron IF clínicamente relevantes 1.521 y 435, agrupadas en 224 y 123 parejas de fármacos respectivamente. La prevalencia de tratamientos con alguna IF potencial fue del 81,69% y 48,21%; y de tratamientos con alguna IF clínicamente relevante, del 80,97% y 32,62%,

respectivamente. La densidad de incidencia promedio para las IF potenciales fue de 222,77 y 102,08 IF por 100 tratamientos-día; y para las IF clínicamente relevantes, de 218,63 y 61,72 IF por 100 tratamientos-día, respectivamente.

En el análisis multivariante, los factores de riesgo asociados a la aparición de IF fueron:

VARIABLES DEPENDIENTES	Presencia de IF totales por la base de datos Micromedex	Presencia de IF totales por la base de datos Drug Interaction Facts	Presencia de IF clínicamente relevantes por la base de datos Micromedex	Presencia de IF clínicamente relevantes por la base de datos Drug Interaction Facts
VARIABLES INDEPENDIENTES	GOT Nº fármacos distintos de los antineoplásicos	No administración de tratamiento antineoplásico ECOG \geq 2 Nº comorbilidades Nº fármacos totales Nº fármacos antineoplásicos	ECOG \geq 2 GOT Nº fármacos distintos de los antineoplásicos	No administración de tratamiento antineoplásico Nº comorbilidades Nº fármacos totales Nº fármacos distintos de los antineoplásicos
VARIABLES DEPENDIENTES	Nº de IF totales por la base de datos Micromedex	Nº de IF totales por la base de datos Drug Interaction Facts	Nº de IF clínicamente relevantes por la base de datos Micromedex	Nº de IF clínicamente relevantes por la base de datos Drug Interaction Facts
VARIABLES INDEPENDIENTES	Nº fármacos distintos de los antineoplásicos FA Nº comorbilidades	Nº comorbilidades Nº fármacos totales	Nº fármacos distintos de los antineoplásicos FA Nº comorbilidades	Nº comorbilidades Nº fármacos totales

2. Grupo de población adulta: Servicio de Hematología.

Se analizaron 317 tratamientos de 58 pacientes, con una mediana (rango) de edad de 64 (11-89) años. El 74,1% de los pacientes presentaba enfermedad maligna, y el 23,3% un ECOG \geq 2. La mediana de comorbilidades por paciente fue de 2 (0-6). El promedio de los parámetros analíticos recogidos estuvo dentro del rango normal, excepto la fosfatasa alcalina, marcador inespecífico. El 58,99% de las prescripciones analizadas (187) correspondieron a pacientes que recibieron tratamiento antineoplásico durante el ingreso hospitalario. Se prescribieron un total de 4.450 medicamentos (95 antineoplásicos).

No se detectó ninguna IF en 81 y 97 de los tratamientos analizados por las bases de datos Micromedex® y Drug Interaction Facts®, respectivamente. En los

tratamientos restantes, se encontraron 1.349 y 1.025 IF potenciales, agrupadas en 176 y 124 parejas de fármacos; de ellas, se consideraron IF clínicamente relevantes 1.321 y 740, agrupadas en 172 y 96 parejas de fármacos respectivamente. La prevalencia de tratamientos con alguna IF potencial fue del 74,45% y 69,40%; y de tratamientos con alguna IF clínicamente relevante, del 74,13% y 56,78%, respectivamente. La densidad de incidencia promedio para las IF potenciales fue de 437,28 y 331,95 IF por 100 tratamientos-día; y para las IF clínicamente relevantes, de 428,51 y 240,53 IF por 100 tratamientos-día, respectivamente.

En el análisis multivariante, los factores de riesgo asociados a la aparición de IF fueron:

Variables dependientes	Presencia de IF totales por la base de datos Micromedex	Presencia de IF totales por la base de datos Drug Interaction Facts	Presencia de IF clínicamente relevantes por la base de datos Micromedex	Presencia de IF clínicamente relevantes por la base de datos Drug Interaction Facts
Variables independientes	Nº comorbilidades Nº fármacos distintos de los antineoplásicos	Ausencia de enfermedad maligna ECOG < 2 Nº fármacos distintos de los antineoplásicos	Nº comorbilidades Nº fármacos distintos de los antineoplásicos	Edad Bilirrubina Nº fármacos distintos de los antineoplásicos
Variables dependientes	Nº de IF totales por la base de datos Micromedex	Nº de IF totales por la base de datos Drug Interaction Facts	Nº de IF clínicamente relevantes por la base de datos Micromedex	Nº de IF clínicamente relevantes por la base de datos Drug Interaction Facts
Variables independientes	FA Nº fármacos distintos de los antineoplásicos Nº fármacos totales	Nº fármacos totales Nº fármacos distintos de los antineoplásicos	FA Nº fármacos distintos de los antineoplásicos Nº fármacos totales	Nº fármacos totales Nº fármacos distintos de los antineoplásicos

3. Grupo de población infantil: Onco-hematología pediátrica.

Se analizaron 150 tratamientos de 37 pacientes, con una mediana (rango) de edad de 67 (2-143) meses. El 43,2% de los pacientes presentaba enfermedad oncológica y el 56,8%, hematológica (61,9% maligna). El ECOG fue 0 en el 87,3% de los pacientes. La mediana de comorbilidades por paciente fue de 0 (0-4), y fueron de tipo congénito (cardiopatías, cromosomopatías, disfunciones neurológicas) o alteraciones hormonales secundarias a tumor sólido. El promedio de los parámetros analíticos recogidos estuvo dentro del rango normal, excepto las

transaminasas y la fosfatasa alcalina que estuvieron elevadas. El 60% de las prescripciones analizadas (90) correspondieron a pacientes que recibieron tratamiento antineoplásico durante el ingreso hospitalario. Se prescribieron un total de 2.012 medicamentos (129 antineoplásicos).

No se detectó ninguna IF en 65 y 63 de los tratamientos analizados por las bases de datos Micromedex® y Drug Interaction Facts®, respectivamente. En los tratamientos restantes, se encontraron 257 y 249 IF potenciales, agrupadas en 58 y 49 parejas de fármacos; de ellas, se consideraron IF clínicamente relevantes 207 y 193, agrupadas en 54 y 42 parejas de fármacos respectivamente. La prevalencia de tratamientos con alguna IF potencial fue del 56,67% y 58,00%; y de tratamientos con alguna IF clínicamente relevante, del 44,67% y 51,33%, respectivamente. La densidad de incidencia promedio para las IF potenciales fue de 155,70 y 153,82 IF por 100 tratamientos-día; y para las IF clínicamente relevantes, de 121,04 y 118,12 IF por 100 tratamientos-día, respectivamente.

En el análisis multivariante, los factores de riesgo asociados a la aparición de IF fueron:

Variables dependientes	Presencia de IF totales por la base de datos Micromedex	Presencia de IF totales por la base de datos Drug Interaction Facts	Presencia de IF clínicamente relevantes por la base de datos Micromedex	Presencia de IF clínicamente relevantes por la base de datos Drug Interaction Facts
Variables independientes	Sexo masculino Ingreso por causa aguda Nº fármacos distintos de los antineoplásicos	Sexo masculino Ingreso por causa aguda Edad Nº fármacos totales	Sexo masculino Enfermedad hematológica Nº fármacos distintos de los antineoplásicos	Sexo masculino Ingreso por causa aguda Nº fármacos totales
Variables dependientes	Nº de IF totales por la base de datos Micromedex	Nº de IF totales por la base de datos Drug Interaction Facts	Nº de IF clínicamente relevantes por la base de datos Micromedex	Nº de IF clínicamente relevantes por la base de datos Drug Interaction Facts
Variables independientes	Nº fármacos totales Nº fármacos distintos de los antineoplásicos	Nº fármacos distintos de los antineoplásicos	Nº fármacos distintos de los antineoplásicos	Nº fármacos distintos de los antineoplásicos

En la comparación de las bases de datos, se observaron múltiples diferencias, tanto en las parejas que detecta cada una de ellas como en el nivel de severidad y evidencia que otorgan. El análisis de fiabilidad para la capacidad de detectar la

presencia de alguna IF potencial, tanto totales como clínicamente relevantes, por cada base de datos mostró una concordancia débil, con un valor de kappa (κ) de 0,372 y 0,253 respectivamente, siendo $p < 0,0001$ en ambos casos.

De forma global, la base de datos Micromedex detectó 2.057 IF potenciales, agrupadas en 204 parejas, que no aparecen en Drug Interaction Facts. Por el contrario, en Drug Interaction Facts se encontraron 891 IF potenciales, agrupadas en 98 parejas, que no refleja Micromedex. Entre las 1.098 IF potenciales que detectaron en común, agrupadas en 143 parejas, hubo concordancia en el grado de severidad en 86 parejas ($n = 620$), lo que supone el 19,33% (86/445) de las parejas de IF identificadas en total. Las IF de severidad *moderada* y *leve* fueron similares entre ambas bases de datos (52,19% vs 56,92% y 9,20% vs 15,76%); sin embargo, la base de datos Micromedex detectó mayor número de IF potenciales de severidad *grave* (37,70% vs 27,32%). El análisis de fiabilidad entre los grados de severidad otorgados por cada base de datos mostró una concordancia nula, con un valor de kappa (κ) de -0,062, siendo $p < 0,002$.

De este estudio se puede concluir que tanto la prevalencia de tratamientos con IF potenciales como la densidad de incidencia de interacciones en ellos son elevadas para los pacientes onco-hematológicos, tanto adultos como pediátricos. Los factores de riesgo asociados a la aparición de interacciones han sido heterogéneos entre grupos poblacionales y bases de datos, pero de forma general, se ha encontrado que a mayor número de fármacos prescritos, especialmente no antineoplásicos, aumenta el riesgo de aparición de interacciones farmacológicas.

Por otro lado, existen múltiples diferencias entre las bases de datos utilizadas en el análisis (fármacos que incluyen, parejas de interacciones que detectan, nivel de severidad y evidencia que otorgan a las parejas que detectan en común), lo que hace que el grado de concordancia entre ellas sea bajo y, por tanto, dificulta la propuesta de alternativas terapéuticas y el establecimiento de estrategias de reducción de riesgo.

VIII.- BIBLIOGRAFÍA

Abarca J, Malone DC, Armstrong EP, Grizzle AJ, Hansten PD, van Bergen RC, Lipton RB. Concordance of severity ratings provided in four drug interaction compendia. *J Am Pharm Assoc* 2004;44(2):136-41.

Alffenaar JW, van Assen S, van der Werf TS, Kosterink JG, Uges DR. Omeprazole significantly reduces posaconazole serum trough level. *Clin Infect Dis* 2009;48(6):839.

Allgayer H, Paumgartner G. Studies on the in vitro interaction of D-penicillamine with antacids. *Arzneimittelforschung* 1983;33(3):417-8.

Amariles P. Interacciones medicamentosas. En: Amariles P, editor. *El medicamento. Compendio básico para su utilización correcta*. Medellín: Impresos LTDA; 2002. p. 155-246.

Amariles P, Giraldo NA, Faus MJ. Interacciones medicamentosas: aproximación para establecer y evaluar su relevancia clínica. *Med Clin* 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* 2010;38(9):1499-504.

Andersen JB, Szumlanski C, Weinshilboum RM, Schmiegelow K. Pharmacokinetics, dose adjustments, and 6-mercaptopurine/methotrexate drug interactions in two patients with thiopurine methyltransferase deficiency. *Acta Paediatr* 1998;87(1):108-11.

Anglicheau D, Flamant M, Schlageter MH, Martinez F, Cassinat B, Beaune P, Legendre C, Thervet E. Pharmacokinetic interaction between corticosteroids and tacrolimus after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:2409-14.

Antiemetic Guidelines MASCC: Multinational Association of Supportive Care in Cancer. Update 2014. Consultado el 25/08/2014. Disponible en: http://www.mascc.org/assets/Guidelines-Tools/mascc_guidelines_english_2014.pdf

Argimon Pallás JM, Jiménez Villa J. *Métodos de investigación clínica y epidemiológica*. 3ª edición. Madrid: Elsevier España, S.A; 2004. p. 365: Tabla A. *Número de sujetos necesarios para la estimación de una proporción (variable cualitativa)*.

Armahizer MJ, Seybert AL, Smithburger PL, Kane-Gill SL. Drug-drug interactions contributing to QT prolongation in cardiac intensive care units. *J Crit Care* 2013;28:243-9.

Armijo JA. Farmacocinética: absorción, distribución y eliminación de los fármacos. En: Jesús Flórez, director. *Farmacología humana*. 5ª Edición. Barcelona: Elsevier Masson; 2008. p. 57-85.

Arranz R, Yañez E, Franceschi JL, Fernández-Rañada JM. More about omeprazole-cyclosporine interaction. *Am J Gastroenterol* 1993;88(1):154-5.

Asberg A, Hartmann A, Fjeldså E, Bergan S, Holdaas H. Bilateral pharmacokinetic interaction between cyclosporine A and atorvastatin in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2001;1(4):382-6.

Asgharnejad M, Powell JR, Donn KH, Danis M. The effect of cimetidine dose timing on oral propranolol kinetics in adults. *J Clin Pharmacol* 1988;28(4):339-43.

Bachmann KA, Ghosh R. The use of in vitro methods to predict in vivo pharmacokinetics and drug interactions. *Curr Drug Metab* 2001;2:299-314.

Balis FM, Holcenberg JS, Zimm S, Tubergen D, Collins JM, Murphy RF, et al. The effect of methotrexate on the bioavailability of oral 6-mercaptopurine. *Clin Pharmacol Ther* 1987;41(4):384-7.

Basch E, Hesketh PJ, Kris MG, Prestrud AA, Temin S, Lyman GH. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline update. *J Oncol Pract* 2011;7(6):395-8.

Bayraktar-Ekincioglu A, Demirkan K, Keskin B, Aslantas O, Ozdemir E. Potential drug interactions and side effects in an outpatient oncology clinic: a retrospective descriptive study. *Eur J Hosp Pharm* 2014;21:216-21.

Behnam Motlagh P, Henriksson R, Grankvist K. Interaction of the antiemetics ondansetron and granisetron with the cytotoxicity induced by irradiation, epirubicin, bleomycin, estramustine, and cisplatin in vitro. *Acta Oncol* 1995;34(6):871-5.

Beijnen JH, Lingeman H, Van Munster HA, Underberg WJM. Mitomycin antitumour agents: a review of their physico-chemical and analytical properties and stability. *J Pharm Biomed Anal* 1986;4:275-95.

Beijnen JH, Schellens JHM. Drug interactions in oncology. *Lancet Oncol* 2004;5:489-96.

Benet LZ, Hoener BA. Changes in plasma protein binding have little clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther* 2002;71(3):115-21.

Bjornsson TD, Callaghan JT, Einolf HJ, Fischer V, Gan L, Grimm S, Kao J, King SP, Miwa G, Ni L, Kumar G, McLeod J, Obach RS, Roberts S, Roe A, Shah A, Snikeris F, Sullivan JT, Tweedie D, Vega JM, Walsh J, Wrighton SA. The conduct of in vitro and in vivo drug-drug interaction studies: a PhRMA perspective. *J Clin Pharmacol* 2003;43:443-69.

Bjornsson TD, Huang AT, Roth P, Jacob DS, Christenson R. Effects of high-dose cancer chemotherapy on the absorption of digoxin in two different formulations. *Clin Pharmacol Ther* 1986;39(1):25-8.

Blohmé I, Idström JP, Andersson T. A study of the interaction between omeprazole and cyclosporine in renal transplant patients. *Br J Clin Pharmacol* 1993;35(2):156-60.

Blower P, de Wit R, Goodin S, Aapro M. Drug-drug interactions in oncology: Why are they important and can they be minimized? *Crit Rev Oncol Hematol* 2005;55(2):117-42.

Boakes AJ, Laurence DR, Teoh PC, Barar FS, Benedikter LT, Prichard BN. Interactions between sympathomimetic amines and antidepressant agents in man. *Br Med J* 1973;1:311-5.

Borda IT, Sloane D, Jick H. Assessment of adverse reactions with a drug surveillance program. *JAMA* 1968;205:645-7.

Boven E, Verschraagen M, Hulscher TM, Erkelens CA, Hausheer FH, Pinedo HM, van der Vijgh WJ. BNP7787, a novel protector against platinum-related toxicities, does not affect the efficacy of cisplatin or carboplatin in human tumour xenografts. *Eur J Cancer* 2002;38(8):1148-56.

Braun F, Schöcklmann H, Ziegler E, Kunzendorf U, Armstrong VW, Renders L. Increased mycophenolic acid exposure in stable kidney transplant recipients on tacrolimus as compared with those on sirolimus: implications for pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther* 2009;86(4):411-5.

Cadieux RJ. Drug interactions in the elderly. *Postgrad Med* 1989;86(8):179-86.

Cagnoni PJ, Matthes S, Day TC, Bearman SI, Shpall EJ, Jones RB. Modification of the pharmacokinetics of high-dose cyclophosphamide and cisplatin by antiemetics. *Bone Marrow Transplant* 1999;24(1):1-4.

Campana C, Regazzi MB, Buggia I, Molinaro M. Clinically significant drug interactions with cyclosporin. An update. *Clin Pharmacokinet* 1996;30(2):141-79.

Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, Bennett MI, Brunelli C, Cherny N, Dale O, De Conno F, Fallon M, Hanna M, Haugen DF, Juhl G, King S, Klepstad P, Laugsand EA, Maltoni M, Mercadante S, Nabal M, Pigni A, Radbruch L, Reid C, Sjogren P, Stone PC, Tassinari D, Zeppetella G. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *J Pain Symptom Manage* 2012;43(5):833-41.

Cates CJ, Lasserson TJ. Combination formoterol and inhaled steroid versus beta2- agonist as relief medication for chronic asthma in adults and children (Review). *The Cochrane Library* 2013, Issue 5. Consultado el 27/01/2014. Disponible en: <http://www.update-software.com//BCP/WileyPDF/EN/CD007085.pdf>

Carcelero E, Anglada H, Tuset M, Creus N. Interactions between oral antineoplastic agents and concomitant medication: a systematic review. *Drug Saf* 2013;12(3):403-20.

Chan TYK, Critchley JAJH. Life-threatening hyperkalaemia in an elderly patient receiving captopril, furosemide and potassium supplements. *Drug Saf* 1992;7:159-61.

Conlin PR, Moore TJ, Swartz SL, Barr E, Gazdick L, Fletcher C, DeLucca P, Demopoulos L. Effect of indomethacin on blood pressure lowering by captopril and losartan in hypertensive patients. *Hypertension* 2000;36:461-5.

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

D'Arcy PF, McElnay JC. Drug-antacid interactions: assessment of clinical importance. *Drug Intell Clin Pharm* 1987;21:607-17.

De Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, Chi KN, Jones RJ, Goodman OB Jr, Saad F, Staffurth JN, Mainwaring P, Harland S, Flaig TW, Hutson TE, Cheng T, Patterson H, Hainsworth JD, Ryan CJ, Sternberg CN, Ellard SL, Fléchon A, Saleh M, Scholz M, Efstathiou E, Zivi A, Bianchini D, Loriot Y, Chieffo N, Kheoh T, Haqq CM, Scher HI; COU-AA-301 Investigators. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364(21):1995-2005.

De Cos MA. Interacciones de fármacos y sus implicaciones clínicas. En: Jesús Flórez, director. *Farmacología humana*. 5ª edición. Barcelona: Elsevier Masson; 2008. p. 213-27.

de Maistre E, Allart C, Lecompte T, Bollaert PE. Severe bleeding associated with use of low molecular weight heparin and selective serotonin reuptake inhibitors. *Am J Med* 2002;113(6):530-2.

Del Arco C, Flórez J. Metabolismo de los fármacos. En: Jesús Flórez, director. *Farmacología humana*. 5ª edición. Barcelona: Elsevier Masson; 2008. p. 87-100.

Deppermann KM, Lode H, Höffken G, Tschink G, Kalz C, Koeppe P. Influence of ranitidine, pirenzepine, and aluminum magnesium hydroxide on the bioavailability of various antibiotics, including amoxicillin, cephalexin, doxycycline, and amoxicillin-clavulanic acid. *Antimicrob Agents Chemother* 1989;33(11):1901-7.

Di Castri A, Jacquot JM, Hemmi P, Moati L, Rouy JM, Compan B, Nachar H, Bossy-Vassal A. Interactions medicamenteuses: etude de 409 ordonnances établies a l'issue d'une hospitalisation gériatrique. *Thérapie* 1995;50:259-64.

Dunlop KA, Carson DJ, Shields MD. Hypoglycemia due to adrenal suppression secondary to high-dose nebulized corticosteroid. *Pediatr Pulmonol* 2002;34(1):85-6.

el-Yazigi A, Chaleby K, Gad A, Raines DA. Steady-state kinetics of fluoxetine and amitriptyline in patients treated with a combination of these drugs as compared with those treated with amitriptyline alone. *J Clin Pharmacol* 1995;35(1):17-21.

Faber KN, Müller M, Jansen PLM. Drug transport proteins in the liver. *Adv Drug Deliv Rev* 2003;55:107-24.

FASS (Pharmaceutical Specialities in Sweden). Stockholm: INFO Lakemedelsinformation AB (Drug information), 1997. Consultado el 28/12/2012. Disponible en: <http://www.fass.se>

Federico S, Carrano R, Capone D, Gentile A, Palmiero G, Basile V. Pharmacokinetic interaction between levofloxacin and ciclosporin or tacrolimus in kidney transplant recipients: ciclosporin, tacrolimus and levofloxacin in renal transplantation. *Clin Pharmacokinet* 2006;45(2):169-75.

Fernández de Palencia Espinosa MA, Díaz Carrasco MS, Fuster Soler JL, Ruíz Merino G, De la Rubia Nieto MA, Espuny Miró A. Pharmacoepidemiological study of drug-drug interactions in onco-hematological pediatric patients. *Int J Clin Pharm* 2014;36(6):1160-9.

Ficha Técnica. Consultado el 25/08/2014. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>

Fizazi K, Scher HI, Molina A, Logothetis CJ, Chi KN, Jones RJ, Staffurth JN, North S, Vogelzang NJ, Saad F, Mainwaring P, Harland S, Goodman OB Jr, Sternberg CN, Li JH, Kheoh T, Haqq CM, de Bono JS; COU-AA-301 Investigators. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2012;13:983-92.

Fromm MF. Importance of P-glycoprotein for drug disposition in humans. *Eur J Clin Invest* 2003;33 Suppl 2:6-9.

Fromm MF. P-glycoprotein: a defense mechanism limiting oral bioavailability and CNS accumulation of drugs. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2000;38:69-74.

Fulda TR, Valuck RJ, Vander Zanden J, Parker S, Byrns PJ. Disagreement among drug compendia on inclusion and ratings of drug-drug interactions. *Curr Ther Res* 2000;61:540-8.

Gabison A, Shmeeda H, Barenholz Y. Pharmacokinetics of pegylated liposomal doxorubicin: review of animal and human studies. *Clin Pharmacokinet* 2003;42:419-36.

Galindo-Ocaña J, Gil-Navarro MV, García-Morillo JS, Bernabeu-Wittel M, Ollero-Baturone M, Ortiz-Camuñez MA. Interacciones medicamentosas en pacientes pluripatológicos. *Rev Clin Esp* 2010;210(6):270-8.

García Gómez J, Pérez López ME, Alonso Bermejo M, Escobar Álvarez Y, García Mata J. SEOM guide to antiemetic prophylaxis in cancer patients treated with chemotherapy 2013. *Clin Transl Oncol* 2013;15:1030-6.

Geick A, Eichelbaum M, Burk O. Nuclear receptor response elements mediate induction of intestinal MDR1 by rifampin. *J Biol Chem* 2001;276:14581-7.

Gilbert CJ, Petros WP, Vredenburg J, Hussein A, Ross M, Rubin P, et al. Pharmacokinetic interaction between ondansetron and cyclophosphamide during high-dose chemotherapy for breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1998;42(6):497-503.

Gjestad C, Westin AA, Skogvoll E, Spigset O. Effect of proton pump inhibitors on the serum concentrations of the selective serotonin reuptake inhibitors citalopram, escitalopram and sertraline. *Ther Drug Monit* 2015. PMID: 24887634

Goldberg RM, Mabee J, Chan L, Wong S. Drug-drug and drug-disease interactions in the ED; analysis of a high-risk population. *Am J Emerg Med* 1996;14:447-50.

Guastaldi RBF, Reis AMM, Figueras A, Secoli SR. Prevalence of potential drug-drug interactions in bone marrow transplant patients. *Int J Clin Pharm* 2011;33:1002-9.

Guengerich F. Cytochromes P450, Drugs, and Diseases. *Molecular Interventions* 2003; 3:194-204.

Guthrie SK, Lane EA. Reinterpretation of the pharmacokinetic mechanism of oral benzodiazepine ethanol interaction. *Alcoholism* 1986;10:686-90.

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* 2013;71:1619–27.

Haidar C, Jeha S. Drug interactions in childhood cancer. *Lancet Oncol* 2011;12:92–9.

Harmsen S, Meijerman I, Beijnen JH, Schellens JHM. The role of nuclear receptors in pharmacokinetic drug-drug interactions in oncology. *Cancer Treatment Reviews* 2007; 33: 369-80.

Haumschild MJ, Ward ES, Bishop JM, Haumschild MS. Pharmacy-based computer system for monitoring and reporting drug interactions. *Am J Hosp Pharm* 1987;44(2):345-8.

Hausheer FH, Parker AR, Petluru PN, Jair KW, Chen S, Huang Q, Chen X, Ayala PY, Shanmugarajah D, Kochat H. Mechanistic study of BNP7787-mediated cisplatin nephroprotection: modulation of human aminopeptidase N. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011;67(2):381-91.

Haizin R, Abuzetun JY, Suker M, Porter J. Rhabdomyolysis Induced by Simvastatin-Fluconazole Combination. *J Natl Med Assoc* 2008;100(4):444-6.

Heerdink ER, Leufkens HG, Herings RM, Ottervanger JP, Stricker BH, Bakker A. NSAIDs associated with increased risk of congestive heart failure in elderly patients taking diuretics. *Arch Intern Med* 1998;158(10):1108-12.

Henderson JL, Polk RE, Kline BJ. In vitro Inactivation of gentamicin, tobramycin, and netilmicin by carbenicillin, azlocillin, or mezlocillin. *Am J Hosp Pharm* 1981;38(8):1167-70.

Horn JR, Hansten PD, Chan LN. Proposal for a new tool to evaluate drug interaction cases. *Ann Pharmacother* 2007;41:674-80.

Hugel H, Ellershaw JE, Dickman A. Clonazepam as an adjuvant analgesic in patients with cancer-related neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage* 2003;26(6):1073-4.

Hui KK. Hypertensive crisis induced by interaction of clonidine with imipramine. *J Am Geriatr Soc* 1983;31(3):164-5.

Hyatt JL, Tsurkan L, Morton CL, Yoon KJ, Harel M, Brumshtein B, Silman I, Sussman JL, Wadkins RM, Potter PM. Inhibition of acetylcholinesterase by the anticancer prodrug CPT-11. *Chem Biol Interact* 2005;157-158:247-52.

Hynninen VV, Olkkola KT, Leino K, Lundgren S, Neuvonen PJ, Rane A, Valtonen M, Vyyryläinen H, Laine K. Effects of the antifungals voriconazole and fluconazole on the pharmacokinetics of s-(+)- and R-(-)-Ibuprofen. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:1967-72.

Ibáñez A, Alcalá M, García J, Puche E. Interacciones medicamentosas en pacientes de un servicio de medicina interna. *Farm Hosp* 2008;32(5):293-7.

Impicciatore P, Choonara I, Clarkson A, Provasi D, Pandolfini C, Bonati M. Incidence of adverse drug reactions in pediatric in/out-patients: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Br J Clin Pharmacol* 2001;52:77-83.

Iniesta-Navalón C, Urbietta-Sanz E, Gascón-Cánovas JJ. Análisis de las interacciones medicamentosas asociadas a la farmacoterapia domiciliaria en pacientes ancianos hospitalizados. *Rev Clin Esp* 2011;211(7):344-51.

Ishikura C, Ishizuka H. Evaluation of a computerized drug interaction checking system. *Int J Biomed Comput* 1983;14:311-9.

Janchawee B, Wongpoowarak W, Owatranporn T, Chongsuvivatwong V. Pharmacoepidemiologic study of potential drug interaction in outpatients of a university hospital in Thailand. *J Clin Pharm Ther* 2005; 30:13-20.

Jankel CA, Speedie SM. Detecting drug interactions: a review of the literature. *DICP* 1990;24(10):982-9.

Jansman FG, Idzinga FS, Smit WM, de Graaf JC, Coenen JL, Sleijfer DT, Brouwers JR. Classification and occurrence of clinically significant drug interactions with irinotecan and oxaliplatin in patients with metastatic colorectal cancer. *Clin Ther* 2005; 27: 327-35.

Kahri J, Valkonen M, Bäcklund T, Vuoristo M, Kivistö KT. Rhabdomyolysis in a patient receiving atorvastatin and fluconazole. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 60(12):905-7.

Kang BC, Yang CQ, Cho HK, Suh OK, Shin WG. Influence of fluconazole on the pharmacokinetics of omeprazole in healthy volunteers. *Biopharm Drug Dispos* 2002;23(2):77-81.

Kannan G, Anitha R, Vanitha Rani N, Thennarasu P, Alish J, Vasantha J, Martin JR, Uma MRC. A study of drug-drug interactions in cancer patients of a south Indian tertiary care teaching. *J Postgrad Med* 2011;57:206-10.

Kees MG, Steinke T, Moritz S, Rupprecht K, Paulus EM, Kees F, Bucher M, Faerber L. Omeprazole impairs the absorption of mycophenolate mofetil but not of enteric-coated mycophenolate sodium in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2012;52(8):1265-72.

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

Kharasch ED, Walker A, Hoffer C, Sheffels P. Evaluation of first-pass cytochrome P450 3A (CYP3A) and P-glycoprotein activities using alfentanil and fexofenadine in combination. *J Clin Pharmacol* 2005;45:79-88.

Kiang TK, Ensom MH, Chang TK. UDP-glucuronosyltransferases and clinical drug-drug interactions. *Pharmacol Ther* 2005;106:97-132.

Kim ES, Lu C, Khuri FR, Tonda M, Glisson BS, Liu D, Jung M, Hong WK, Herbst RS. A phase II study of STEALTH cisplatin (SPI-77) in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2001; 34: 427-32.

Kitson R, Carr B. Tramadol and severe serotonin syndrome. *Anaesthesia* 2005;60:934-5.

Kremens B, Brendel E, Bald M, Czyborra P, Michel MC. Loss of blood pressure control on withdrawal of fluconazole during nifedipine therapy. *Br J Clin Pharmacol* 1999;47(6):707-8.

Kuypers DR, Verleden G, Naesens M, Vanrenterghem Y. Drug interaction between mycophenolate mofetil and rifampin: possible induction of uridine diphosphate-glucuronosyltransferase. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 78:81-8.

Kuypers DR, Ekberg H, Grinyó J, Nashan B, Vincenti F, Snell P, Mamelok RD, Bouw RM. Mycophenolic acid exposure after administration of mycophenolate mofetil in the presence and absence of cyclosporine in renal transplant recipients. *Clin Pharmacokinet* 2009;48:329-41.

Landis RJ, Koch GG. An application of hierarchical Kappa type statistic in the assessment of majority agreement amount multiple observers. *Biometrics* 1977; 33: 363-74.

Laugesen S, Enggaard TP, Pedersen RS, Sindrup SH, Brøsen K. Paroxetine, a cytochrome P450 2D6 inhibitor, diminishes the stereoselective O-demethylation and reduces the hypoalgesic effect of tramadol. *Clin Pharmacol Ther* 2005;77(4):312-23.

Launay-Vacher V, Izzedine H, Deray G. Statins' dosage in patients with renal failure and cyclosporine drug-drug interactions in transplant recipient patients. *Int J Cardiol* 2005;101(1):9-17.

Launay-Vacher V, Izzedine H, Karie S, Hulot JS, Baumelou A, Deray G. Renal tubular drug transporters. *Nephron Physiol* 2006;103:97-106.

Launay-Vacher V, Rey JB, Isnard-Bagnis C, Deray G, Daouphars M. Prevention of cisplatin nephrotoxicity: state of the art and recommendations from the European Society of Clinical Pharmacy Special Interest Group on Cancer Care. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008;61:903-9.

Lee CR, Thrasher KA. Difficulties in anticoagulation management during coadministration of warfarin and rifampin. *Pharmacotherapy* 2001;21(10):1240-6.

Lee PC, Hung CJ, Lei HY, Tsai YC. Suspected acute post-transplant neuropsychosis due to interaction of morphine and cyclosporin after a renal transplant. *Anaesthesia* 2000;55(8):827-8.

Lee W, Kim RB. Transporters and renal drug elimination. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2004;44:137-66.

Li W, Zeng S, Yu LS, Zhou Q. Pharmacokinetic drug interaction profile of omeprazole with adverse consequences and clinical risk management. *Ther Clin Risk Manag* 2013;9:259-71.

Lin JH, Yamazaki M. Clinical relevance of P-glycoprotein in drug therapy. *Drug Metab Rev* 2003;35:417-54.

Lindenbaum J, Maulitz RM, Butler VP Jr. Inhibition of digoxin absorption by neomycin. *Gastroenterology* 1976;71(3):399-404.

Lipton HL, Bero LA, Bird JA, McPhee SJ. The impact of clinical pharmacists' consultations on physicians' geriatric drug prescribing. *Med Care* 1992;30:646-58.

Liu WM. Enhancing the cytotoxic activity of novel targeted therapies-is there a role for a combinatorial approach? *Curr Clin Pharmacol* 2008;(2):108-17.

Lomaestro BM, Bailie GR. Quinolone-cation interactions: a review. *DICP* 1991;25(11):1249-58.

López Vázquez P, Rodríguez Moreno C, Durán Parrondo C, Tato Herrero F, Rodríguez López I, Lado Lado FL. Interacciones entre medicamentos prescritos al alta en un Servicio de Medicina Interna. *An Med Interna* 2005;22:69-75.

Mackenzie PI, Owens IS, Burchell B, Bock KW, Bairoch A, Bélanger A, Fournel-Gigleux S, Green M, Hum DW, Iyanagi T, Lancet D, Louisot P, Magdalou J, Chowdhury JR, Ritter JK, Schachter H, Tephly TR, Tipton KF, Nebert DW. The UDP glycosyltransferase gene superfamily: recommended nomenclature update based on evolutionary divergence. *Pharmacogenetics* 1997;7(4):255-69.

Malan DR, Krantz E, David N, Wirtz V, Hammond J, McGrath D. Efficacy and safety of atazanavir, with or without ritonavir, as part of once-daily highly active antiretroviral therapy regimens in antiretroviral-naïve patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008;47(2):161-167.

Maltz HC, Balog DL, Cheigh JS. Rhabdomyolysis associated with concomitant use of atorvastatin and cyclosporine. *Ann Pharmacother* 1999;33(11):1176-9.

Manchon ND, Bercoff E, Lamarchand P, Chassagne P, Senant J, Bourreille J. Fréquence et gravité des interactions médicamenteuses dans une population âgée: étude prospective concernant 639 malades. *Rev Med Interne* 1989;10:521-5.

Manon-Espaillet R, Burnstine TH, Remler B, Reed RC, Osorio I. Antiepileptic drug intoxication: factors and their significance. *Epilepsia* 1991;32:96-100.

Martín MT, Codina C, Tuset M, Carné X, Nogué S, Ribas J. Problemas relacionados con la medicación como causa del ingreso hospitalario. *Med Clin* 2002;118:205-10.

Martinbiancho J, Zuckermann J, Dos Santos L, Silva MM. Profile of drug interactions in hospitalized children. *Pharm Pract* 2007;5(4):157-61.

Martínez-Mir I, García-López M, Palop V, Ferrer JM, Rubio E, Morales-Oliva FJ. A prospective study of adverse drug reactions in hospitalized children. *Br J Clin Pharmacol* 1999;47:681-8.

Mathijssen RH, Verweij J, de Bruijn P, Loos WJ, Sparreboom A. Effects of St. John's wort on irinotecan metabolism. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:1247-9.

McLeod HL. Clinically relevant drug-drug interactions in oncology. *Br J Clin Pharmacol* 1998;45:539-44.

Meerum Terwogt JM, Groenewegen G, Pluim D, Maliepaard M, Tibben MM, Huisman A, ten Bokkel Huinink WW, Schot M, Welbank H, Voest EE, Beijnen JH, Schellens JM. Phase I and pharmacokinetic study of SPI-77, a liposomal encapsulated dosage form of cisplatin. *Cancer Chemother Pharmacol* 2002;49:201-10.

Mercadante S, Porzio G, Valle A, Aielli F, Casuccio A, on behalf of the Home Care-Italy Group. Palliative sedation in patients with advanced cancer followed at home: a prospective study. *J Pain Symptom Manage* 2014;47:860-6.

Micromedex®. Micromedex healthcare series: interactions (updated periodically). Thomson Reuters (Healthcare) Inc. [online]. Acceso: marzo a septiembre de 2013. Disponible en: <http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/>

Milano G, Spano JP, Leyland-Jones B. EGFR-targeting drugs in combination with cytotoxic agents: from bench to bedside, a contrasted reality. *Br J Cancer* 2008;99:1-5.

Minh VL, McCartGM, Tsourounis C. An assessment of free, online drug-drug interaction screening programs (DSPs). *Hosp Pharm* 2003;38:662-8.

Mino-León D, Galván-Plata ME, Doubova SV, Flores-Hernández S, Reyes-Morales H. A pharmacoepidemiological study of potential drug interactions and their determinant factors in hospitalized patients. *Rev Invest Clin* 2011;63(2):170-8.

Miranda V, Fede A, Nobuo M, Ayres V, Giglio A, Miranda M, Riechelmann RP. Adverse drug reactions and drug interactions as causes of hospital admission in oncology. *J Pain Symptom Manage* 2011;42(3):342-53.

Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, Janecek E, Domecq C, Greenblatt DJ. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30:239-45.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Adult Cancer Pain. Versión 2.2014. Consultado el 25/08/2014. Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pain.pdf

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Antiemesis. Versión 2.2014. Consultado el 25/08/2014. Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Palliative Care. Versión 1.2014. Consultado el 25/08/2014. Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/palliative.pdf

Nelson DR, Koymans L, Kamataki T, Stegeman JJ, Feyereisen R, Waxman DJ, Waterman MR, Gotoh O, Coon MJ, Estabrook RW, Gunsalus IC, Nebert DW. P450 superfamily: up date on new sequences, gene mapping, accession numbers and nomenclature. *Pharmacogenetics* 1996;6(1):1-42.

Nies AS. Principles of therapeutics. En: Hardman JG, Limbird LE, editors. Goodman & Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 45-66.

Ohno Y, Hisaka A, Ueno M, Suzuki H. General framework for the prediction of oral drug interactions caused by CYP3A4 induction from in vivo information. *Clin Pharmacokinet* 2008;47(10):669-80.

Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982;5:649-55.

Paille R, Pissochet P. L'ordonnance et les interactions médicamenteuses: étude prospective chez 896 patients traités pour hypertension artérielle en médecine générale. *Thérapie* 1995;50:253-8.

Panel de Consenso. Segundo Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos. *Ars Pharmaceutica*. 2002;43:175-84.

Pascual J, Marcén R, Orea OE, Navarro M, Alarcón MC, Ocaña J, Villafruela JJ, Burgos FJ, Ortuño J. Interaction between omeprazole and tacrolimus in renal allograft recipients: a clinical-analytical study. *Transplant Proc* 2005;37(9):3752-3.

Peral Aguirregoitia J, Lertxundi Etxebarria U, Martínez Bengoechea MJ, Mora Atorrasagasti O, Franco Lamela E, Gabilondo Zelaia I. Evaluación prospectiva de interacciones entre medicamentos en pacientes ingresados mediante una aplicación informática. *Farm Hosp* 2007;31(2):93-100.

PharmGKB®. The Pharmacogenomics Knowledgebase. U.S. Department of Health & Human Services (HHS). Consultado: 27/01/2014. Disponible en: <https://www.pharmgkb.org/>

Phillips KA, Veenstra DL, Oren E, Lee JK, Sadee W. Potential role of pharmacogenomics in reducing adverse drug reactions: a systematic review. *JAMA* 2001;286:2270-9.

Pou L, Brunet M, Cantarell C, Vidal E, Oppenheimer F, Monforte V, Vilardell J, Roman A, Martorell J, Capdevila L. Mycophenolic acid plasma concentration: influence of comedication. *Ther Drug Monit* 2001;23(1):35-8.

Prescott WA Jr, Callahan BL, Park JM. Tacrolimus toxicity associated with concomitant metoclopramide therapy. *Pharmacotherapy* 2004;24(4):532-7.

Preskorn SH, Baker B. Fatality associated with combined fluoxetine-amitriptyline therapy. *JAMA* 1997;277(21):1682.

Puckett WH, Visconti JA. An epidemiological study of the clinical significance of drug-drug interaction in a private community hospital. *Am J Hosp Pharm* 1971;28:247-53.

Qorraj-Bytyqi H, Hoxha R, Krasniqi S, Bahtiri E, Krasniqi V. The incidence and clinical relevance of drug interactions in pediatrics. *J Pharmacol Pharmacother* 2012;3(4): 304-7.

Rafiyath SM, Rasul M, Lee B, Wei G, Lamba G, Liu D. Comparison of safety and toxicity of liposomal doxorubicin vs. conventional anthracyclines: a meta-analysis. *Exp Hematol Oncol* 2012;1(1):10.

Rashed AN, Wong ICK, Cranswick N, Hefele B, Tomlin S, Jackman J, Lee K, Hon KL, Ong J, Ghaleb M, Chua SS, Hui TM, Rascher W, Neubert A. Adverse drug reactions in children – International Surveillance and Evaluation (ADVISE). A multicenter cohort study. *Drug Saf* 2012;35(6):481-94.

Rastogi R, Swarm RA, Patel TA. Case scenario: opioid association with serotonin syndrome: implications to the practitioners. *Anesthesiology* 2011;115(6):1291-8.

Reif S, Nicolson MC, Bisset D, Reid M, Kloft C, Jaehde U, McLeod HL. Effect of grapefruit juice intake on etoposide bioavailability. *Eur J Clin Pharmacol* 2002;58(7):491-4.

Reimche L, Forster AJ, van Walraven C. Incidence and contributors to potential drug-drug interactions in hospitalized patients. *J Clin Pharmacol* 2011;51:1043-50.

Rendic S. Summary of information on human CYP enzymes: human P450 metabolism data. *Drug Metab Rev* 2002;34(1-2):83-448.

Riechelmann RP, Del Giglio A. Drug interactions in oncology: how common are they? *Ann Oncol* 2009;20:1907-12.

Riechelmann RP, Krzyzanowska MK, O'Carroll A, Zimmermann C. Symptom and medication profiles among cancer patients attending a palliative care clinic. *Support Care Cancer* 2007a; 15: 1407-12.

Riechelmann RP, Moreira F, Smaletz O, Saad ED. Potential for drug interactions in hospitalized cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 2005;56:286-90.

Riechelmann RP, Tannock IF, Wang L, Saad ED, Taback NA, Krzyzanowska MK. Potential drug interactions and duplicate prescriptions among cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2007b;99:592-600.

Riechelmann RP, Zimmermann C, Chin S, Wang L, O'Carroll A, Zarinehbab S, Krzyzanowska MK. Potential drug interactions in cancer patients receiving palliative care exclusively. *J Pain Symptom Manage* 2008;35:535-43.

Ripamonti CI, Santini D, Maranzano E, Berti M, Roila F. Management of Cancer Pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2012;23(Suppl 7):vii39-vii154.

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

Romero R, Castellote E, Ocón J, Wagner B. Controlled multicenter study with quinapril, hydrochlorothiazide, and combination in patients with moderate to severe hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995;26(1):114-18.

Ross AL, Slain D, Cumpston A, Bryant AM, Hamadani M, Craig M. Evaluation of an alternative posaconazole prophylaxis regimen in haematological malignancy patients receiving concomitant stress ulcer prophylaxis. *Int J Antimicrob Agents* 2012;40(6):557-61.

Ryan CJ, Shah S, Efstathiou E, Smith MR, Taplin ME, Bublely GJ, Logothetis CJ, Kheoh T, Kilian C, Haqq CM, Molina A, Small EJ. Phase II study of abiraterone acetate in chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer displaying bone flare discordant with serologic response. *Clin Cancer Res* 2011;17(14):4854-61.

Safra T. Cardiac safety of liposomal anthracyclines. *Oncologist* 2003; 8 (suppl 2): 17–24.

Sánchez Muñoz-Torrero JF, Barquilla P, Velasco R, Fernández Capitan MC, Pacheco N, Lucia Vicente L, Chicón JL, Trejo S, Zamorano J, Lorenzo Hernandez A. Adverse drug reactions in internal medicine units and associated risk factors. *Eur J Clin Pharmacol* 2010;66:1257-64.

Sand TE, Jacobsen S. Effect of urine pH and flow on renal clearance of methotrexate. *Eur J Clin Pharmacol* 1981;19(6):453-6.

Schmitt A, Gladieff L, Laffont CM, Evrard A, Boyer JC, Lansiaux A, Bobin-Dubigeon C, Etienne-Grimaldi MC, Boisdrón-Celle M, Mousseau M, Pinguet F, Floquet A, Billaud EM, Durdux C, Le Guellec C, Mazières J, Lafont T, Ollivier F, Concordet D, Chatelut E. Factors for hematopoietic toxicity of carboplatin: refining the targeting of carboplatin systemic exposure. *J Clin Oncol* 2010;28(30):4568-74.

Schouler L, Dumas F, Couzigou P, Janvier G, Winnock S, Saric J. Omeprazole-cyclosporin interaction. *Am J Gastroenterol* 1991;86(8):1097.

Schuster BG, Fleckenstein L, Wilson JP, Peck CC. Low incidence of adverse reactions due to drug-drug interaction in a potentially high risk population of medical inpatients. *Clin Res* 1982;30:258.

Seifeldin RA, Marcos-Alvarez A, Gordon FD, Lewis WD, Jenkins RL. Nifedipine interaction with tacrolimus in liver transplant recipients. *Ann Pharmacother* 1997;31(5):571-5.

Shen DD, Azarnoff DL. Clinical pharmacokinetics of methotrexate. *Clin Pharmacokinet* 1978;3(1):1-13.

Shinn AF, Shrewsbury RP, Anderson KW. Development of a computerized drug interaction database (Medicom) for use in a patient specific environment. *Drug Inf J* 1983;17(3):205-10.

Simborg DW. Medication prescribing on a university medical service- the incidence of drug combinations with potential adverse interactions. *Johns Hopkins Med J* 1976;139:23-6.

Smith CR, Lietman PS. Effect of furosemide on aminoglycoside-induced nephrotoxicity and auditory toxicity in humans. *Antimicrob Agents Chemother* 1983;23(1):133-7.

Smith JW, Seidl LG, Cluff LE. Studies on the epidemiology of adverse drug reactions: V. Clinical factors influencing susceptibility. *Ann Intern Med* 1966;65:629-40.

Smith P, Bullock JM, Booker BM, Haas CE, Berenson CS, Jusko WJ. The influence of St. John's wort on the pharmacokinetics and protein binding of imatinib mesylate. *Pharmacotherapy* 2004;24:1508-14.

Smithburger PL, Kane-Gill SL, Seybert AL. Drug-drug interactions in cardiac and cardiothoracic intensive care units. An analysis of patients in an academic medical centre in the US. *Drug Saf* 2010;33(10):879-88.

Smithburger PL, Kane-Gill SL, Seybert AL. Drug–drug interactions in the medical intensive care unit: an assessment of frequency, severity and the medications involved. *Int J Pharm Pract* 2012;20:402-8.

Soria JC, Mauguen A, Reck M, Sandler AB, Saijo N, Johnson DH, Burcoveanu D, Fukuoka M, Besse B, Pignon JP, on behalf of the meta-analysis of bevacizumab in advanced NSCLC collaborative group. Systematic review and meta-analysis of randomised, phase II/III trials adding bevacizumab to platinum-based chemotherapy as first-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2013;24(1):20.

Sparreboom A, Van Tellingen O, Nooijen WJ, Beijnen JH. Non-linear pharmacokinetics of paclitaxel in mice results from the pharmaceutical vehicle cremophor EL. *Cancer Res* 1996;56:2112-15.

Stanton LA, Peterson GM, Rumble RH, Cooper GM, Polack AE. Drug-related admissions to an Australian hospital. *J Clin Pharm Ther* 1994;19:341-7.

Stein TA, Burns GP, Bailey B, Citron ML. 5-fluorouracil pharmacokinetics in patients with metastatic colorectal carcinoma after high-dose leucovorin. *Cancer Invest* 1994;12:375-8.

Stockley BK. Consideraciones generales y revisión de algunos mecanismos básicos de interacción. En: Baxter K, Editor. *Interacciones farmacológicas*. 4ª edición. Barcelona: Pharma Editores SL; 2009. p. 1-11.

Stoltz ML, Andrews CE. Severe hyperkalemia during very-low-calorie diets and angiotensin converting enzyme use. *JAMA* 1990;264:2737-8.

Takano M, Yumoto R, Murakami T. Expression and function of efflux drug transporters in the intestine. *Pharmacol Ther* 2006;109:137-61.

Tam-McDevitt J. Polypharmacy, aging, and cancer. *Oncology* 2008;22(9):1052-5.

Tatro DS. *Drug Interaction Facts*. The Authority on Drug Interaction. 2012. St Louis, Missouri: Wolters Kluwer Health; 2012.

Tavakoli-Ardakani M, Kazemian K, Salamzadeh J, Mehdizadeh M. Potential of drug interactions among hospitalized cancer patients in a developing country. *Iran J Pharm Res* 2013;12(suppl):175-82.

Telechea H, Speranza N, Lucas L, Giachetto G, Nanni L, Menchaca A. Adverse drug reactions in a paediatric intensive care unit. *Farm Hosp* 2012;36(5):403-9.

Ten Tije AJ, Verweij J, Loos WJ, Sparreboom A. Pharmacological effects of formulation vehicles: implications for cancer chemotherapy. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42: 665–85.

Teunissen SC, Wesker W, Kruitwagen C, de Haes HC, Voest EE, de Graeff A. Symptom prevalence in patients with incurable cancer: a systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2007;34(1):94-104.

Thamer M, Chan JK, Ray NF, Vassalotti JA, Kimmel PL. Drug use concomitant with cyclosporine immunosuppressive therapy for 3 years after renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 1998;31(2):283-92.

Tiao GM, Martin J, Weber FL, Cohen RM, Hanto DW. Addisonian crisis in a liver transplant patient due to fluconazole withdrawal. *Clin Transplant* 1999;13(1 Pt 1):62-4.

Uno T, Ohkubo T, Sugawara K, Higashiyama A, Motomura S, Ishizaki T. Effects of grapefruit juice on the stereoselective disposition of nifedipine in humans: evidence for dominant presystemic elimination at the gut site. *Eur J Clin Pharmacol* 2000;56(9-10):643-9.

UpToDate. Overview of anxiety in palliative care. Consultado el 25/08/2014. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-anxiety-in-palliative-care?source=preview&search=anxiety+disorders+and+cancer&selectedTitle=4%7E150&language=en-US&anchor=H21168340#H21168340>

US Food and Drug Administration, 1999. Guidance for industry: in vivo drug metabolism/drug interaction studies – study design, data analysis, and recommendations for dosing and labeling. Rockville: Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER); 1999.

Vaishampayan U, Parchment RE, Jasti BR, Hussain M. Taxanes: an overview of the pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Urology* 1999;54(suppl 6A):22-9.

Van Harten J, Van Brummelen P, Lodewijks MT, Danhof M, Breimer DD. Pharmacokinetics and hemodynamic effects of nisoldipine and its interaction with cimetidine. *Clin Pharmacol Ther* 1988;43:332-41.

Van Leeuwen RWF, Brundel DHS, Neef C, Van Gelder T, Mathijssen RHJ, Burger DM, Jansman FGA. Prevalence of potential drug-drug interactions in cancer patients treated with oral anticancer drugs. *Br J Cancer* 2013;108:1071-8.

Van Roon E, Flikweert S, le Comte M, Langendijk P, Kwee-Zuiderwijk WJM, Smits P, Brouwers JR. Clinical relevance of drug-drug interactions: a structured assessment procedure. *Drug Saf* 2005;28(12):1131-9.

Veiraiah A, Dyas J, Cooper G, Routledge PA, Thompson JP. Flumazenil use in benzodiazepine overdose in the UK: a retrospective survey of NPIS data. *Emerg Med J* 2012;29(7):565-9.

Velamoor VR. Neuroleptic malignant syndrome. Recognition, prevention and management. *Drug Saf* 1998;19(1):73.

Venkatakrishnan K, von Moltke LL, Obach RS, Greenblatt DJ. Drug metabolism and drug interactions: application and clinical value of in vitro models. *Curr Drug Metab* 2003;4:423-59.

Verschraagen M, Kedde MA, Hausheer FH, Van der Vijgh WJF. The chemical reactivity of BNP7787 and its metabolite mesna with the cytostatic agent cisplatin: comparison with the nucleophilic thiosulfate, DDTc, glutathione and its disulfide GSSG. *Cancer Chemother Pharmacol* 2003;51:499-504.

Vitry AI. Comparative assessment of four drug interaction compendia. *Br J Clin Pharmacol* 2007;63(6):709-14.

Vlasveld LT, Beijnen JH, Sein JJ, Rankin EM, Melief CJ, Hekman A. Reconstitution of recombinant interleukin-2 (rIL-2): a comparative study of various rIL-2 mutants. *Eur J Cancer* 1993;29A(14):1977-9.

Vlase L, Leucuta A, Farcau D, Nanulescu M. Pharmacokinetic interaction between fluoxetine and metoclopramide in healthy volunteers. *Biopharm Drug Dispos* 2006;27(6):285-9.

Vlase L, Neag M, Popa A, Muntean D, Leucuta SE. Pharmacokinetic interaction between fluoxetine and omeprazole in healthy male volunteers: a prospective pilot study. *Curr Ther Res Clin Exp* 2010;71(6):360-8.

Voll ML, Yap KD, Terpstra WE, Crul M. Potential drug-drug interactions between anti-cancer agents and community pharmacy dispensed drugs. *Pharm World Sci* 2010;32:575-80.

Von Richter O, Burk O, Fromm MF, Thon KP, Eichelbaum M, Kivisto KT. Cytochrome P450 3A4 and P-glycoprotein expression in human small intestinal enterocytes and hepatocytes: a comparative analysis in paired tissue specimens. *Clin Pharmacol Ther* 2004;75:172-83.

Wadhwa NK, Schroeder TJ, O'Flaherty E, Pesce AJ, Myre SA, First MR. The effect of oral metoclopramide on the absorption of cyclosporine. *Transplantation* 1987;43(2):211-3.

Wang LM, Wong M, Lighthwood JM, Cheng CM. Black box warning contraindicated comedications: concordance among three major drug interaction screening programs. *Ann Pharmacother* 2010;44:28-34.

Wermeling DP. A Response to the opioid overdose epidemic: naloxone nasal spray. *Drug Deliv Transl Res* 2013;3(1):63-74.

Wilkinson GR. Drug metabolism and variability among patients in drug response. *N Engl J Med* 2005;352:2211-21.

Wong CM, Ko Y, Chan A. Clinically significant drug-drug interactions between oral anticancer agents and nonanticancer agents: profiling and comparison of two drug compendia. *Ann Pharmacother* 2008;42:1737-48.

Wu YF, Kan YS, Yang CH. Neuroleptic malignant syndrome associated with bromocriptine withdrawal in Parkinson's disease-a case report. *Gen Hosp Psychiatry* 2011;33(3):301.

Yamagishi T, Sahni S, Sharp DM, Arvind A, Jansson PJ, Richardson DR. P-glycoprotein mediates drug resistance via a novel mechanism involving lysosomal sequestration. *J Biol Chem* 2013;288(44):31761-71.

Yao C, Levy RH. Inhibition-based metabolic drug-drug interactions: predictions from in vitro data. *J Pharm Sci* 2002;91:1923-35.

Yap V, Patel A, Thomsen J. Hyperkalemia with cardiac arrhythmia. Induction by salt substitutes, spironolactone, and azotemia. *JAMA* 1976;236(24):2775-6.

Yin OQ, Gallagher N, Li A, Zhou W, Harrell R, Schran H. Effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics of nilotinib in healthy participants. *J Clin Pharmacol* 2010;50(2):188-94.

Zhang Y, Benet LZ. The gut as a barrier to drug absorption: combined role of cytochrome P450 3A and P-glycoprotein. *Clin Pharmacokinet* 2001;40:159-68.

Zhou SF, Xue CC, Yu XQ, Li C, Wang G. Clinically important drug interactions potentially involving mechanism-based inhibition of cytochrome P450 3A4 and the role of therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monit* 2007;29:687-710.

Zwart-van Rijkom JEF, Uijtendaal EV, ten Berg MJ, van Solinge WW, Egberts ACG. Frequency and nature of drug–drug interactions in a Dutch university hospital. *Br J Clin Pharmacol* 2009;68(2):187-93.

IX.- ANEXOS

Anexo 1. Fármacos prescritos en el grupo de población adulta: Servicio de Oncología

Fármacos antineoplásicos	Nº tratamientos	Porcentaje	Grupo terapéutico
Adriamicina iv	1	0,95	L01DB
Bevacizumab iv	2	1,90	L01XC
Bicalutamida vo	1	0,95	L02BB
Bleomicina iv	4	3,81	L01DC
Capecitabina vo	2	1,90	L01BC
Carboplatino iv	3	2,86	L01XA
Ciclofosfamida iv	1	0,95	L01AA
Ciclofosfamida vo	4	3,81	L01AA
Cisplatino iv	15	14,29	L01XA
Docetaxel iv	1	0,95	L01CD
Doxorrubicina liposomal iv	1	0,95	L01DB
Epirubicina iv	2	1,90	L01DB
Etopósido iv	19	18,10	L01CB
Fluorouracilo iv	11	10,48	L01BC
Gemcitabina iv	6	5,71	L01BC
Ifosfamida iv	11	10,48	L01AA
Irinotecan iv	1	0,95	L01XX
Letrozol vo	7	6,67	L02BG
Oxaliplatino iv	2	1,90	L01XA
Paclitaxel iv	4	3,81	L01CD
Prednisona vo	1	0,95	H02AB
Sorafenib vo	1	0,95	L01XE
Tamoxifeno vo	2	1,90	L02AE
Tegafur vo	2	1,90	L01BC
Vincristina iv	1	0,95	L01CA

Iv: vía intravenosa; vo: vía oral.

Medicamento	Nº tratamientos	Porcentaje	Grupo terapéutico
Aas vo	33	0,42	B01AC
Abacavir vo	12	0,15	J05AF
Acenocumarol vo	4	0,05	B01AA
Acetilcisteína iv	2	0,03	R05CB
Acetilcisteína vo	49	0,63	R05CB
Aciclovir iv	5	0,06	J05AB
Ácido fólico vo	19	0,24	B03BB
Ácido tranexámico iv	26	0,33	B02AA
Ácido valproico iv	1	0,01	N03AG
Ácido valproico vo	8	0,10	N03AG
Albúmina humana iv	5	0,06	B05AA

Almagato vo	16	0,20	A02AD
Almidón/óxido de zinc tóp (Anticongestiva Cusi®)	8	0,10	D02AB
Alopurinol vo	12	0,15	M04AA
Alprazolam vo	17	0,22	N05BA
Amikacina iv	14	0,18	J01GB
Amiodarona vo	4	0,05	C01BD
Amitriptilina vo	19	0,24	N06AA
Amlodipino vo	18	0,23	C08CA
Amoxicilina vo	4	0,05	J01CA
Amoxicilina/clavulánico iv	42	0,54	J01CR
Amoxicilina/clavulánico vo	2	0,03	J01CR
Aprepitant vo	4	0,05	A04AD
Atenolol vo	5	0,06	C07AB
Atorvastatina vo	34	0,43	C10AA
Azitromicina iv	1	0,01	J01FA
Azitromicina vo	2	0,03	J01FA
Aztreonam iv	1	0,01	J01DF
Betametasona tóp	2	0,03	D07AC
Bicarbonato sódico 1/6 M iv	1	0,01	B05XA
Bisoprolol vo	37	0,47	C07AB
Bromazepam vo	18	0,23	N05BA
Budesonida inh	34	0,43	R03BA
Buprenorfina transdérmica	5	0,06	N07BC
Butilescopolamina iv	72	0,92	A03BB
Butilescopolamina vo	2	0,03	A03BB
Butilescopolamina/metamizol iv	2	0,03	A03DB
Calcio carbonato vo	9	0,11	A12AA
Calcio glubionato vo	9	0,11	A12AA
Calcitonina intranasal	2	0,03	H05BA
Candesartan vo	1	0,01	C09CA
Captoprilo sl	2	0,03	C09AA
Captoprilo vo	74	0,94	C09AA
Carbamazepina vo	3	0,04	N03AF
Carvedilol vo	1	0,01	C07AG
Ceftazidima iv	3	0,04	J01DD
Ceftriaxona iv	43	0,55	J01DD
Cefuroxima iv	2	0,03	J01DC
Cetirizina vo	1	0,01	R06AE
Ciprofloxacino iv	5	0,06	J01MA
Ciprofloxacino ótico	1	0,01	S02AA
Ciprofloxacino vo	2	0,03	J01MA
Claritromicina vo	2	0,03	J01FA
Clindamicina iv	10	0,13	J01FF
Clindamicina vo	2	0,03	J01FF
Clofazimina vo	4	0,05	J04BA
Clometiazol vo	5	0,06	N05CM
Clonazepam vo	27	0,34	N03AE

Clopidogrel vo	19	0,24	B01AC
Clorazepato dipotásico iv	4	0,05	N05BA
Clorazepato dipotásico vo	2	0,03	N05BA
Clorpromazina iv	19	0,24	N05AA
Clorpromazina vo	2	0,03	N05AA
Clortalidona vo	4	0,05	C03BA
Clotrimazol tóp	5	0,06	D01AC
Codeína vo	30	0,38	R05DA
Colistimetato sódico inh	1	0,01	J01XB
Concentrado de complejo protrombínico (Prothromplex®) iv	1	0,01	B02BD
Dabigatran vo	1	0,01	B01AE
Dapsona vo	4	0,05	J04BA
Desmopresina iv	1	0,01	H01BA
Dexametasona iv	365	4,66	H02AB
Dexametasona vo	35	0,45	H02AB
Dexclorfeniramina iv	55	0,70	R06AB
Dexclorfeniramina vo	5	0,06	R06AB
Dextrometorfano vo	1	0,01	R05DA
Diazepam vo	30	0,38	N05BA
Digoxina iv	3	0,04	C01AA
Digoxina vo	5	0,06	C01AA
Diltiazem tóp-rectal	4	0,05	C05AE
Diltiazem vo	10	0,13	C08DB
Dimeticona vo	3	0,04	A03AX
Dopamina iv	2	0,03	C01CA
Doxazosina vo	20	0,26	C02CA
Doxiciclina vo	1	0,01	J01AA
Duloxetina vo	5	0,06	N06AX
Dutasterida vo	6	0,08	G04CB
Emtricitabina vo	2	0,03	J05AF
Enalapril vo	9	0,11	C09AA
Enoxaparina sódica sc	398	5,08	B01AB
Entecavir vo	1	0,01	J05AF
Eritromicina iv	2	0,03	J01FA
Eritropoyetina alfa sc	4	0,05	B03AX
Escitalopram vo	13	0,17	N06AB
Esomeprazol vo	6	0,08	A02BC
Espironolactona vo	19	0,24	C03DA
Fenitoína vo	3	0,04	N03AB
Fenofibrato vo	3	0,04	C10AB
Fentanilo transdérmico	27	0,34	N02AB
Fentanilo vo	2	0,03	N01AH
Fesoterodina vo	4	0,05	G04BD
Filgrastim sc	12	0,15	L03AA
Flecainida vo	3	0,04	C01BC
Fluconazol iv	39	0,50	J02AC
Fluconazol vo	15	0,19	J02AC

Fluocinolona acetónido rectal	5	0,06	C05AA
Fluocinolona acetónido tóp	1	0,01	D07AC
Flurazepam vo	8	0,10	N05CD
Fluticasona inh	13	0,17	R03BA
Folinato cálcico iv	2	0,03	V03AF
Formoterol inh	4	0,05	R03AC
Fosfato de sodio hidrogenado rectal (Enema Casen®)	70	0,89	A06AG
Fosfomicina iv	5	0,06	J01XX
Furosemida iv	85	1,09	C03CA
Furosemida vo	39	0,50	C03CA
Gabapentina vo	81	1,03	N03AX
Haloperidol im	1	0,01	N05AD
Haloperidol iv	269	3,43	N05AD
Haloperidol vo	29	0,37	N05AD
Heparina sódica iv	1	0,01	B01AB
Hidroclorotiazida vo	21	0,27	C03AA
Hidrocortisona iv	1	0,01	H02AB
Hidroxietilalmidon iv	1	0,01	B05AA
Hidroxizina vo	5	0,06	N05BB
Hidroxocobalamina vo	1	0,01	B03BA
Hipromelosa oft	2	0,03	S01KA
Ibuprofeno vo	5	0,06	M01AE
Imipenem/cilastatina iv	8	0,10	J01DH
Indapamida vo	2	0,03	C03BA
Insulina glargina sc	45	0,57	A10AD
Insulina glulisina sc	104	1,33	A10AB
Insulina regular iv	20	0,26	A10AB
Insulina regular sc	57	0,73	A10AB
Ipratropio inh	139	1,77	R03BB
Irbesartan vo	58	0,74	C09CA
Isosorbida mononitrato vo	1	0,01	C01DA
KCl iv	60	0,77	B05XA
Ketorolaco iv	2	0,03	M01AB
Lactulosa rectal	1	0,01	A06AD
Lactulosa vo	146	1,86	A06AD
Lamivudina vo	12	0,15	J05AF
Lamotrigina vo	1	0,01	N03AX
Laurilsulfato sódico rectal	41	0,52	A06AG
Leflumida vo	2	0,03	L04AA
Lercanidipino vo	3	0,04	C08CA
Levetiracetam vo	11	0,14	N03AX
Levofloxacino iv	29	0,37	J01MA
Levofloxacino vo	42	0,54	J01MA
Levotiroxina vo	42	0,54	H03AA
Lidocaína viscosa 2% tóp	11	0,14	R02AD
Lidocaína viscosa 2% vo	13	0,17	R02AD
Linezolid iv	13	0,17	J01XX

Loperamida vo	4	0,05	A07DA
Lorazepam sl	15	0,19	N05BA
Lorazepam vo	315	4,02	N05BA
Lormetazepam vo	4	0,05	N05CD
Losartan vo	3	0,04	C09CA
Macrogol 3500 (Moviprep®) vo	3	0,04	A06AD
Magnesio sulfato iv	15	0,19	N07XX
Manitol iv	4	0,05	B05BC
Mebeverina vo	1	0,01	A03AA
Megestrol vo	19	0,24	L02AB
Memantina vo	1	0,01	N06DX
Meperidina sc	3	0,04	N02AB
Meropenem iv	61	0,78	J01DH
Mesalazina vo	3	0,04	A07EC
Mesna inh	1	0,01	R05CB
Mesna iv	11	0,14	V03AF
Metamizol iv	416	5,31	N02BB
Metamizol vo	30	0,38	N02BB
Metformina vo	7	0,09	A10BA
Metilprednisolona iv	36	0,46	H02AB
Metilprednisolona vo	2	0,03	H02AB
Metoclopramida iv	394	5,03	A03FA
Metoclopramida vo	3	0,04	A03FA
Metotrimeprazina vo	3	0,04	N05AA
Metronidazol iv	10	0,13	J01XD
Metronidazol tóp	3	0,04	D06BX
Metronidazol vo	1	0,01	J01XD
Micofenolato de mofetilo vo	1	0,01	L04AA
Midazolam iv	91	1,16	N05CD
Midazolam sc	1	0,01	N05CD
Mirtazapina vo	4	0,05	N06AX
Montelukast vo	7	0,09	R03CD
Morfina iv	440	5,62	N02AA
Morfina sc	7	0,09	N02AA
Morfina vo	59	0,75	N02AA
Nifedipino vo	9	0,11	C08CA
Nistatina tóp	5	0,06	D01AA
Nistatina vo	75	0,96	A01AB
Nitroglicerina transdérmica	2	0,03	C01DA
Olanzapina vo	1	0,01	N05AH
Olmesartan vo	1	0,01	C09CA
Omega-3 triglicéridos vo	1	0,01	C10AX
Omeprazol iv	64	0,82	A02BC
Omeprazol vo	335	4,28	A02BC
Ondasentron iv	45	0,57	A04AA
Oxcarbazepina vo	8	0,10	N03AF
Oxibutinina vo	15	0,19	G04BD

Paliperidona vo	1	0,01	N05AX
Pancreatina vo (Kreon®)	1	0,01	A09AA
Paracetamol iv	459	5,86	N02BE
Paracetamol vo	13	0,17	N02BE
Paromomicina vo	3	0,04	A07AA
Paroxetina vo	5	0,06	N06AB
Pentoxifilina vo	2	0,03	C04AD
Picosulfato sódico vo	35	0,45	A06AB
Piperacilina/tazobactam iv	224	2,86	J01CR
Piridoxina vo	1	0,01	A11HA/ J04AC
Pitavastatina vo	1	0,01	C10AA
Potasio glucoheptonato vo	1	0,01	A12BA
Prednisona vo	2	0,03	H02AB
Pregabalina vo	13	0,17	N03AX
Quetiapina vo	9	0,11	N05AH
Raltegravir vo	14	0,18	J05AX
Ramiprilo vo	20	0,26	C09AA
Ranitidina iv	202	2,58	A02BA
Ranitidina vo	25	0,32	A02BA
Rasagilina vo	1	0,01	N04BD
Repaglinida vo	3	0,04	A10BX
Retinol palmitato/metionina/ gentamicina oft (Pomada Oculos Eepitelizante®)	1	0,01	S01AA
Rifampicina vo	4	0,05	J04AB
Risperidona vo	6	0,08	N05AX
Rivastigmina transdérmica	1	0,01	N06DA
Rivastigmina vo	1	0,01	N06DA
Roflumilast vo	1	0,01	R03DX
Rosuvastatina vo	1	0,01	C10AA
Sabal serrulata vo	4	0,05	G04CX
Saccharomyces boulardii vo	5	0,06	A07FA
Salbutamol inh	74	0,94	R03AC
Salmeterol inh	5	0,06	R03AC
Sertralina vo	10	0,13	N06AB
Sildenafil vo	1	0,01	G04BE
Sucralfato rectal	4	0,05	A02BX
Sucralfato vo	40	0,51	A02BX
Suero fisiológico 0,9% iv	264	3,37	B05BB
Suero glucosado 5% iv	156	1,99	B05BA
Suero glucosalino iv	33	0,42	B05BB
Sulfametoxazol iv	5	0,06	J01EE
Sulfametoxazol vo	8	0,10	J01EE
Sulfato ferroso vo	3	0,04	B03AA
Sulpirida iv	2	0,03	N05AL
Sulpirida vo	1	0,01	N05AL
Tacrolimus vo	3	0,04	L04AA
Tamsulosina vo	10	0,13	G04CA

Tapentadol vo	4	0,05	N02AX
Teicoplanina iv	8	0,10	J01XA
Telmisartan vo	4	0,05	C09CA
Tenofovir vo	4	0,05	J05AF
Teofilina vo	2	0,03	R03DA
Terazosina vo	1	0,01	G04CA
Terbutalina inh	4	0,05	R03AC
Tetracaína tóp	1	0,01	N01BA
Tiamina vo	1	0,01	A11DA
Tiaprida iv	4	0,05	N05AL
Tinzaparina sódica sc	1	0,01	B01AB
Tiotropio inh	4	0,05	R03BB
Torasemida vo	13	0,17	C03CA
Tramadol iv	2	0,03	N02AX
Tramadol vo	1	0,01	N02AX
Trimetazidina vo	2	0,03	C01EB
Trimetroprim iv	5	0,06	J01EE
Trimetroprim vo	8	0,10	J01EE
Valproico iv	3	0,04	N03AG
Valproico vo	2	0,03	N03AG
Valsartan vo	2	0,03	C09CA
Vancomicina iv	31	0,40	J01XA
Venlafaxina vo	1	0,01	N06AX
Verapamilo vo	2	0,03	C08DA
Vitamina K iv	33	0,42	B02BA
Voriconazol iv	1	0,01	J02AC
Zolpidem vo	7	0,09	N05CF

Aas: ácido acetilsalicílico; KCl: cloruro potásico; im: intramuscular; inh: inhalado; iv: vía intravenosa; oft: oftálmica; sc: subcutánea; sl: sublingual; tóp: tópica; vo: vía oral.

Anexo 2. Interacciones farmacológicas detectadas en el grupo de población adulta: Servicio de Oncología.

Anexo 2.1. Interacciones farmacológicas detectadas por la base de datos Micromedex.

Pareja	Severidad	Evidencia	Mecanismo	Descripción	Frecuencia
Acetilcisteína-carbamazepina	2	2	1	Posible disminución de las Cp de carbamazepina	2
Adriamicina-cisplatino	3	2	0	Riesgo aumentado de leucemia secundaria	1
Almagato-captoprilo	2	1	1	Reducción de la eficacia antihipertensiva de captoprilo	9
Almagato-levofloxacino vo	2	2	1	Disminución de la F oral de levofloxacino	1
Almagato-sucralfato	1	1	2	Almagato reduce la efectividad de sucralfato	1
Alopurinol-captoprilo	3	2	0	Riesgo aumentado de reacciones de hipersensibilidad (síndrome de Stevens-Johnson, erupción cutánea)	1
Alprazolam-eritomicina	2	2	1	Riesgo aumentado de toxicidad por BZP (depresión central, ataxia, letargo)	2
Alprazolam-fentanilo	3	2	2	Riesgo aumentado de depresión respiratoria	2
Alprazolam-fluconazol	3	1	1	Aumento de las Cp de BZP	2
Alprazolam-haloperidol	2	1	1	Aumento de las Cp de haloperidol	11
Alprazolam-morfina	3	2	2	Riesgo aumentado de depresión respiratoria	17
Alprazolam-omeprazol	2	1	1	Riesgo aumentado de toxicidad por BZP	14
Amikacina-furosemida	3	1	2	Aumento de las Cp del AMG, aumentando el riesgo de oto- y nefrotoxicidad	3
Amikacina-piperacilina	1	2	4	Pérdida de eficacia del AMG por inactivación química	2
Amikacina-vancomicina	3	1	2	Ototoxicidad y/o nefrotoxicidad aditivas	1
Amiodarona-bisoprolol	3	3	3	Riesgo de hipotensión, bradicardia o paro cardíaco	4
Amiodarona-clonazepam	2	2	0	Riesgo de toxicidad por clonazepam (enuresis, confusión, balbuceo)	2
Amiodarona-clopidogrel	2	2	1	Inhibición inefectiva de la agregación plaquetaria	1
Amiodarona-dabigatran	3	1	1	Aumento de la exposición a dabigatran en el tiempo	1
Amiodarona-haloperidol	3	1	2	Riesgo aumentado de cardiotoxicidad (aumento QT, torsades de pointes, paro cardíaco)	3
Amitriptilina-ciprofloxacino	3	1	2	Riesgo aumentado de prolongación del intervalo QT	1
Amitriptilina-diazepam	2	2	2	Riesgo aumentado de alteraciones psicomotoras: tiempo de reacción aumentado, disminución de la vigilancia	1
Amitriptilina-metoclopramida	4	1	0	Riesgo aumentado de efectos extrapiramidales o de síndrome neuroléptico maligno	5
Amitriptilina-ondansetron	3	1	2	Riesgo aumentado de prolongación del intervalo QT	1

Amitriptilina-sertralina	3	1	1	Aumento de las Cp de amitriptilina y riesgo de síndrome serotoninérgico	1
Amlodipino-bisoprolol	2	2	2	Riesgo aumentado de hipotensión y bradicardia	3
Amlodipino-carbamazepina	2	1	1	Disminución de la eficacia antihipertensiva de amlodipino	2
Amlodipino-clopidogrel	3	3	1	Disminución del efecto antiagregante de clopidogrel	8
Amlodipino-dexametasona	2	1	1	Disminución de la eficacia antihipertensiva de amlodipino	9
Aprepitant-dexametasona	2	2	1	Incremento de las Cp de dexametasona	4
Atenolol-terbutalina	3	1	2	Efectividad reducida de ambos fármacos	2
Atorvastatina-carbamazepina	2	1	1	Aumento de las Cp de carbamazepina	2
Atorvastatina-diltiazem	3	2	1	Riesgo aumentado de rabdomiolisis	1
Atorvastatina-fenitoína	2	3	1	Disminución de las Cp y de la efectividad de atorvastatina	2
Atorvastatina-rifampicina	2	3	1	Disminución de las Cp de atorvastatina	4
Atorvastatina-verapamilo	3	1	1	Riesgo aumentado de miopatía y rabdomiolisis	1
Bisoprolol-digoxina	2	2	3	Riesgo aumentado de bloqueo AV y toxicidad por digoxina	1
Bisoprolol-doxazosina	2	2	2	Riesgo aumentado de hipotensión	3
Bisoprolol-insulina glargina	2	2	3	Riesgo de hipoglucemia, hiperglucemia o hipertensión	10
Bisoprolol-insulina glulisina	2	2	3	Riesgo de hipoglucemia, hiperglucemia o hipertensión	12
Bisoprolol-metformina	2	2	3	Riesgo de hipoglucemia, hiperglucemia o hipertensión	2
Bisoprolol-nifedipino	2	2	2	Riesgo aumentado de hipotensión y bradicardia	2
Bisoprolol-repaglinida	2	2	3	Riesgo de hipoglucemia, hiperglucemia o hipertensión	1
Bisoprolol-salbutamol	3	1	2	Efectividad reducida de ambos fármacos	2
Bisoprolol-tamsulosina	2	2	2	Riesgo aumentado de hipotensión	2
Bromazepam-morfina	3	2	2	Riesgo aumentado de depresión respiratoria	4
Bromazepam-tapentadol	3	1	2	Riesgo aumentado de depresión respiratoria	4
Calcio carbonato-hidroclorotiazida	2	1	1	Riesgo aumentado de hipercalcemia	2
Calcio carbonato-levotiroxina vo	2	3	1	Disminución de la F oral de levotiroxina	2
Calcio folinato-5- fluorouracilo	2	2	0	Riesgo aumentado de toxicidad por 5-fluorouracilo	2
Calcio glubionato-hidroclorotiazida	2	1	1	Riesgo aumentado de hipercalcemia	2
Captoprilo-clorpromazina	2	2	2	Riesgo aumentado de hipotensión	4

Captoprilo-clortalidona	2	2	2	Riesgo aumentado de hipotensión postural	2
Captoprilo-furosemida	2	2	2	Riesgo aumentado de hipotensión postural	18
Captoprilo-hidroclorotiazida	2	2	2	Riesgo aumentado de hipotensión postural	2
Captoprilo-ibuprofeno	2	3	2	Disminución la eficacia antihipertensiva de captoprilo	1
Captoprilo-KCl	3	2	2	Riesgo aumentado de hiperpotasemia	5
Carbamazepina-dexametasona	2	1	1	Eficacia disminuida de dexametasona	2
Carbamazepina-haloperidol	2	2	1	Eficacia disminuida de haloperidol	1
Carbamazepina-levetiracetam	2	2	0	Riesgo aumentado de toxicidad por carbamazepina	2
Carbamazepina-omeprazol	2	2	1	Riesgo aumentado de toxicidad por carbamazepina	3
Carbamazepina-paracetamol	2	2	1	Riesgo aumentado de hepatotoxicidad por paracetamol	3
Carbamazepina-valproico	2	2	1	Riesgo aumentado de toxicidad por carbamazepina y/o eficacia disminuida de valproico	1
Ciclofosfamida-ondansetron	2	2	0	Disminución de la exposición sistémica a ciclofosfamida	1
Ciprofloxacino-dexametasona	2	3	0	Riesgo aumentado de rotura de tendón	2
Ciprofloxacino-flecainida	3	1	2	Riesgo aumentado de prolongación del intervalo QT	1
Ciprofloxacino-fluconazol	3	1	2	Riesgo aumentado de prolongación del intervalo QT	1
Ciprofloxacino-haloperidol	3	1	2	Riesgo aumentado de prolongación del intervalo QT	1
Ciprofloxacino-insulina glargina	3	3	0	Alteración en la glucemia, con riesgo de hipo- e hiperglucemia	3
Cisplatino-docetaxel	2	3	2	Riesgo aumentado de neuropatía	1
Cisplatino-furosemida	3	1	2	Adición de oto- y nefrotoxicidad por cisplatino	12
Claritromicina-fentanilo	3	1	1	Aumento o prolongación de los efectos depresores del opioide	2
Clonazepam-fentanilo	3	2	2	Riesgo aumentado de depresión respiratoria	2
Clonazepam-morfina	3	2	2	Riesgo aumentado de depresión respiratoria	25
Clopidogrel-dabigatran	3	1	2	Riesgo aumentado de sangrado	1
Clopidogrel-diltiazem	3	3	1	Disminución de la eficacia antiagregante de clopidogrel	2
Clopidogrel-enoxaparina	3	1	2	Riesgo aumentado de sangrado	17
Clopidogrel-fenitoína	2	2	1	Riesgo aumentado de toxicidad por fenitoína	3
Clopidogrel-fluconazol	3	1	1	Disminución de efecto antiagregante de clopidogrel	2
Clopidogrel-ibuprofeno	3	2	2	Riesgo aumentado de sangrado	1

Clopidogrel-omega 3 triglicéridos	2	1	0	Riesgo aumentado de sangrado	1
Clopidogrel-omeprazol	3	3	1	Disminución de la eficacia antiagregante de clopidogrel	12
Clopidogrel-pentoxifilina	2	1	0	Riesgo aumentado de sangrado	2
Clopidogrel-sertralina	3	2	0	Riesgo aumentado de sangrado	1
Clopidogrel-torasemida	2	1	1	Riesgo aumentado de toxicidad por torasemida	1
Clopidogrel-verapamilo	3	1	1	Disminución de la eficacia antiagregante de clopidogrel	1
Clorazepato dipotásico-morfina	3	2	2	Riesgo aumentado de depresión respiratoria	4
Clorazepato dipotásico-omeprazol	3	2	0	Riesgo aumentado de toxicidad por BZP	6
Clorpromazina-haloperidol	3	1	2	Riesgo aumentado de cardiotoxicidad (aumento del intervalo QT, torsades de pointes, paro cardiaco)	17
Clorpromazina-metoclopramida	4	1	0	Riesgo aumentado de efectos extrapiramidales o síndrome neuroléptico maligno	17
Clorpromazina-morfina	3	1	2	Aumento de depresión central y respiratoria	16
Clorpromazina-ondansetron	3	1	2	Riesgo aumentado de prolongación del intervalo QT	3
Codeína-diazepam	3	2	2	Riesgo aumentado de depresión respiratoria	2
Codeína-lorazepam	3	2	2	Riesgo aumentado de depresión respiratoria	13
Codeína-morfina	3	2	2	Riesgo aumentado de depresión respiratoria	16
Dapsona-rifampicina	2	1	1	Disminución de la eficacia de la dapsona	4
Dexametasona-fenitoína	2	3	1	Disminución de la eficacia de dexametasona	3
Dexametasona-irinotecan	2	1	0	Riesgo aumentado de linfocitopenia y/o hiperglucemia	1
Dexametasona-levofloxacino	2	3	0	Riesgo aumentado de rotura de tendón	48
Dexametasona-quetiapina	3	2	1	Disminución de las Cp de quetiapina	8
Dexametasona-rifampicina	2	2	1	Disminución de la eficacia de la dexametasona	4
Dexametasona-sorafenib	2	1	1	Disminución de las Cp de sorafenib	1
Dexametasona-vincristina	2	1	1	Disminución de las Cp de vincristina	1
Diazepam-fenitoína	2	2	0	Alteración de las concentraciones séricas de fenitoína	3
Diazepam-fentanilo	3	2	2	Riesgo aumentado de depresión respiratoria	2
Diazepam-mirtazapina	2	2	0	Empeoramiento de las habilidades motoras	3
Diazepam-morfina	3	2	2	Riesgo aumentado de depresión respiratoria	21
Diazepam-omeprazol	1	2	1	Aumento y prolongación de los efectos del diazepam	22

Diazepam-rifampicina	2	1	1	Disminución de la eficacia de diazepam	1
Digoxina-diltiazem	2	2	1	Aumento de las concentraciones séricas de digoxina	1
Digoxina-furosemida	2	2	2	Riesgo de toxicidad digital por depleción electrolítica	1
Digoxina-indapamida	3	3	2	Riesgo de toxicidad digital por depleción electrolítica	2
Digoxina-metformina	2	1	1	Aumento de las Cp de metformina	1
Digoxina-omeprazol	2	2	1	Riesgo aumentado de toxicidad por digoxina	4
Digoxina-salbutamol	1	2	0	Disminución de las concentraciones séricas de digoxina	1
Digoxina-torasemida	2	1	2	Riesgo aumentado de toxicidad por digoxina	2
Duloxetina-enoxaparina	2	1	0	Riesgo aumentado de sangrado	4
Duloxetina-metoclopramida	4	1	0	Riesgo aumentado de efectos extrapiramidales o síndrome neuroléptico maligno	1
Duloxetina-tramadol	3	1	2	Riesgo aumentado de síndrome serotoninérgico	1
Enalapril-hidroclorotiazida	2	2	2	Riesgo aumentado de hipotensión postural	9
Enoxaparina-escitalopram	3	2	0	Riesgo aumentado de sangrado	7
Enoxaparina-ibuprofeno	3	2	2	Riesgo aumentado de sangrado	2
Enoxaparina-ketorolaco	3	2	2	Riesgo aumentado de sangrado	1
Enoxaparina-mesalazina	2	2	2	Riesgo aumentado de sangrado	3
Enoxaparina-omega 3 triglicéridos	2	1	0	Riesgo aumentado de sangrado	1
Enoxaparina-paroxetina	3	2	0	Riesgo aumentado de sangrado	1
Enoxaparina-sertralina	3	2	0	Riesgo aumentado de sangrado	5
Eritromicina-haloperidol	3	1	2	Riesgo aumentado de cardiotoxicidad (aumento QT, torsades de pointes, paro cardíaco)	2
Eritromicina-quetiapina	3	1	1	Aumento de las Cp de quetiapina y riesgo de prolongación del intervalo QT	1
Escitalopram-lamotrigina	2	2	3	Riesgo aumentado de mioclonía	1
Escitalopram-metoclopramida	4	1	0	Riesgo aumentado de efectos extrapiramidales o síndrome neuroléptico maligno	11
Escitalopram-rasagilina	3	1	2	Riesgo aumentado de toxicidad central y síndrome serotoninérgico	1
Espironolactona-KCl	3	1	2	Riesgo aumentado de hiperpotasemia	2
Fenitoína-ibuprofeno	2	2	1	Riesgo aumentado de toxicidad por fenitoína	1
Fenitoína-omeprazol	2	1	0	Riesgo aumentado de toxicidad por fenitoína	3
Fenitoína-paracetamol	2	2	1	Disminución de la eficacia de paracetamol y riesgo aumentado de toxicidad	3

Fenitoína-quetiapina	2	3	1	Disminución de la eficacia de quetiapina	3
Fenitoína-valproico	2	2	1	Alteración de las concentraciones séricas de fenitoína/valproico	3
Fentanilo-fluconazol	3	1	1	Riesgo aumentado de toxicidad por opioides	1
Fentanilo-lorazepam	3	2	2	Riesgo aumentado de depresión respiratoria	17
Fentanilo-morfina	3	2	2	Riesgo aumentado de depresión respiratoria	18
Fentanilo-nifedipino	3	2	0	Riesgo aumentado de hipotensión severa	4
Flecainida-haloperidol	3	1	2	Riesgo aumentado de cardiotoxicidad (aumento del intervalo QT, torsades de pointes, paro cardíaco)	1
Flecainida-ondansetron	3	1	2	Riesgo aumentado de prolongación del intervalo QT	1
Fluconazol-haloperidol	3	1	2	Riesgo aumentado de cardiotoxicidad (aumento del intervalo QT, torsades de pointes, paro cardíaco)	16
Fluconazol-levofloxacino	3	2	2	Riesgo aumentado de prolongación del intervalo QT o torsade de pointes	7
Fluconazol-midazolam	2	3	1	Aumento de las Cp de BZP y su toxicidad	3
Fluconazol-omeprazol	2	3	1	Aumento de las Cp de omeprazol	28
Fluconazol-ondansetron	4	1	1	Riesgo aumentado de prolongación del intervalo QT	1
Fluconazol-salmeterol	4	1	3	Riesgo aumentado de prolongación del intervalo QT	2
Fluconazol-sulfametoxazol	3	1	2	Riesgo aumentado de cardiotoxicidad (aumento del intervalo QT, torsades de pointes, paro cardíaco)	2
Fluconazol-trimetoprim	3	1	2	Riesgo aumentado de cardiotoxicidad (aumento del intervalo QT, torsades de pointes, paro cardíaco)	2
Flurazepam-morfina	3	2	2	Riesgo aumentado de depresión respiratoria	6
Formoterol-haloperidol	3	1	2	Riesgo aumentado de arritmia ventricular	1
Furosemida vo-sucralfato	2	1	0	Disminución de efecto antihipertensivo y natriurético de furosemida	2
Furosemida-hidrocortisona	2	1	2	Riesgo aumentado de hipopotasemia	1
Furosemida-ibuprofeno	2	2	2	Disminución de la eficacia diurética y antihipertensiva de furosemida	1
Furosemida-ramiprilo	2	2	2	Riesgo aumentado de hipotensión postural	8
Gabapentina-almagato	2	2	1	Disminución de la F y eficacia de gabapentina	7
Gabapentina-morfina	2	3	1	Aumento de las concentraciones de gabapentina	75
Haloperidol-levofloxacino	3	1	2	Riesgo aumentado de prolongación del intervalo QT	16
Haloperidol-metoclopramida	4	1	2	Riesgo aumentado de efectos extrapiramidales o síndrome neuroléptico maligno	164
Haloperidol-olanzapina	2	2	3	Riesgo aumentado de parkinsonismo	1

Haloperidol-ondansetron	3	1	2	Riesgo aumentado de prolongación del intervalo QT	14
Haloperidol-quetiapina	3	2	2	Riesgo aumentado de cardiotoxicidad (aumento del intervalo QT, torsades de pointes, paro cardiaco)	2
Haloperidol-rifampicina	2	2	1	Disminución de las Cp de haloperidol	2
Haloperidol-risperidona	3	1	2	Riesgo aumentado de prolongación del intervalo QT	6
Haloperidol-salmeterol	3	1	2	Riesgo aumentado de prolongación del intervalo QT	3
Haloperidol-sertralina	2	1	1	Aumento de las Cp de haloperidol	3
Haloperidol-sulfametoxazol	3	1	2	Riesgo aumentado de cardiotoxicidad (aumento del intervalo QT, torsades de pointes, paro cardiaco)	5
Haloperidol-tramadol	3	1	0	Riesgo aumentado de convulsiones	2
Haloperidol-trimetoprim	3	1	2	Riesgo aumentado de cardiotoxicidad (aumento del intervalo QT, torsades de pointes, paro cardiaco)	5
Hidroclorotiazida-ramiprilo	2	2	2	Riesgo aumentado de hipotensión postural	1
Ibuprofeno-levofloxacino	2	1	2	Riesgo aumentado de convulsiones	1
Indapamida-ramiprilo	2	1	2	Riesgo aumentado de hipotensión postural	2
Insulina glargina-levofloxacino	3	3	0	Alteración en la glucemia (hipoglucemia e hiperglucemia)	6
Insulina glulisina-levofloxacino	3	3	0	Alteración en la glucemia (hipoglucemia e hiperglucemia)	9
Insulina glulisina-levotiroxina	2	1	0	Disminución de la efectividad del antidiabético	6
Insulina glulisina-linezolid	2	2	2	Riesgo aumentado de hipoglucemia, depresión central y convulsiones	3
Insulina regular-levofloxacino	3	3	0	Alteración en la glucemia (hipoglucemia e hiperglucemia)	4
Insulina regular-linezolid	2	2	2	Riesgo aumentado de hipoglucemia, depresión central y convulsiones	7
Irbesartan-KCl	2	1	2	Riesgo aumentado de hiperpotasemia	4
KCl-losartan	2	1	2	Riesgo aumentado de hiperpotasemia	2
KCl-ramiprilo	3	2	2	Riesgo aumentado de hiperpotasemia	5
Ketorolaco-levetiracetam	3	1	0	Riesgo aumentado de convulsiones por reducción de la eficacia anticonvulsivante	1
Levofloxacino vo-sucralfato	2	1	1	Disminución de la F y eficacia de levofloxacino vo	2
Levofloxacino-metilprednisolona	2	3	0	Riesgo aumentado de rotura de tendón	8
Levofloxacino-sorafenib	3	1	2	Riesgo aumentado de prolongación del intervalo QT o arritmia ventricular	1
Levotiroxina-metformina	2	1	0	Disminución de la efectividad del antidiabético	3
Levotiroxina vo-sucralfato	2	1	1	Disminución de la F de levotiroxina vo	4
Linezolid-metoclopramida	3	2	2	Riesgo aumentado de síndrome serotoninérgico	11

Linezolid-morfina	3	1	2	Potenciación de la depresión central y respiratoria del opioide	5
Lorazepam-meperidina	3	2	2	Riesgo aumentado de depresión respiratoria	3
Lorazepam-morfina	3	2	2	Riesgo aumentado de depresión respiratoria	237
Lorazepam-valproico	2	2	1	Aumento de las Cp de lorazepam	4
Lorazepam-zolpidem	3	1	2	Incremento de los efectos depresores a nivel central	6
Losartan-ramiprilo	3	3	2	Riesgo aumentado de efectos adversos (hipotensión, síncope, hiperpotasemia, alteración de la función renal)	1
Macrogol (Movicol®)-oxibutinina	4	1	2	Riesgo de lesión gastrointestinal por el potasio contenido en el preparado Movicol®	1
Memantina-ranitidina	2	1	1	Alteración de las concentraciones de ambos fármacos	1
Metformina-ranitidina	2	1	1	Aumento de las Cp de metformina	4
Metoclopramida-mirtazapina	4	1	0	Riesgo aumentado de efectos extrapiramidales	1
Metoclopramida-paroxetina	4	1	0	Riesgo aumentado de efectos extrapiramidales o síndrome neuroléptico maligno	4
Metoclopramida-quetiapina	4	1	0	Riesgo aumentado de efectos extrapiramidales o síndrome neuroléptico maligno	1
Metoclopramida-rasagilina	3	1	1	Riesgo aumentado de crisis hipertensiva	1
Metoclopramida-risperidona	4	1	2	Riesgo aumentado de efectos extrapiramidales o síndrome neuroléptico maligno	3
Metoclopramida-rivastigmina	4	1	2	Riesgo aumentado de efectos extrapiramidales	1
Metoclopramida-sertralina	2	2	2	Riesgo aumentado de efectos extrapiramidales	7
Metoclopramida-tacrolimus	2	2	2	Aumento de las Cs de tacrolimus	1
Metoclopramida-venlafaxina	4	2	2	Riesgo aumentado de efectos extrapiramidales o síndrome neuroléptico maligno	1
Micofenolato mofetilo-omeprazol	3	3	1	Exposición disminuida al ácido micofenólico, metabolito activo de micofenolato de mofetilo	1
Midazolam-morfina	3	2	2	Riesgo aumentado de depresión respiratoria	92
Midazolam-omeprazol	2	1	1	Riesgo aumentado de toxicidad por BZP	10
Midazolam-paclitaxel	2	1	1	Aumento de las Cp de paclitaxel	1
Morfina-rasagilina	3	1	0	Potenciación de la depresión central y respiratoria del opioide	1
Morfina-rifampicina	2	3	1	Disminución de la eficacia de morfina	2
Morfina-tapentadol	3	2	2	Riesgo aumentado de depresión central y respiratoria	4
Nifedipino-tacrolimus	2	3	1	Aumento de las Cs de tacrolimus	1
Nifedipino-teofilina	1	2	0	Alteración de las concentraciones de teofilina	2
Omeprazol-raltegravir	2	3	1	Aumento de las Cp de raltegravir	11

Omeprazol-rifampicina	2	1	1	Disminución de las Cp de omeprazol	4
Omeprazol-sulfato ferroso vo	2	2	1	Reducción de la F por vo del hierro no hemo	3
Omeprazol-tacrolimus	2	2	1	Aumento de las Cs de tacrolimus	1
Omeprazol-voriconazol	2	3	1	Aumento de las Cp de omeprazol	1
Oxcarbazepina-valproico	2	2	2	Disminución de las concentraciones del metabolito activo de oxcarbazepina	2
Paroxetina-tapentadol	3	1	2	Riesgo aumentado de síndrome serotoninérgico	4
Ramiprilo-torasemida	2	1	2	Riesgo aumentado de hipotensión postural	2
Ranitidina-risperidona vo	2	2	1	Aumento de la F de risperidona por vo	1
Rasagilina-venlafaxina	3	1	1	Riesgo aumentado de toxicidad sobre el sistema nervioso central y síndrome serotoninérgico	1
Sertralina-zolpidem	2	2	0	Riesgo aumentado de alucinaciones	5
Total					1.549

AMG: aminoglucósido; AV: aurículo-ventricular; BZP: benzodiacepina; Cp: concentraciones plasmáticas; Cs: concentraciones séricas; F: biodisponibilidad; KCl: cloruro potásico; vo: vía oral.

Escala de severidad: 4: contraindicado; 3: grave; 2: moderada; 1: leve; 0: desconocido.

Escala de evidencia: 3: excelente; 2: buena; 1: pobre; 0: desconocido.

Mecanismo: 0: desconocido; 1: farmacocinético; 2: farmacodinámico; 3: farmacocinético y farmacodinámico; 4: químico.

Anexo 2.2. Interacciones farmacológicas detectadas por la base de datos Drug Interaction Facts.

Pareja	Grado de significación	Severidad	Evidencia	Mecanismo	Descripción	Frecuencia
AAS-atenolol	2	2	3	2	Disminución de la eficacia antihipertensiva del beta-bloqueante	2
AAS-bisoprolol	2	2	3	2	Disminución de la eficacia antihipertensiva del beta-bloqueante	8
AAS-captoprilo	2	2	3	2	Reducción del efecto hipotensor y vasodilatador del IECA	6
AAS-clopidogrel	1	1	2	0	Riesgo aumentado de sangrado	4
AAS-dexametasona	3	3	2	1	Disminución de las Cp y de la efectividad del AAS	11
AAS-espironolactona	3	3	3	1	Posible reducción del efecto natriurético de espironolactona	2
AAS-furosemida	5	3	4	0	Disminución del efecto diurético	6
AAS-insulina glargina	2	2	2	2	Aumento del efecto hipoglucemiante de la insulina	2
AAS-insulina glulisina	2	2	2	2	Aumento del efecto hipoglucemiante de la insulina	6
AAS-metilprednisolona	3	3	2	1	Disminución de las Cp y de la efectividad del AAS	2
AAS-nitroglicerina	5	3	4	2	Aumento de las Cp de nitroglicerina	2
AAS-omeprazol	3	3	3	1	Disminución de la actividad antiagregante del AAS	16
AAS-ramiprilo	2	2	3	2	Reducción del efecto hipotensor y vasodilatador del IECA	5
Almagato-captoprilo vo	5	3	4	1	Reducción de la eficacia antihipertensiva de captoprilo	9
Almagato-dexametasona vo	5	3	4	0	Disminución del efecto farmacológico de dexametasona	1
Almagato-levofloxacino vo	2	2	2	1	Disminución de la F de la quinolona vo	1
Almagato-ranitidina vo	5	3	4	0	Disminución de la F de ranitidina vo	7
Alopurinol-captoprilo	4	1	4	0	Riesgo aumentado de reacciones de hipersensibilidad	1
Alprazolam-eritromicina	2	2	3	1	Aumento de los efectos depresores centrales	2
Alprazolam-fluconazol	2	2	1	1	Aumento y prolongación de la depresión central y psicomotora	2
Alprazolam-omeprazol	3	3	3	1	Aumento de las Cp de BZP	14
Amikacina-furosemida	1	1	3	0	Aumento del riesgo de ototoxicidad	3
Amikacina-piperacilina	2	2	2	0	Pérdida de eficacia del AMG por inactivación química	2
Amikacina-torasemida	1	1	3	0	Aumento del riesgo de ototoxicidad	2

Amikacina-vancomicina	4	2	4	0	Riesgo aumentado de nefrotoxicidad	1
Amiodarona-clonazepam	4	2	4	0	Riesgo aumentado de toxicidad por BZP	2
Amitriptilina-sertralina	2	2	3	1	Aumento de los efectos de amitriptilina	1
Aprepitant-dexametasona	2	2	3	1	Aumento de las Cp de dexametasona y su semivida	4
Atenolol-furosemida	5	3	5	1	Aumento de los efectos cardiovasculares de atenolol	2
Atenolol-ranitidina	5	3	5	0	Aumento de los efectos del beta-bloqueante	2
Atorvastatina-carbamazepina	2	2	3	1	Disminución de las Cp de atorvastatina	2
Atorvastatina-clopidogrel	4	2	4	1	Alteración de la inhibición plaquetaria	6
Atorvastatina-diazepam	4	2	4	1	Aumento y prolongación de los efectos de la BZP	4
Atorvastatina-diltiazem	2	2	2	1	Aumento de las Cp de atorvastatina	1
Atorvastatina-fenitoína	4	2	4	1	Disminución de las Cp de atorvastatina	2
Atorvastatina-repaglinida	4	2	4	1	Aumento de las Cp de repaglinida	1
Atorvastatina-rifampicina	2	2	3	1	Disminución de las Cp de atorvastatina	4
Atorvastatina-tacrolimus	4	1	4	1	Aumento de las Cp de atorvastatina	1
Atorvastatina-verapamilo	2	2	2	1	Aumento de las concentraciones de ambos fármacos	1
Bisoprolol-nifedipino	4	2	4	2	Potenciación de los efectos de ambos fármacos	2
Budesonida-voriconazol	2	2	3	1	Aumento de los efectos y toxicidad del corticoide	1
Buprenorfina-lorazepam	1	1	3	2	Riesgo aumentado de sedación y depresión respiratoria	4
Butilescopolamina-clorpromazina	2	2	3	2	Disminución del efecto terapéutico de la fenotiazina	2
Butilescopolamina-haloperidol	2	2	3	0	Efectos variables: disminución de las Cp de haloperidol y desarrollo de discinesia tardía	43
Butilescopolamina-hidroclorotiazida	5	3	4	1	Aumento del efecto diurético, alterando el patrón de diuresis	6
Butilescopolamina-paracetamol vo	5	3	4	1	Retraso o disminución en el efecto del paracetamol vo	1
Calcio carbonato-hidroclorotiazida	4	2	4	2	Riesgo aumentado de hipercalcemia	2
Calcio carbonato-levotiroxina vo	2	2	3	1	Disminución de la F de levotiroxina vo	2
Calcio carbonato-omeprazol	4	2	4	1	Disminución de la absorción de calcio	7
Calcio glubionato-hidroclorotiazida	4	2	4	2	Riesgo aumentado de hipercalcemia	2
Captoprilo-clorpromazina	4	2	4	2	Aumento de los efectos del IECA	4
Captoprilo-furosemida	3	3	3	2	Disminución del efecto diurético de furosemida	18

Captoprilo-KCl	4	2	4	2	Riesgo aumentado de hiperpotasemia	5
Carbamazepina-haloperidol	2	2	3	1	Disminución del efecto de haloperidol y aumento del efecto de carbamazepina	1
Carbamazepina-levetiracetam	4	2	4	0	Riesgo aumentado de toxicidad por carbamazepina	2
Carbamazepina-paracetamol	4	2	4	1	Aumento de hepatotoxicidad de paracetamol y reducción de efecto terapéutico	3
Carbamazepina-valproico	2	2	1	A*	Alteración de las concentraciones de ambos fármacos	1
Ciclofosfamida-ondansetron	4	2	4	0	Disminución de las Cp de ciclofosfamida	1
Cisplatino-furosemida	2	2	3	0	Oto- y nefrotoxicidad aditiva	12
Cisplatino-ondansetron	4	2	4	0	Disminución de las Cp de cisplatino	15
Claritromicina-fentanilo	1	1	3	1	Aumento de las Cp del fentanilo	2
Claritromicina-omeprazol	3	3	3	1	Aumento de las concentraciones de ambos fármacos	2
Clindamicina-paclitaxel	4	2	4	0	Aumento de la captación celular de paclitaxel	1
Clonazepam-fluconazol	2	2	1	1	Aumento y prolongación de la depresión central y psicomotora	2
Clonazepam-omeprazol	3	3	3	1	Aumento de las Cp de BZP	12
Clonazepam-valproico	5	2	5	0	Somnolencia severa y pérdida del control de convulsiones	2
Clopidogrel-omeprazol	1	1	3	1	Disminución de la actividad antiagregante del clopidogrel	12
Clorazepato dipotásico-omeprazol	3	3	3	1	Aumento de las Cp de BZP	6
Clorpromazina-haloperidol	4	1	4	3	Aumento de las Cp de haloperidol y aumento del riesgo de arritmias, incluido torsade de pointes	17
Dapsona-rifampicina	2	2	3	1	Disminución del efecto farmacológico de dapsona	4
Dexametasona-fenitoína	2	2	1	1	Disminución de los efectos del corticoide y de los niveles de fenitoína	3
Dexametasona-fluconazol	2	2	3	1	Aumento de los efectos y toxicidad del corticoide	24
Dexametasona-rifampicina	2	2	1	1	Disminución del efecto farmacológico de dexametasona	4
Dexametasona-voriconazol	2	2	3	1	Aumento de los efectos y toxicidad del corticoide	1
Diazepam-diltiazem	2	2	2	1	Aumento del efecto depresor de la BZP	1
Diazepam-fenitoína	2	2	3	1	Aumento de los niveles de fenitoína	3
Diazepam-fluconazol	2	2	1	1	Aumento y prolongación de la depresión central y psicomotora	1
Diazepam-omeprazol	3	3	3	1	Aumento de las Cp de BZP	22
Diazepam-ranitidina	5	3	5	1	Aumento o disminución del efecto de la BZP	6
Diazepam-rifampicina	2	2	3	1	Disminución del efecto de BZP	1

Digoxina-diltiazem	2	2	3	1	Aumento de las concentraciones séricas de digoxina	1
Digoxina-furosemida	1	1	2	1	Riesgo aumentado de arritmias	1
Digoxina-indapamida	1	1	2	2	Riesgo aumentado de arritmias por alteraciones electrolíticas	2
Digoxina-lorazepam	4	2	4	0	Aumento de las concentraciones séricas de digoxina	3
Digoxina-omeprazol	4	2	4	1	Aumento de las concentraciones séricas de digoxina	4
Digoxina-ramiprilo	1	1	2	2	Riesgo aumentado de arritmias por alteraciones electrolíticas	4
Digoxina-salbutamol	4	2	4	0	Disminución de las concentraciones séricas de digoxina	1
Diltiazem rectal-insulina glulisina	4	2	4	0	Disminución del efecto hipoglucemiante de insulina	2
Diltiazem-insulina glargina	4	2	4	0	Disminución del efecto hipoglucemiante de insulina	1
Diltiazem-insulina glulisina	4	2	4	0	Disminución del efecto hipoglucemiante de insulina	1
Duloxetina-tramadol	1	1	3	1	Riesgo aumentado de síndrome serotoninérgico y eficacia disminuida de tramadol	1
Enoxaparina-escitalopram	4	2	4	2	Riesgo aumentado de hemorragia	7
Enoxaparina-ibuprofeno	2	2	3	2	Riesgo aumentado de hemorragia	2
Enoxaparina-ketorolaco	2	2	3	2	Riesgo aumentado de hemorragia	1
Enoxaparina-paroxetina	4	2	4	2	Riesgo aumentado de hemorragia	1
Enoxaparina-sertralina	4	2	4	2	Riesgo aumentado de hemorragia	5
Eritromicina-quetiapina	2	2	3	1	Aumento de las Cp de quetiapina	1
Escitalopram-omeprazol	4	2	4	1	Aumento de las Cp del ISRS	8
Escitalopram-rasagilina	1	1	2	2	Riesgo aumentado de síndrome serotoninérgico	1
Espironolactona-KCl	1	1	1	1	Riesgo aumentado de hiperpotasemia	2
Fenitoína-ibuprofeno	4	2	4	0	Aumento de las concentraciones séricas de fenitoína	1
Fenitoína-mirtazapina	2	2	3	1	Disminución de las Cp de mirtazapina	3
Fenitoína-omeprazol	4	2	4	1	Aumento de las concentraciones séricas de fenitoína	3
Fenitoína-paracetamol	2	2	3	1	Aumento del riesgo de hepatotoxicidad por paracetamol	3
Fenitoína-quetiapina	2	2	3	1	Disminución de las Cp de quetiapina	3
Fenitoína-valproico	2	2	2	1	Disminución de las concentraciones séricas de valproico y aumento de las concentraciones séricas de fenitoína	3
Fentanilo-fluconazol	2	2	3	1	Aumento en los efectos del opioide	1
Fluconazol-haloperidol	2	2	3	1	Aumento de las Cp de haloperidol	16

Fluconazol-levofloxacin	4	1	4	1	Riesgo aumentado de prolongación del QT, incluyendo torsades de pointes	7
Fluconazol-metilprednisolona	2	2	3	1	Aumento de los efectos y toxicidad del corticoide	6
Fluconazol-midazolam	2	2	1	1	Aumento y prolongación de la depresión central y psicomotora	3
Fluconazol-zolpidem	2	2	3	1	Aumento de las Cp de zolpidem	2
Flurazepam-omeprazol	3	3	3	1	Aumento de las Cp de BZP	6
Furosemida-hidroclorotiazida	2	2	2	2	Sinergia en el efecto diurético y riesgo de alteraciones electrolíticas	2
Furosemida-ibuprofeno	3	3	2	2	Disminución del efecto diurético de furosemida	1
Furosemida-paracetamol	5	3	5	2	Disminución del efecto diurético de furosemida	84
Furosemida-ramiprilo	3	3	3	2	Disminución del efecto diurético de furosemida	8
Gemcitabina-paclitaxel	4	2	4	0	Aumento de las Cp de gemcitabina	2
Haloperidol-olanzapina	4	2	4	0	Riesgo aumentado de parkinsonismo severo	1
Haloperidol-oxibutinina	2	2	3	0	Efectos variables: disminución de las Cp de haloperidol y desarrollo de discinesia tardía	4
Haloperidol-rifampicina	2	2	3	1	Disminución de las Cp de haloperidol	2
Indapamida-torasemida	2	2	2	2	Sinergia diurética, con riesgo de alteraciones electrolíticas	2
KCl-ramiprilo	4	2	4	2	Riesgo aumentado de hiperpotasemia	5
Ketorolaco-ranitidina	5	3	5	0	Alteración del efecto terapéutico del AINE	1
Levofloxacin-tacrolimus	4	2	4	1	Aumento de las Cs de tacrolimus	1
Levotiroxina vo-sucralfato	2	2	3	1	Disminución de los efectos de levotiroxina vo	4
Lidocaína vo-morfina	4	2	4	2	Riesgo aumentado de depresión respiratoria y pérdida de conciencia	6
Lorazepam-valproico	4	2	4	1	Aumento de las Cp de lorazepam	4
Metoclopramida-paroxetina	1	1	3	1	Riesgo aumentado de síndrome serotoninérgico y aumento de las Cp de metoclopramida	4
Metoclopramida-sertralina	1	1	3	1	Riesgo aumentado de síndrome serotoninérgico	7
Metoclopramida-tacrolimus	4	2	4	1	Aumento de las Cs de tacrolimus	1
Metoclopramida-venlafaxina	1	1	3	1	Riesgo aumentado de síndrome serotoninérgico y aumento de las Cp de metoclopramida	1
Micofenolato mofetilo-omeprazol	2	2	3	0	Disminución de las Cp de ácido micofenólico	1
Micofenolato mofetilo-tacrolimus	4	2	4	0	Aumento de las Cp de micofenolato mofetilo	1
Midazolam-omeprazol	3	3	3	1	Aumento de las Cp de BZP	10
Midazolam-valproico	4	2	4	1	Aumento de las Cp de BZP	1

Morfina-rifampicina	2	2	3	0	Disminución del efecto de morfina	2
Nifedipino-omeprazol	5	3	5	0	Aumento de las Cp de nifedipino	6
Nifedipino-ranitidina	2	2	3	1	Aumento de las Cp de nifedipino	2
Nifedipino-tacrolimus	2	2	3	1	Aumento de los efectos de tacrolimus	1
Nifedipino-teofilina	5	2	5	0	Aumento de los efectos de teofilina	2
Omeprazol-sertralina	4	2	4	1	Aumento de las Cp del ISRS	5
Omeprazol-tacrolimus	4	2	4	1	Aumento de las Cs de tacrolimus	1
Omeprazol-teofilina	4	2	4	1	Aumento de la absorción de teofilina desde FF de liberación retardada	2
Oxcarbazepina-valproico	4	2	4	0	Aumento de las concentraciones séricas de valproico	2
Oxibutinina-paracetamol vo	5	3	4	1	Retraso o disminución en el efecto del paracetamol	1
Paracetamol-rifampicina	4	2	4	1	Disminución de la eficacia y aumento de toxicidad de paracetamol	4
Paracetamol-torasemida	5	3	5	2	Disminución de la eficacia del diurético de asa	7
Prednisona-tacrolimus	2	2	3	0	Disminución de las Cs de tacrolimus	1
Ramiprilo-torasemida	3	3	3	2	Disminución del efecto diurético	2
Rasagilina-venlafaxina	1	1	2	2	Riesgo aumentado de síndrome serotoninérgico	1
Salbutamol-teofilina	5	3	4	0	Aumento de la cardiotoxicidad y disminución de los niveles de teofilina	2
Sertralina-zolpidem	3	3	3	1	Aumento del efecto depresor de zolpidem	5
Total						715

AAS: ácido acetilsalicílico; AINE: antiinflamatorio no esteroideo; AMG: aminoglucósido; BZP: benzodiazepina; Cp: concentraciones plasmáticas; Cs: concentraciones séricas; F: biodisponibilidad; FF: forma farmacéutica; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; ISRS: inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina; KCl: cloruro potásico; vo: vía oral.

Grado de significación: ver apartado 3.8.2.

Escala de severidad: 1: mayor; 2: moderada; 3: menor.

Escala de evidencia: 1: establecido; 2: probable; 3: esperado; 4: posible; 5: improbable.

Mecanismo: 0: desconocido; 1: farmacocinético; 2: farmacodinámico; 3: farmacocinético y farmacodinámico; 4: químico. A*: la base de datos indica que son múltiples los mecanismos implicados, pero no especifica cuáles son.

Anexo 3. Fármacos prescritos en el grupo de población adulta: Servicio de Hematología

Fármacos antineoplásicos	Nº tratamientos	Porcentaje	Grupo terapéutico
Adriamicina iv	1	1,05	L01DB
Asparaginasa im	4	4,21	L01XX
Bendamustina iv	1	1,05	L01AA
Bortezomib sc	1	1,05	L01XX
Busulfan iv	1	1,05	L01AB
Carmustina iv	1	1,05	L01AD
Ciclofosfamida iv	3	3,16	L01AA
Ciclofosfamida vo	1	1,05	L01AA
Citarabina iv	6	6,32	L01BC
Daunorubicina iv	2	2,11	L01DB
Dexametasona iv	9	9,47	H02AB
Etopósido iv	2	2,11	L01CB
Fludarabina iv	3	3,16	L01BB
Gemcitabina iv	4	4,21	L01BC
Hidroxiurea vo	2	2,11	L01XX
Idarubicina iv	1	1,05	L01DB
Ifosfamida iv	6	6,32	L01AA
Melfalan vo	3	3,16	L01AA
Metotrexate iv	4	4,21	L01BA
Metilprednisolona iv	17	17,89	H02AB
Prednisona vo	14	14,74	H02AB
Rituximab iv	1	1,05	L01XC
TIT (1x3)	3	3,16	-
Vincristina iv	3	3,16	L01CA
Vinorelbina iv	2	2,11	L01CA

Im: vía intramuscular; iv: vía intravenosa; TIT: triple intratecal; vo: vía oral.

Medicamento	Nº tratamientos	Porcentaje	Grupo terapéutico
Aas vo	11	0,25	B01AC
Acetilcisteína vo	8	0,18	R05CB
Aciclovir iv	30	0,69	J05AB
Aciclovir oft	2	0,05	S01AD
Aciclovir tóp	4	0,09	D06BB
Aciclovir vo	95	2,18	J05AB
Ácido fólico	69	1,58	B03BB
Ácido fusídico tóp	2	0,05	D06AX
Ácido pentosanopolisul-fúrico tóp (Thrombocid®)	3	0,07	C05BA
Ácido tranexámico iv	11	0,25	B02AA
Ácido tranexámico tóp	1	0,02	B02AA
Ácido ursodesoxicólico vo	71	1,63	A05AA

Albúmina humana iv	2	0,05	B05AA
Alopurinol vo	79	1,81	M04AA
Alprazolam vo	18	0,41	N05BA
Amikacina iv	16	0,37	J01GB
Amiodarona iv	2	0,05	C01BD
Amitriptilina vo	30	0,69	N06AA
Amlodipino vo	5	0,11	C08CA
Amoxicilina/clavulánico iv	8	0,18	J01CR
Ampicilina iv	1	0,02	J01CA
Anfotericina B liposomal iv	11	0,25	J02AA
Antiinhibidor FVIII (FEIBA®)	1	0,02	B02BD
Atenolol vo	5	0,11	C07AB
Atorvastatina vo	52	1,19	C10AA
Azitromicina vo	4	0,09	J01FA
Barnidipino vo	3	0,07	C08CA
Beclometasona vo	4	0,09	A07EA
Betahistina vo	1	0,02	N07CA
Betametasona tóp	17	0,39	D07AC
Betametasona/Gentamicina vaginal (Celestoderm Gentamicina®)	3	0,07	D07CC
Bicarbonato sódico iv	44	1,01	B05XA
Bicarbonato sódico tóp	6	0,14	A02AH
Bisoprolol vo	43	0,99	C07AB
Bromazepam vo	14	0,32	N05BA
Budesonida inh	9	0,21	R03BA
Butilescopolamina iv	5	0,11	A03BB
Calcio carbonato vo	13	0,30	A12AA
Calcio glubionato vo	13	0,30	A12AA
Captoprilo vo	1	0,02	C09AA
Carbamazepina vo	1	0,02	N03AF
Cefazolina iv	2	0,05	J01DB
Cefepima iv	2	0,05	J01DE
Ciclopentolato col oft	2	0,05	S01FA
Ciclosporina iv	32	0,73	L04AD
Ciclosporina vo	32	0,73	L04AD
Cidofovir iv	2	0,05	J05AB
Clonazepam vo	2	0,05	N03AE
Clopidogrel vo	2	0,05	B01AC
Clorzepato dipotásico iv	1	0,02	N05BA
Clorpromazina iv	13	0,30	N05AA
Clorpromazina vo	2	0,05	N05AA
Clortalidona	2	0,05	C03BA
Clotrimazol tóp	1	0,02	D01AC
Codeína vo	13	0,30	R05DA
Colecalciferol vo	1	0,02	A11CC
Defibrotide iv	8	0,18	B01AX
Desogestrel vo	2	0,05	G03AA
Dexametasona col oft	7	0,16	S01BA

Dexametasona iv	14	0,34	H02AB
Dexametasona vo	50	1,15	H02AB
Dexametasona/tobramicina col oft (Tobradex®)	13	0,30	S01CA
Dexclorfeniramina iv	151	3,47	R06AB
Dexclorfeniramina vo	3	0,07	R06AB
Diazepam iv	2	0,05	N05BA
Diazepam vo	21	0,48	N05BA
Digoxina vo	11	0,25	C01AA
Dopamina iv	1	0,02	C01CA
Doxiciclina vo	3	0,07	J01AA
Efavirenz vo	8	0,18	J05AG
Emtricitabina vo	8	0,18	J05AF
Enoxaparina sódica sc	112	2,57	B01AB
Epoetina alfa sc	2	0,05	B03AX
Epoetina beta sc	4	0,09	B03AX
Escitalopram vo	4	0,09	N06AB
Etanercept sc	1	0,02	L04AB
Etinilestradiol vo	2	0,05	G03AA
Ezetimiba vo	2	0,05	C10AX
Fenofibrato vo	16	0,37	C10AB
Fentanilo transdérmico	32	0,73	N02AB
Filgrastim sc	67	1,54	L03AA
Finasterida vo	4	0,09	G04CB
Fluconazol iv	20	0,46	J02AC
Fluconazol vo	56	1,29	J02AC
Fluocinolona acetónido rectal	7	0,16	C05AA
Fluocinolona acetónido tóp	3	0,07	D07AC
Fluoxetina vo	9	0,21	N06AB
Flurazepam vo	2	0,05	N05CD
Fluticasona inh	3	0,07	R03BA
Folinato cálcico iv	28	0,64	V03AF
Folinato cálcico vo	2	0,05	V03AF
Foscarnet iv	3	0,07	J05AB
Fosfato de sodio hidrogenado rectal (Enema Casen®)	8	0,18	A06AG
Furosemida iv	100	2,30	C03CA
Furosemida vo	35	0,80	C03CA
Gabapentina vo	7	0,16	N03AX
Ganciclovir iv	11	0,25	J05AB
Gelatina succinato iv (Gelafundina®)	2	0,05	B05AA
Gentamicina tóp	4	0,09	D06AX
Globulina antitímocítica de conejo iv	2	0,05	L04AA
Gluconato cálcico iv	3	0,07	A12AA
Haloperidol iv	9	0,21	N05AD
Haloperidol vo	7	0,16	N05AD
Hidrocortisona tóp	4	0,09	D07AA
Hidroxizina vo	16	0,37	N05BB

Hidroxicobalamina vo	7	0,16	B03BA
Ibuprofeno vo	8	0,18	M01AE
Imipenem/cilastatina iv	4	0,09	J01DH
Inmunoglobulinas iv	7	0,16	J06BA
Insulina glargina sc	38	0,87	A10AD
Insulina glulisina sc	37	0,85	A10AB
Insulina regular iv	7	0,16	A10AB
Insulina regular sc	32	0,73	A10AB
Ipratropio inh	13	0,30	R03BB
Irbesartan vo	43	0,99	C09CA
Isoniazida vo	4	0,09	J04AC
KCl iv	163	3,74	B05XA
Ketorolaco iv	1	0,02	M01AB
Lacosamida vo	5	0,11	N03AX
Lactulosa vo	80	1,84	A06AD
Laurilsulfato sódico rectal	24	0,55	A06AG
Levofloxacino iv	8	0,18	J01MA
Levofloxacino vo	37	0,85	J01MA
Levotiroxina vo	9	0,21	H03AA
Lidocaína 2% vo	3	0,07	R02AD
Loperamida vo	6	0,14	A07DA
Lorazepam vo	168	3,86	N05BA
Losartan vo	6	0,14	C09CA
Magnesio sulfato iv	46	1,06	N07XX
Magnesio vo	30	0,69	A12CC
Manidipino vo	2	0,05	C08CA
Megestrol vo	19	0,44	L02AB
Meropenem iv	142	3,26	J01DH
Mesna iv	7	0,16	V03AF
Metamizol iv	47	1,08	N02BB
Metamizol vo	1	0,02	N02BB
Metformina vo	11	0,25	A10BA
Metilprednisolona iv	47	1,08	H02AB
Metilprednisolona vo	4	0,09	H02AB
Metoclopramida iv	118	2,71	A03FA
Metronidazol iv	1	0,02	J01XD
Micafungina iv	13	0,30	J02AX
Micofenolato mofetilo iv	15	0,34	L04AA
Micofenolato mofetilo vo	6	0,14	L04AA
Miconazol tóp	4	0,09	D01AC
Midazolam iv	2	0,05	N05CD
Morfina iv	47	1,08	N02AA
Morfina sc	10	0,23	N02AA
Morfina vo	4	0,09	N02AA
Mupirocina tóp	3	0,07	D06AX
Nebivolol vo	2	0,05	C07AB
Nifedipino vo	28	0,64	C08CA

Nistatina tóp	7	0,16	D01AA
Nistatina vo	5	0,11	A01AB
Olanzapina vo	16	0,37	N05AH
Olmesartan vo	13	0,30	C09CA
Omeprazol iv	23	0,53	A02BC
Omeprazol vo	227	5,21	A02BC
Ondansetron iv	83	1,91	A04AA
Oxibutinina vo	1	0,02	G04BD
Paracetamol iv	266	6,11	N02BE
Paracetamol vo	9	0,21	N02BE
Paroxetina vo	5	0,11	N06AB
Picosulfato sódico vo	3	0,07	A06AB
Piperacilina/tazobactam iv	16	0,37	J01CR
Piridoxina vo	14	0,32	A11HA/ J04AC
Plantago ovata vo	11	0,25	A06AC
Posaconazol vo	7	0,16	J02AC
Potasio bicarbonato vo (BOI-K®)	6	0,14	A12BA
Prednisona vo	10	0,23	H02AB
Ramiprilo vo	16	0,37	C09AA
Ranitidina iv	36	0,83	A02BA
Ranitidina vo	13	0,30	A02BA
Ribavirina inh	1	0,02	J05AB
Salbutamol inh	6	0,14	R03AC
Salmeterol inh	3	0,07	R03AC
Sertralina vo	42	0,96	N06AB
Suero fisiológico 0,9% iv	57	1,31	B05BB
Suero glucosado 5% iv	10	0,23	B05BA
Suero glucosalino iv	169	3,88	B05BB
Sulfametoxazol iv	1	0,02	J01EE
Sulfametoxazol vo	20	0,46	J01EE
Sulfato ferroso vo	1	0,02	B03AA
Teicoplanina iv	48	1,10	J01XA
Telmisartan vo	8	0,18	C09CA
Tenofovir vo	8	0,18	J05AF
Tiamina vo	7	0,16	A11DA
Tiotropio inh	5	0,11	R03BB
Tobramicina col oft (Tobrex®)	2	0,05	S01AA
Torasemida vo	4	0,09	C03CA
Tramadol iv	6	0,14	N02AX
Tramadol vo	2	0,05	N02AX
Triamtereno vo	8	0,18	C03DA
Trimetoprim iv	1	0,02	J01EE
Trimetoprim vo	20	0,46	J01EE
Valganciclovir vo	11	0,25	J05AB
Vancomicina iv	15	0,34	J01XA
Vaselina tóp	18	0,41	D02AC
Venlafaxina vo	3	0,07	N06AX

Vildagliptina vo	3	0,07	A10BH
Vitamina K iv	1	0,02	B02BA
Voriconazol iv	6	0,14	J02AC
Voriconazol vo	42	0,96	J02AC
Zinc sulfato tóp	2	0,05	D11AX

Aas: ácido acetilsalicílico; col: colirio; KCl: cloruro potásico; im: intramuscular; inh: inhalado; iv: vía intravenosa; oft: oftálmica; sc: subcutánea; sl: sublingual; tóp: tópica; vo: vía oral.

Anexo 4. Interacciones farmacológicas detectadas en el grupo de población adulta: Servicio de Hematología.

Anexo 4.1. Interacciones farmacológicas detectadas por la base de datos Micromedex.

Pareja	Severidad	Evidencia	Mecanismo	Descripción	Frecuencia
Aciclovir-micofenolato mofetilo	2	1	1	En presencia de IR, aumentan las Cp de aciclovir	6
Alopurinol-captoprilo	3	2	0	Riesgo aumentado de reacciones de hipersensibilidad (erupción cutánea, síndrome de Stevens-Johnson)	1
Alopurinol-ciclofosfamida	3	2	0	Riesgo aumentado de toxicidad por ciclofosfamida	1
Alprazolam-ciclosporina	2	1	1	Aumento de la F y efectos de la BZP	12
Alprazolam-fentanilo	3	2	2	Riesgo aumentado de depresión respiratoria	15
Alprazolam-fluconazol	3	1	1	Aumento de las Cp de BZP	1
Alprazolam-haloperidol	2	1	1	Aumento de las Cp de haloperidol	3
Alprazolam-nifedipino	2	1	1	Aumento de la F y efectos de la BZP	10
Alprazolam-omeprazol	2	1	1	Riesgo aumentado de toxicidad por BZP	15
Alprazolam-sertralina	2	2	1	Riesgo de alteración psicomotriz y sedación	18
Alprazolam-voriconazol	3	1	1	Aumento de las Cp de BZP	15
Amikacina-ampicilina	1	2	4	Pérdida de eficacia del AMG por inactivación química	1
Amikacina-ciclosporina	2	1	2	Riesgo de disfunción renal o nefrotoxicidad	6
Amikacina-furosemida	3	1	2	Aumento de las Cp de AMG y de oto-/nefrotoxicidad	11
Amikacina-magnesio iv	2	1	2	Riesgo aumentado de bloqueo neuromuscular	5
Amikacina-magnesio vo	2	1	2	Riesgo aumentado de bloqueo neuromuscular	3
Amikacina-piperacilina	1	2	4	Pérdida de eficacia del AMG por inactivación química	1
Amikacina-vancomicina	3	1	2	Efecto aditivo sobre oto- y nefrotoxicidad	1
Amiodarona-bisoprolol	3	3	3	Riesgo aumentado de hipotensión, bradicardia o paro cardíaco	2
Amiodarona-voriconazol	3	1	2	Riesgo aumentado de cardiotoxicidad (aumento QT, torsades de pointes, paro cardíaco)	1
Amitriptilina-azitromicina	3	1	2	Riesgo aumentado de prolongación del intervalo QT	2
Amitriptilina-fentanilo	3	1	2	Riesgo aumentado de síndrome serotoninérgico	8
Amitriptilina-fluconazol	3	2	3	Riesgo aumentado de toxicidad por amitriptilina y riesgo aumentado de cardiotoxicidad (aumento QT, torsades de pointes, paro cardíaco)	11

Amitriptilina-fluoxetina	3	1	3	Aumento de toxicidad de amitriptilina y riesgo aumentado de cardiotoxicidad (aumento QT, torsades de pointes, paro cardiaco)	7
Amitriptilina-levofloxacino	3	1	2	Riesgo aumentado de prolongación del intervalo QT	5
Amitriptilina-metoclopramida	4	1	0	Riesgo aumentado de efectos extrapiramidales o síndrome neuroléptico maligno	8
Amitriptilina-ondansetron	3	1	2	Riesgo aumentado de prolongación del intervalo QT	5
Amitriptilina-sertralina	3	1	1	Aumento de las Cp de amitriptilina y riesgo de síndrome serotoninérgico	13
Amitriptilina-sulfametoxazol	3	2	2	Riesgo aumentado de cardiotoxicidad (aumento QT, torsades de pointes, paro cardiaco)	1
Amitriptilina-tramadol	2	1	1	Riesgo aumentado de convulsiones	4
Amitriptilina-trimetoprim	3	2	2	Riesgo aumentado de cardiotoxicidad (aumento QT, torsades de pointes, paro cardiaco)	1
Amlodipino-ibuprofeno	1	2	2	Riesgo aumentado de hemorragia gastrointestinal y/o antagonismo en el efecto hipotensor	3
Anfotericina B liposomal-betametasona tóp	2	1	0	Riesgo de hipopotasemia	7
Anfotericina B liposomal-ciclosporina	2	3	2	Riesgo aumentado de toxicidad por ciclosporina	7
Anfotericina B liposomal-dexametasona	2	1	0	Riesgo de hipopotasemia	1
Anfotericina B liposomal-metilprednisolona	2	1	0	Riesgo de hipopotasemia	7
Atenolol-insulina glargina	2	2	3	Riesgo de hipoglucemia, hiperglucemia o hipertensión	4
Atorvastatina-azitromicina	2	2	0	Riesgo aumentado de rabdomiolisis	4
Atorvastatina-ciclosporina	3	2	1	Riesgo aumentado de miopatía y rabdomiolisis	22
Atorvastatina-fluconazol	3	1	0	Riesgo aumentado de rabdomiolisis	23
Atorvastatina-voriconazol	2	2	1	Aumento de las Cp de atorvastatina	12
Azitromicina-fentanilo	2	2	1	Riesgo de toxicidad por opioides	4
Azitromicina-fluconazol	3	1	2	Riesgo aumentado de prolongación del intervalo QT	3
Azitromicina-levofloxacino	3	1	2	Riesgo aumentado de prolongación del intervalo QT	4
Bendamustina-omeprazol	3	1	1	Disminución de las concentraciones de bendamustina y aumento de los metabolitos activos de menor actividad	1
Bisoprolol-insulina glargina	2	2	3	Riesgo de hipoglucemia, hiperglucemia o hipertensión	6
Bisoprolol-insulina glulisina	2	2	3	Riesgo de hipoglucemia, hiperglucemia o hipertensión	4
Bisoprolol-insulina regular	2	2	3	Riesgo de hipoglucemia, hiperglucemia o hipertensión	4
Bisoprolol-nifedipino	2	2	2	Riesgo de hipotensión y bradicardia	14
Bisoprolol-salbutamol	3	1	2	Efectividad reducida de ambos fármacos	3

Busulfan-paracetamol	2	1	1	Disminución del aclaramiento de busulfan	1
Calcio carbonato-digoxina	3	2	2	Riesgo alto de arritmia o colapso cardiovascular	1
Calcio carbonato-levofloxacino vo	2	2	1	Disminuye la eficacia de la FQ por disminución de absorción	2
Calcio glubionato-levofloxacino vo	2	2	1	Disminuye la eficacia de la FQ por disminución de absorción	2
Captoprilo-ciclosporina	2	1	2	Riesgo de IR aguda (disminución de angiotensina II)	1
Captoprilo-furosemida	2	2	2	Riesgo de hipotensión postural	1
Carbamazepina-omeprazol	2	2	1	Riesgo aumentado de toxicidad por carbamazepina	1
Carbamazepina-paracetamol	2	2	1	Riesgo aumentado de hepatotoxicidad por paracetamol	1
Carbamazepina-sertralina	2	2	1	Riesgo aumentado de toxicidad por carbamazepina	1
Ciclofosfamida-ondansetron	2	2	0	Disminución de la exposición sistémica a ciclofosfamida	3
Ciclosporina-fluconazol	2	2	1	Riesgo aumentado de toxicidad por ciclosporina	14
Ciclosporina-furosemida	2	2	2	Riesgo aumentado de artritis gotosa	44
Ciclosporina-metilprednisolona	2	2	1	Riesgo de toxicidad por ciclosporina y exceso de corticoides	36
Ciclosporina-metoclopramida	2	2	1	Riesgo aumentado de toxicidad por ciclosporina	13
Ciclosporina-metotrexato	2	3	1	Potenciación de la eficacia y toxicidad de MTX	3
Ciclosporina-micofenolato mofetilo	2	3	1	Disminución de las Cp de micofenolato mofetilo	21
Ciclosporina-morfina	2	2	0	Riesgo aumentado de alteración central (ansiedad, confusión, afasia, insomnio, amnesia)	22
Ciclosporina-omeprazol	2	1	1	Alteración de las Cs de ciclosporina	64
Ciclosporina-posaconazol	3	2	1	Aumento de las Cs de ciclosporina	1
Ciclosporina-prednisona	2	1	1	Riesgo de toxicidad por ciclosporina y exceso de corticoides	2
Ciclosporina-sulfametoxazol	2	1	2	Aumento de nefrotoxicidad y disminución de las Cs de ciclosporina	1
Ciclosporina-trimetoprim	2	1	2	Aumento de nefrotoxicidad y disminución de las Cs de ciclosporina	1
Ciclosporina-voriconazol	3	3	1	Aumento de las Cs de ciclosporina	25
Clopidogrel-enoxaparina	3	1	2	Riesgo aumentado de sangrado	3
Clopidogrel-fluconazol	3	1	1	Disminución de efecto antiagregante de clopidogrel	2
Clopidogrel-omeprazol	3	3	1	Disminución de efecto antiagregante de clopidogrel	1
Clorpromazina-ácido tranexámico	3	1	2	Riesgo aumentado de hemorragia	4
Clorpromazina-fentanilo	3	1	2	Riesgo aumentado de depresión central y respiratoria	1

Clorpromazina-fluconazol	3	1	2	Riesgo aumentado de cardiotoxicidad (aumento QT, torsades de pointes, paro cardiaco)	9
Clorpromazina-haloperidol	3	1	2	Riesgo aumentado de cardiotoxicidad (aumento QT, torsades de pointes, paro cardiaco)	8
Clorpromazina-levofloxacino	3	1	2	Riesgo aumentado de cardiotoxicidad (aumento QT, torsades de pointes, paro cardiaco)	1
Clorpromazina-metoclopramida	4	1	0	Riesgo aumentado de efectos extrapiramidales o síndrome neuroléptico maligno	8
Clorpromazina-morfina	3	1	2	Riesgo aumentado de depresión central y respiratoria	2
Clorpromazina-ondansetron	3	1	2	Riesgo aumentado de prolongación del intervalo QT	4
Clorpromazina-salmeterol	3	1	2	Riesgo aumentado de prolongación del intervalo QT	2
Codeína-lorazepam	3	2	2	Riesgo aumentado de depresión respiratoria	5
Codeína-morfina	3	2	2	Riesgo aumentado de depresión respiratoria	1
Desogestrel/etinilestradiol-ácido tranexámico	3	2	0	Riesgo aumentado de eventos trombóticos	1
Desogestrel/etinilestradiol-dexametasona	2	1	1	Prolongación del efecto del corticoide	1
Dexametasona-levofloxacino	2	3	0	Riesgo aumentado de rotura de tendón	2
Dexametasona-vincristina	2	1	1	Disminución de las concentraciones de vincristina	1
Diazepam-fentanilo	3	2	2	Riesgo aumentado de depresión respiratoria	6
Diazepam-morfina	3	2	2	Riesgo aumentado de depresión respiratoria	19
Diazepam-omeprazol	1	2	1	Aumento y prolongación de los efectos del diazepam	23
Digoxina-furosemida	2	2	2	Riesgo aumentado de toxicidad por digoxina	6
Digoxina-omeprazol	2	2	1	Riesgo aumentado de toxicidad por digoxina	3
Digoxina-tramadol	2	2	0	Riesgo aumentado de toxicidad por digoxina	2
Enoxaparina-fluoxetina	3	2	0	Riesgo aumentado de sangrado	8
Enoxaparina-ibuprofeno	3	2	2	Riesgo aumentado de sangrado	3
Enoxaparina-ketorolaco	3	2	2	Riesgo aumentado de sangrado	1
Enoxaparina-sertralina	3	2	0	Riesgo aumentado de sangrado	19
Fentanilo-fluconazol	3	1	1	Riesgo aumentado de toxicidad por opioides	6
Fentanilo-lorazepam	3	2	2	Riesgo aumentado de depresión respiratoria	9
Fentanilo-morfina	3	2	2	Riesgo aumentado de depresión respiratoria	9
Fentanilo-nifedipino	3	2	0	Riesgo aumentado de hipotensión severa	10
Fentanilo-sertralina	3	1	2	Riesgo aumentado de síndrome serotoninérgico o neuroléptico maligno	23

Fentanilo-voriconazol	2	1	1	Riesgo aumentado de toxicidad por opioides	16
Filgrastim-vincristina	3	2	0	Riesgo de neuropatía periférica severa	1
Fluconazol-fluoxetina	3	1	2	Riesgo aumentado de cardiotoxicidad (aumento QT, torsades de pointes, paro cardíaco)	8
Fluconazol-haloperidol	3	1	2	Riesgo aumentado de cardiotoxicidad (aumento QT, torsades de pointes, paro cardíaco)	5
Fluconazol-levofloxacino	3	2	2	Riesgo aumentado de prolongación del QT o torsade de pointes	14
Fluconazol-losartan	2	2	1	Disminuye la conversión de losartan a su metabolito activo	6
Fluconazol-nifedipino	2	2	1	Aumento de las Cp de nifedipino	7
Fluconazol-omeprazol	2	3	1	Aumento de las Cp de omeprazol	63
Fluconazol-ondansetron	4	1	1	Riesgo aumentado de prolongación del intervalo QT	32
Fluconazol-prednisona	2	2	1	Aumento de la eficacia del corticoide	1
Fluconazol-salmeterol	4	1	3	Riesgo aumentado de prolongación del intervalo QT	3
Fluconazol-sulfametoxazol	3	1	2	Riesgo aumentado de cardiotoxicidad (aumento QT, torsades de pointes, paro cardíaco)	10
Fluconazol-trimetoprim	3	1	2	Riesgo aumentado de cardiotoxicidad (aumento QT, torsades de pointes, paro cardíaco)	10
Fluconazol-vincristina	2	2	1	Aumento de las concentraciones de vincristina	1
Fluoxetina-insulina glargina	2	1	2	Riesgo aumentado de hipoglucemia	1
Fluoxetina-insulina glulisina	2	1	2	Riesgo aumentado de hipoglucemia	1
Fluoxetina-metoclopramida	4	1	0	Riesgo aumentado de efectos extrapiramidales o síndrome neuroléptico maligno	5
Fluoxetina-sulfametoxazol	3	1	2	Riesgo aumentado de cardiotoxicidad (aumento QT, torsades de pointes, paro cardíaco)	1
Fluoxetina-tramadol	3	2	1	Riesgo aumentado de convulsiones y síndrome serotoninérgico	2
Fluoxetina-trimetoprim	3	1	2	Riesgo aumentado de cardiotoxicidad (aumento QT, torsades de pointes, paro cardíaco)	1
Furosemida-ibuprofeno	2	2	2	Disminución del efecto diurético y antihipertensivo de furosemida	4
Furosemida-ramiprilo	2	2	2	Riesgo de hipotensión postural	9
Gabapentina-morfina	2	3	1	Aumento de las concentraciones de gabapentina	4
Ganciclovir-micofenolato mofetilo	2	1	1	Aumento de las Cp de ganciclovir	11
Haloperidol-levofloxacino	3	1	2	Riesgo aumentado de prolongación del intervalo QT	6
Haloperidol-metoclopramida	4	1	2	Riesgo aumentado de efectos extrapiramidales o síndrome neuroléptico maligno	5
Haloperidol-ondansetron	3	1	2	Riesgo aumentado de prolongación del intervalo QT	6

Haloperidol-sertralina	2	1	1	Aumento de las Cp de haloperidol	7
Ibuprofeno-levofloxacino	2	1	2	Riesgo aumentado de convulsiones	2
Ibuprofeno-sertralina	3	2	0	Riesgo aumentado de sangrado	3
Ibuprofeno-voriconazol	2	3	1	Aumento de las Cp de voriconazol	1
Insulina glargina-levofloxacino	3	3	0	Alteración en la glucemia (hipoglucemia e hiperglucemia)	10
Insulina glulisina-levofloxacino	3	3	0	Alteración en la glucemia (hipoglucemia e hiperglucemia)	13
Insulina glulisina-Plantago ovata	2	2	1	Riesgo aumentado de hipoglucemia	3
Insulina regular-levofloxacino	3	3	0	Alteración en la glucemia (hipoglucemia e hiperglucemia)	6
Insulina regular-Plantago ovata	2	2	1	Riesgo aumentado de hipoglucemia	2
Irbesartan-KCl	2	1	2	Riesgo aumentado de hiperpotasemia	20
Isoniazida-paracetamol	2	2	1	Riesgo aumentado de hepatotoxicidad por paracetamol	4
KCl-losartan	2	1	2	Riesgo aumentado de hiperpotasemia	6
KCl-olmesartan	2	1	2	Riesgo aumentado de hiperpotasemia	6
KCl-ramiprilo	3	2	2	Riesgo aumentado de hiperpotasemia	11
KCl-telmisartan	2	1	2	Riesgo aumentado de hiperpotasemia	8
KCl-triamtereno	3	1	1	Riesgo aumentado de hiperpotasemia	8
Levofloxacino-metformina	3	3	0	Alteración en la glucemia (hipoglucemia e hiperglucemia)	3
Levofloxacino-metilprednisolona	2	3	0	Riesgo aumentado de rotura de tendón	8
Levofloxacino-prednisona	2	3	0	Riesgo aumentado de rotura de tendón	6
Levofloxacino-voriconazol	3	1	2	Riesgo aumentado de prolongación del intervalo QT	3
Lorazepam-morfina	3	2	2	Riesgo aumentado de depresión respiratoria	30
Lorazepam-posaconazol	2	3	1	Disminución de las Cp de posaconazol	6
Magnesio iv-nifedipino	2	2	0	Riesgo aumentado de hipotensión	7
Magnesio vo-nifedipino	2	2	0	Riesgo aumentado de hipotensión	12
Metformina-ranitidina	2	1	1	Aumento de las Cp de metformina	3
Metoclopramida-posaconazol	2	3	1	Disminución de las Cp de posaconazol	4
Metoclopramida-sertralina	2	2	2	Riesgo aumentado de efectos extrapiramidales	7
Metotrexato-omeprazol	3	2	1	Aumento de las Cp y de la toxicidad de MTX	4

Micofenolato mofetilo-omeprazol	3	3	1	Exposición disminuida al ácido micofenólico, metabolito activo	21
Micofenolato mofetilo-valganciclovir	2	1	1	En presencia de IR, aumentan las Cp de ganciclovir	1
Midazolam-morfina	3	2	2	Riesgo aumentado de depresión respiratoria	2
Nifedipino-vincristina	2	2	1	Aumento de la toxicidad por vincristina	2
Nifedipino-voriconazol	2	1	1	Aumento de las Cp del antagonista del calcio	10
Olanzapina-tramadol	3	2	2	Riesgo aumentado de síndrome serotoninérgico	1
Omeprazol-posaconazol	2	1	1	Disminución de las Cp de posaconazol	7
Omeprazol-sulfato ferroso vo	2	2	1	Reducción de la F del hierro no hemo	2
Omeprazol-voriconazol	2	3	1	Aumento de las Cp de omeprazol	45
Ondansetron-posaconazol	4	1	3	Riesgo aumentado de prolongación del intervalo QT y de aumento de las Cp de ondansetron	3
Ondansetron-salmeterol	3	1	1	Riesgo aumentado de prolongación del intervalo QT	1
Ondansetron-voriconazol	3	1	2	Riesgo aumentado de prolongación del intervalo QT	17
Ramiprilo-torasemida	2	2	2	Riesgo de hipotensión postural	2
Sertralina-tramadol	3	1	1	Riesgo aumentado de convulsiones y síndrome serotoninérgico	1
Telmisartan-triamtereno	2	1	2	Riesgo aumentado de hiperpotasemia	8
Total					1.349

AMG: aminoglucósido; BZP: benzodiazepina; Cp: concentraciones plasmáticas; Cs: concentraciones sanguíneas; F: biodisponibilidad; FQ: fluoroquinolona; IR: insuficiencia renal; KCl: cloruro potásico; MTX: metotrexato; tóp: vía tópica; vo: vía oral.

Escala de severidad: 4: contraindicado; 3: grave; 2: moderada; 1: leve; 0: desconocido.

Escala de evidencia: 3: excelente; 2: buena; 1: pobre; 0: desconocido.

Mecanismo: 0: desconocido; 1: farmacocinético; 2: farmacodinámico; 3: farmacocinético y farmacodinámico; 4: químico.

Anexo 4.2. Interacciones farmacológicas detectadas por la base de datos Drug Interaction Facts.

Pareja	Grado de significación	Severidad	Evidencia	Mecanismo	Descripción	Frecuencia
AAS-atenolol	2	2	3	2	Disminución de eficacia antihipertensiva del beta-bloqueante	1
AAS-dexametasona	3	3	2	1	Disminución de las Cp y de la efectividad del AAS	1
AAS-furosemida	5	3	4	0	Disminución del efecto diurético	1
AAS-insulina glargina	2	2	2	2	Aumento del efecto hipoglucemiante de la insulina	3
AAS-insulina glulisina	2	2	2	2	Aumento del efecto hipoglucemiante de la insulina	2
AAS-metilprednisolona	3	3	2	1	Disminución de las Cp y de la efectividad del AAS	4
AAS-omeprazol	3	3	3	1	Disminución de la actividad antiagregante del AAS	9
AAS-prednisona	3	3	2	1	Disminución de las Cp y de la efectividad del AAS	4
Aciclovir-micofenolato mofetilo	5	3	4	0	Aumento de las Cp de aciclovir	6
Alopurinol-captoprilo	4	1	4	0	Riesgo aumentado de reacciones de hipersensibilidad	1
Alopurinol-ciclofosfamida	4	2	4	0	Incremento del efecto mielosupresivo de ciclofosfamida	1
Alprazolam-atorvastatina	4	2	4	1	Aumento del efecto de la BZP	8
Alprazolam-fluconazol	2	2	1	1	Incremento y prolongación de la depresión central y psicomotora	1
Alprazolam-omeprazol	3	3	3	1	Aumento de las Cp de la BZP	15
Alprazolam-voriconazol	2	2	1	1	Incremento y prolongación de la depresión central y psicomotora	15
Amikacina-ampicilina	2	2	2	0	Pérdida de eficacia del AMG por inactivación química	1
Amikacina-furosemida	1	1	3	0	Aumento del riesgo de ototoxicidad	11
Amikacina-piperacilina	2	2	2	0	Pérdida de eficacia del AMG por inactivación química	1
Amikacina-vancomicina	4	2	4	0	Riesgo aumentado de nefrotoxicidad	1
Amitriptilina-fluconazol	2	2	3	1	Aumento de las Cp de amitriptilina	11
Amitriptilina-fluoxetina	2	2	2	1	Aumento de los efectos de amitriptilina	7
Amitriptilina-levofloxacino	1	1	3	0	Riesgo aumentado de arritmias, incluido torsades de pointes	5
Amitriptilina-sertralina	2	2	3	1	Aumento de los efectos de amitriptilina	13
Amitriptilina-tramadol	2	2	3	2	Riesgo aumentado de síndrome serotoninérgico	4
Anfotericina B liposomal-ciclosporina	4	2	4	0	Riesgo aumentado de nefrotoxicidad	7

Atenolol-furosemina	5	3	5	1	Aumento de los efectos cardiovasculares de atenolol	1
Atenolol-insulina	5	3	4	0	Aumento del efecto hipoglucemiante de la insulina	4
Atorvastatina-ciclosporina	1	1	2	1	Aumento de las Cp de la estatina	22
Atorvastatina-fluconazol	1	1	2	1	Aumento de las Cp de la estatina	23
Atorvastatina-voriconazol	1	1	2	1	Aumento de las Cp de la estatina	12
Azitromicina-levofloxacino	1	1	3	0	Riesgo aumentado de arritmias, incluido torsade de pointes	4
Betametasona tóp-isoniazida	5	3	4	1	Disminución de las Cp de isoniazida	4
Betametasona tóp-magnesio vo	5	3	4	0	Disminución del efecto de betametasona	14
Bisoprolol-nifedipino	4	2	4	2	Potenciación de los efectos de ambos fármacos	14
Budesonida-fluconazol	2	2	3	1	Aumento de los efectos y toxicidad del corticoide	4
Budesonida-voriconazol	2	2	3	1	Aumento de los efectos y toxicidad del corticoide	1
Calcio carbonato vo-levofloxacino vo	2	2	2	1	Disminución del efecto de la FQ	2
Calcio carbonato vo-omeprazol	4	2	4	1	Disminución de la absorción de calcio	11
Captoprilo-furosemina	3	3	3	2	Disminución de la eficacia del diurético de asa	1
Carbamazepina-paracetamol	4	2	4	1	Aumento de hepatotoxicidad de paracetamol y reducción de efecto terapéutico	1
Carbamazepina-sertralina	2	2	3	1	Disminución del efecto terapéutico de sertralina	1
Ciclofosfamida-fluconazol	2	2	3	1	Aumenta la exposición a ciclofosfamida y sus metabolitos	1
Ciclofosfamida-ondansetron	4	2	4	0	Disminución de las Cp de ciclofosfamida	3
Ciclosporina-fluconazol	1	1	1	1	Aumento de las Cs de ciclosporina	14
Ciclosporina-foscarnet	1	1	3	2	Riesgo aumentado de fracaso renal	3
Ciclosporina-metilprednisolona	4	2	4	1	Aumento de las concentraciones de ambos fármacos	36
Ciclosporina-metoclopramida	2	2	3	1	Aumento de las Cs de ciclosporina	13
Ciclosporina-metotrexato	2	2	3	1	Aumento de las Cp de metotrexato	3
Ciclosporina-micafungina	2	2	3	1	Aumento de las Cs de ciclosporina	7
Ciclosporina-micofenolato mofetilo	2	2	2	1	Disminución de las Cp de ácido micofenólico	21
Ciclosporina-nifedipino	4	2	4	0	Aumento de los efectos y toxicidad de nifedipino	14
Ciclosporina-omeprazol	4	2	4	1	Riesgo aumentado de alteración de las Cs de ciclosporina	64
Ciclosporina-posaconazol	1	1	1	1	Aumento de las Cs de ciclosporina	1

Ciclosporina-prednisona	4	2	4	1	Aumento de las concentraciones de ambos fármacos	2
Ciclosporina-sertralina	2	2	3	1	Aumento de las Cs de ciclosporina	12
Ciclosporina-sulfametoxazol	1	1	3	0	Disminución del efecto de ciclosporina y riesgo de nefrotoxicidad	1
Ciclosporina-trimetoprim	1	1	3	0	Disminución del efecto de ciclosporina y riesgo de nefrotoxicidad	1
Ciclosporina-voriconazol	1	1	1	1	Aumento de las Cs de ciclosporina	25
Clonazepam-omeprazol	3	3	3	1	Aumento de las Cp de BZP	2
Clonazepam-voriconazol	2	2	1	1	Incremento y prolongación de la depresión central y psicomotora	2
Clopidogrel-omeprazol	1	1	3	1	Disminución de la actividad antiagregante del clopidogrel	1
Clorpromazina-haloperidol	4	1	4	3	Aumento de las Cp de haloperidol y aumento del riesgo de arritmias, incluido torsades de pointes	8
Clorpromazina-levofloxacino	1	1	3	0	Riesgo aumentado de arritmias, incluido torsades de pointes	1
Clortalidona-furosemida	2	2	2	2	Sinergia del efecto diurético	1
Daunorrubicina-levofloxacino vo	4	2	4	1	Disminución de la absorción y eficacia de levofloxacino vo	1
Desogestrel/etinilestradiol-dexametasona	3	3	3	1	Aumento de los efectos del corticoide	1
Dexametasona-fluconazol	2	2	3	1	Aumento de los efectos y toxicidad del corticoide	33
Dexametasona-magnesio vo	5	3	4	0	Disminución del efecto farmacológico del corticoide	5
Dexametasona-voriconazol	2	2	3	1	Aumento de los efectos y toxicidad del corticoide	15
Diazepam-fluconazol	2	2	1	1	Incremento y prolongación de la depresión central y psicomotora	1
Diazepam-magnesio vo	5	3	4	0	Disminución o retraso en el efecto sedante	5
Diazepam-omeprazol	3	3	3	1	Aumento de las Cp de BZP	23
Digoxina-furosemida	1	1	2	1	Riesgo aumentado de arritmias	6
Digoxina-lorazepam	4	2	4	0	Aumento de las concentraciones séricas de digoxina	3
Digoxina-omeprazol	4	2	4	1	Aumento de las concentraciones séricas de digoxina	3
Digoxina-ramiprilo	1	1	2	2	Riesgo aumentado de arritmias por alteraciones electrolíticas	3
Doxiciclina-furosemida	5	3	5	0	Aumento significativo del BUN, resultando en uremia	3
Doxiciclina-insulina regular	4	2	4	2	Riesgo aumentado de hipoglucemia	1
Doxiciclina vo-magnesio vo	2	2	2	1	Disminución de la F de la tetraciclina vo	3
Enoxaparina-fluoxetina	4	2	4	2	Riesgo aumentado de sangrado	8
Enoxaparina-ibuprofeno	2	2	3	2	Riesgo aumentado de hemorragia	3

Enoxaparina-ketorolaco	2	2	3	2	Riesgo aumentado de hemorragia	1
Enoxaparina-sertralina	4	2	4	2	Riesgo aumentado de hemorragia	19
Fentanilo-fluconazol	2	2	3	1	Aumento en los efectos del opioide	6
Fentanilo-voriconazol	2	2	3	1	Aumento en los efectos del opioide	16
Fluconazol-haloperidol	2	2	3	1	Aumento de las Cp de haloperidol y de efectos adversos	5
Fluconazol-ibuprofeno	2	2	3	1	Aumento de las Cp de ibuprofeno	2
Fluconazol-ketorolaco	2	2	3	1	Aumento de las Cp de ketorolaco	1
Fluconazol-levofloxacino	4	1	4	1	Riesgo aumentado de prolongación del QT, incluyendo torsade de pointes	14
Fluconazol-losartan	3	3	3	1	Aumento de los efectos de losartan	6
Fluconazol-metilprednisolona	2	2	3	1	Aumento de los efectos y toxicidad del corticoide	8
Fluconazol-prednisona	2	2	3	1	Aumento de los efectos y toxicidad del corticoide	1
Fluconazol-vincristina	1	1	2	1	Riesgo aumentado de toxicidad por el alcaloide de la vinca	1
Fluoxetina-metoclopramida	1	1	3	1	Riesgo aumentado de síndrome serotoninérgico	5
Fluoxetina-tramadol	1	1	3	2	Riesgo aumentado de síndrome serotoninérgico	2
Flurazepam-omeprazol	3	3	3	1	Aumento de las Cp de BZP	2
Furosemida-ibuprofeno	3	3	2	2	Disminución del efecto diurético	4
Furosemida-paracetamol	5	3	5	2	Disminución de la eficacia del diurético de asa	124
Furosemida-ramiprilo	3	3	3	2	Disminución del efecto diurético	9
Ibuprofeno-sertralina	2	2	2	0	Riesgo aumentado de hemorragia digestiva alta	3
Ibuprofeno-voriconazol	2	2	3	1	Aumento de los efectos del ibuprofeno	1
Isoniazida-metilprednisolona	5	3	4	1	Disminución de las concentraciones de isoniazida	4
Isoniazida-paracetamol	5	1	5	0	Riesgo aumentado de hepatotoxicidad	4
KCl-ramiprilo	4	2	4	2	Riesgo aumentado de hiperpotasemia	11
KCl-triamtereno	1	1	1	2	Riesgo aumentado de hiperpotasemia	8
Levofloxacino vo-vincristina	4	2	4	1	Disminución de la absorción y eficacia de levofloxacino vo	1
Loperamida-voriconazol	4	2	4	1	Aumento de las concentraciones de loperamida	1
Magnesio iv-nifedipino	4	1	4	0	Riesgo aumentado de bloqueo neuromuscular e hipotensión	7
Metilprednisolona-voriconazol	2	2	3	1	Aumento de los efectos y toxicidad del corticoide	17

Metoclopramida-posaconazol	4	2	4	1	Disminución de las Cp de posaconazol	4
Metoclopramida-sertralina	1	1	3	1	Riesgo aumentado de síndrome serotoninérgico	7
Metotrexato-omeprazol	4	1	4	1	Aumento de las Cp de metotrexato	4
Metotrexato-sodio bicarbonato	5	3	4	1	Incremento de la excreción renal de metotrexato	1
Micofenolato mofetilo-omeprazol	2	2	3	0	Disminución de las Cp de ácido micofenólico	21
Nifedipino-omeprazol	5	3	5	0	Aumento de las Cp de nifedipino	26
Nifedipino-vincristina	4	2	4	0	Riesgo aumentado de toxicidad por el alcaloide de la vinca	2
Nifedipino-voriconazol	2	2	3	1	Aumento de las Cp de nifedipino	10
Omeprazol-posaconazol	2	2	2	1	Disminución de las Cp de posaconazol	7
Omeprazol-sertralina	4	2	4	1	Aumento de las Cp del ISRS	36
Paracetamol-torasemida	5	3	5	2	Disminución de la eficacia del diurético de asa	4
Prednisona-voriconazol	2	2	3	1	Aumento de los efectos y toxicidad del corticoide	4
Ramiprilo-torasemida	3	3	3	2	Disminución de la eficacia del diurético de asa	2
Sertralina-tramadol	1	1	3	1	Riesgo aumentado de síndrome serotoninérgico	1
Telmisartan-triamtereno	1	1	3	2	Riesgo aumentado de hiperpotasemia	8
Total						1.025

AAS: ácido acetilsalicílico; AMG: aminoglucósido; BUN: nitrógeno ureico en sangre; BZP: benzodiazepina; Cp: concentraciones plasmáticas; Cs: concentraciones sanguíneas; F: biodisponibilidad; FQ: fluoroquinolona; ISRS: inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina; KCl: cloruro potásico; tóp: vía tópica; vo: vía oral.

Grado de significación: ver apartado 3.8.2.

Escala de severidad: 1: mayor; 2: moderada; 3: menor.

Escala de evidencia: 1: establecido; 2: probable; 3: esperado; 4: posible; 5: improbable.

Mecanismo: 0: desconocido; 1: farmacocinético; 2: farmacodinámico; 3: farmacocinético y farmacodinámico; 4: químico.

Anexo 5. Fármacos prescritos en el grupo de población infantil.

Fármacos antineoplásicos	Nº tratamientos	Porcentaje	Grupo terapéutico
Adriamicina iv	5	3,88	L01DB
Asparraginas im	4	3,10	L01XX
Cisplatino iv	3	2,33	L01XA
Ciclofosfamida iv	5	3,88	L01AA
Citarabina iv	14	10,85	L01BC
Daunorubicina iv	1	0,78	L01DB
Dexametasona iv	12	9,30	H02AB
Doxorubicina iv	2	1,55	L01DB
Etopósido iv	12	9,30	L01CB
Fludarabina iv	1	0,78	L01BB
Hidroxiurea vo	4	3,10	L01XX
Idarubicina iv	2	1,55	L01DB
Ifosfamida iv	10	7,75	L01AA
Mercaptopurina vo	11	8,53	L01BB
Metilprednisolona iv	10	7,75	H02AB
Metotrexate intraventricular	1	0,78	L01BA
Metotrexate iv	11	8,53	L01BA
Mitoxantrona iv	1	0,78	L01DB
Triple intratecal	15	11,63	5 (3 x 5)
Vincristina iv	5	3,88	L01CA

im: vía intramuscular; iv: vía intravenosa; vo: vía oral.

Medicamento	Nº tratamientos	Porcentaje	Grupo terapéutico
Aceite acalórico vo	7	0,37	V06AA
Acetazolamida iv	21	1,12	S01EC
Acetilcisteína vo	1	0,05	R05CB
Aciclovir iv	8	0,42	J05AB
Aciclovir vo	7	0,37	J05AB
Ácido fólico vo	6	0,32	B03BB
Ácido fusídico tóp	1	0,05	D06AX
Ácido ursodesoxicólico vo	8	0,42	A05AA
Albúmina humana iv	1	0,05	B05AA
Alopurinol vo	7	0,37	M04AA
Aluminio hidroxido vo	3	0,16	A02AB
Amikacina iv	49	2,60	J01GB
Amoxicilina/Clavulánico iv	4	0,21	J01CR
Anfotericina B Liposomal iv	7	0,37	J02AA
Azitromicina vo	3	0,16	J01FA
Bemiparina sc	3	0,16	B01AB
Bicarbonato sódico iv	25	1,33	B05XA
Calcio gluconato iv	39	2,07	A12AA

Captoprilo vo	8	0,42	C09AA
Carmelosa col oft (Viscofresh®)	3	0,16	S01XA
Cefotaxima iv	16	0,85	J01DD
Ceftazidima iv	5	0,27	J01DD
Ceftriaxona iv	2	0,11	J01DD
Ciclosporina iv	6	0,32	L04AD
Ciclosporina vo	8	0,42	L04AD
Ciprofloxacino ótico	1	0,05	S02AA
Clorpromazina iv	3	0,16	N05AA
Clotrimazol tóp	7	0,37	D01AC
Codeína vo	1	0,05	R05DA
Colecalciferol vo	1	0,05	A11CC
Desmopresina vo	6	0,32	H01BA
Dexametasona col oft	14	0,74	S01BA
Dexametasona iv	20	1,06	H02AB
Dexametasona vo	8	0,42	H02AB
Dexclorfeniramina iv	125	6,64	R06AB
Diazepam iv	3	0,16	N05BA
Domperidona vo	2	0,11	A03FA
Dopamina iv	1	0,05	C01CA
Enoxaparina sódica sc	10	0,53	B01AB
Espironolactona vo	5	0,27	C03DA
Fenitoína iv	2	0,11	N03AB
Fenitoína vo	1	0,05	N03AB
Ferroglicina sulfato vo (Glutaferro®)	2	0,11	B03AA
Filgrastim iv	2	0,11	L03AA
Filgrastim sc	2	0,11	L03AA
Fluconazol iv	8	0,42	J02AC
Fluconazol vo	7	0,37	J02AC
Fluocinolona acetónido ótico	6	0,32	S02CA
Folinato cálcico iv	16	0,85	V03AF
Furosemida iv	27	1,43	C03CA
Globulina antitimocítica de conejo iv	1	0,05	L04AA
Glutamina vo	4	0,21	A16AA
Heparina sódica iv	5	0,27	B01AB
Hidroclorotiazida vo	5	0,27	C03AA
Hidrocortisona iv	4	0,21	H02AB
Hidrocortisona vo	6	0,32	H02AB
Inmunoglobulinas iv	4	0,21	J06BA
KCl iv	100	5,31	B05XA
Ketamina iv	9	0,48	N01AX
Ketorolaco iv	3	0,16	M01AB
Lactulosa vo	7	0,37	A06AD
Lansoprazol vo	4	0,21	A02BC
Levotiroxina vo	6	0,32	H03AA
Lorazepam vo	25	1,33	N05BA
Magnesio vo (Magnogene®)	10	0,53	A12CC

Magnesio sulfato iv	9	0,48	N07XX
Manitol iv	3	0,16	B05BC
Melatonina vo	5	0,27	V0138
Meropenem iv	15	0,80	J01DH
Mesna iv	16	0,85	V03AF
Metamizol iv	141	7,49	N02BB
Metamizol vo	1	0,05	N02BB
Metilprednisolona iv	9	0,48	H02AB
Metilprednisolona vo	1	0,05	H02AB
Metoclopramida iv	125	6,64	A03FA
Metronidazol vo	2	0,11	J01XD
Micofenolato de mofetilo vo	4	0,21	L04AA
Midazolam iv	13	0,69	N05CD
Morfina iv	25	1,33	N02AA
NaCl 20% iv	77	4,09	B05XA
Nifedipino vo	10	0,53	C08CA
Nistatina vo	1	0,05	A01AB
Omeprazol iv	7	0,37	A02BC
Omeprazol vo	11	0,58	A02BC
Ondansetron iv	129	6,85	A04AA
Oseltamivir vo	1	0,05	J05AH
Paracetamol iv	143	7,59	N02BE
Paracetamol vo	1	0,05	N02BE
Pegfilgrastim sc	1	0,05	L03AA
Penicilina V vo	3	0,16	J01CE
Piperacilina/Tazobactam iv	92	4,89	J01CR
Posaconazol vo	4	0,21	J02AC
Prilocaína/lidocaína tóp (Emla®)	1	0,05	N01BB
Ranitidina iv	76	4,04	A02BA
Risperidona vo	2	0,11	N05AX
Salbutamol inh	1	0,05	R03AC
Suero fisiológico 0,9% iv	50	2,66	B05BB
Suero glucosado 5% iv	125	6,64	B05BA
Suero glucosalino iv	9	0,48	B05BB
Sulfametoxazol vo	3	0,16	J01EE
Teicoplanina iv	31	1,65	J01XA
Tramadol iv	1	0,05	N02AX
Trimetoprim vo	3	0,16	J01EE
Vitamina E vo	2	0,11	A11HA
Voriconazol iv	7	0,37	J02AC
Voriconazol vo	2	0,11	J02AC

col: colirio; im: vía intramuscular; inh: inhalado; iv: vía intravenosa; KCl: cloruro potásico; NaCl: cloruro sódico; oft: oftálmico; sc: vía subcutánea; tóp: vía tópica; vo: vía oral.

Anexo 6. Interacciones farmacológicas detectadas en el grupo de población infantil.

Anexo 6.1. Interacciones farmacológicas detectadas por la base de datos Micromedex.

Pareja	Severidad	Evidencia	Mecanismo	Descripción	Frecuencia
Aciclovir-micofenolato mofetilo	2	1	1	En presencia de IR, aumentan las Cp de aciclovir	2
Alopurinol-aluminio hidróxido	2	2	1	Disminución de la eficacia de alopurinol	3
Alopurinol-ciclofosfamida	3	2	0	Riesgo aumentado de toxicidad por ciclofosfamida	2
Amikacina-furosemida	3	1	2	Aumento de las Cp de AMG y de su toxicidad	14
Amikacina-magnesio vo	2	1	2	Riesgo aumentado de bloqueo neuromuscular	1
Amikacina-piperacilina	1	2	4	Pérdida de eficacia del AMG por inactivación química	46
Amoxicilina-metotrexato	3	2	1	Riesgo aumentado de toxicidad por metotrexato	1
Asparaginasa-vincristina	3	1	1	Riesgo aumentado de toxicidad por vincristina	1
Calcio gluconato iv-ceftriaxona	4	2	4	Formación de precipitados, contraindicado en neonatos	1
Captoprilo-ciclosporina	2	1	2	Riesgo de insuficiencia renal aguda	8
Captoprilo-furosemida	2	2	2	Riesgo de hipotensión postural	3
Captoprilo-KCl	3	2	2	Riesgo aumentado de hiperpotasemia	6
Ciclofosfamida-hidroclorotiazida	3	2	1	Aumento de la exposición a ciclofosfamida y de toxicidad por mielosupresión	1
Ciclofosfamida-ondansetron	2	2	0	Disminución de la exposición sistémica a ciclofosfamida	5
Ciclosporina-fluconazol	2	2	1	Riesgo aumentado de toxicidad por ciclosporina	8
Ciclosporina-furosemida	2	2	2	Riesgo aumentado de artritis gotosa	8
Ciclosporina-metilprednisolona	2	2	1	Riesgo aumentado de toxicidad por ciclosporina y exceso de corticoides	3
Ciclosporina-metoclopramida	2	2	1	Riesgo aumentado de toxicidad por ciclosporina	12
Ciclosporina-metotrexato	2	3	1	Potenciación de la eficacia y toxicidad de metotrexato	1
Ciclosporina-metronidazol	2	2	1	Riesgo aumentado de toxicidad por ciclosporina	1
Ciclosporina-micofenolato mofetilo	2	3	1	Disminución de las Cp de micofenolato mofetilo	3
Ciclosporina-omeprazol	2	1	1	Alteración de las Cs de ciclosporina	10
Ciclosporina-posaconazol	3	2	1	Aumento de las Cs de ciclosporina	4

Ciclosporina-voriconazol	3	3	1	Aumento de las Cs de ciclosporina	1
Clorpromazina-fenitoína	1	2	1	Probable alteración de las concentraciones séricas de fenitoína y probable disminución de las Cp de fenitiazida	3
Clorpromazina-metoclopramida	4	1	0	Riesgo aumentado de efectos extrapiramidales o síndrome neuroléptico maligno	3
Clorpromazina-ondansetron	3	1	2	Riesgo aumentado de prolongación del intervalo QT	3
Codeína-lorazepam	3	2	2	Riesgo aumentado de depresión respiratoria	1
Dexametasona-vincristina	2	1	1	Disminución de las concentraciones de vincristina	1
Diazepam-fenitoína	2	2	0	Alteración de las concentraciones séricas de fenitoína	3
Espironolactona-KCl	3	1	2	Riesgo aumentado de hiperpotasemia	5
Fenitoína-midazolam	2	2	1	Disminución de la eficacia de midazolam	3
Fenitoína-paracetamol	2	2	1	Disminución de la eficacia de paracetamol y riesgo aumentado de toxicidad	3
Fluconazol-nifedipino	2	2	1	Aumento de las Cp de nifedipino	6
Fluconazol-omeprazol	2	3	1	Aumento de las Cp de omeprazol	9
Fluconazol-ondansetron	4	1	1	Riesgo aumentado de prolongación del intervalo QT	14
Fluconazol-sulfametoxazol	3	1	2	Riesgo aumentado de cardiotoxicidad (aumento QT, torsades de pointes, paro cardíaco)	1
Fluconazol-trimetoprim	3	1	2	Riesgo aumentado de cardiotoxicidad (aumento QT, torsades de pointes, paro cardíaco)	1
Furosemida-hidrocortisona	2	1	2	Riesgo aumentado de hipopotasemia	3
Furosemida-ketorolaco	2	2	2	Disminución de la eficacia diurética y antihipertensiva	1
Lansoprazol-micofenolato mofetilo	3	1	1	Disminución de la exposición al ácido micofenólico, metabolito activo	2
Lansoprazol-posaconazol	2	1	1	Disminución de las Cp de posaconazol	3
Lorazepam-morfina	3	2	2	Riesgo aumentado de depresión respiratoria	4
Lorazepam-posaconazol	2	3	1	Disminución de las Cp de posaconazol	1
Magnesio iv-nifedipino	2	2	0	Riesgo aumentado de hipotensión	5
Magnesio vo-nifedipino	2	2	0	Riesgo aumentado de hipotensión	4
Melatonina-nifedipino	1	3	2	Aumento de la tensión arterial	1
Mercaptopurina-metotrexato	2	2	1	Aumento de la toxicidad de mercaptopurina	7
Metoclopramida-posaconazol	2	3	1	Disminución de las Cp de posaconazol	3
Metotrexato-omeprazol	3	2	1	Aumento de las Cp de metotrexato y sus metabolitos	1

Metronidazol-micofenolato mofetilo	3	3	0	Disminución de las Cp de micofenolato mofetilo	2
Micofenolato mofetilo-omeprazol	3	3	1	Exposición disminuida al ácido micofenólico, metabolito activo	2
Midazolam-morfina	3	2	2	Riesgo aumentado de depresión respiratoria	1
Midazolam-voriconazol	2	3	1	Aumento de las Cp de midazolam	1
Nifedipino-voriconazol	2	1	1	Aumento de las Cp de nifedipino	1
Omeprazol-posaconazol	2	1	1	Disminución de las Cp de posaconazol	1
Ondansetron-posaconazol	4	1	3	Riesgo aumentado de prolongación del intervalo QT y de aumento de las Cp de ondansetron	3
Ondansetron-voriconazol	3	1	2	Riesgo aumentado de prolongación del intervalo QT	10
Total					257

AMG: aminoglucósido; Cp: concentraciones plasmáticas; Cs: concentraciones sanguíneas; IR: insuficiencia renal; iv: vía intravenosa; KCl: cloruro potásico; vo: vía oral.

Escala de severidad: 4: contraindicado; 3: grave; 2: moderada; 1: leve; 0: desconocido.

Escala de evidencia: 3: excelente; 2: buena; 1: pobre; 0: desconocido.

Mecanismo: 0: desconocido; 1: farmacocinético; 2: farmacodinámico; 3: farmacocinético y farmacodinámico; 4: químico.

Anexo 6.2. Interacciones farmacológicas detectadas por la base de datos Drug Interaction Facts.

Pareja	Grado de significación	Severidad	Evidencia	Mecanismo	Descripción	Frecuencia
Aciclovir-micofenolato mofetilo	5	3	4	0	Aumento de las Cp de aciclovir	2
Alopurinol-aluminio hidróxido	4	2	4	0	Probable disminución del efecto farmacológico de alopurinol	3
Alopurinol-ciclofosfamida	4	2	4	0	Incremento del efecto mielosupresivo de ciclofosfamida	2
Amikacina-cefotaxima	2	2	3	0	Aumento de la nefrotoxicidad y de la actividad bactericida frente a ciertos patógenos	1
Amikacina-furosemida	1	1	3	0	Aumento del riesgo de ototoxicidad	14
Amikacina-piperacilina	2	2	2	0	Pérdida de eficacia del AMG por inactivación química	46
Amoxicilina-metotrexato	1	1	2	1	Aumento de las Cp de metotrexato	1
Captoprilo-furosemida	3	3	3	2	Disminución de la eficacia del diurético de asa	3
Captoprilo-KCl	4	2	4	2	Riesgo de hiperpotasemia	6
Ciclofosfamida-fluconazol	2	2	3	1	Aumenta la exposición a ciclofosfamida y sus metabolitos	1
Ciclofosfamida-hidroclorotiazida	4	2	4	0	Prolongación de la leucopenia inducida por ciclofosfamida	1
Ciclofosfamida-ondansetron	4	2	4	0	Disminución de las Cp de ciclofosfamida	5
Ciclosporina-fluconazol	1	1	1	1	Aumento de las Cs de ciclosporina	8
Ciclosporina-metilprednisolona	4	2	4	1	Aumento de las concentraciones de ambos fármacos	3
Ciclosporina-metoclopramida	2	2	3	1	Aumento de las Cs de ciclosporina	12
Ciclosporina-metotrexato	2	2	3	1	Aumento de las Cp de metotrexato	1
Ciclosporina-metronidazol	4	2	4	1	Aumento de las Cs de ciclosporina	1
Ciclosporina-micofenolato mofetilo	2	2	2	1	Disminución de las Cp de micofenolato mofetilo	3
Ciclosporina-nifedipino	4	2	4	1	Aumento de los efectos y toxicidad de nifedipino	8
Ciclosporina-omeprazol	4	2	4	1	Probable alteración de las Cs de ciclosporina	10
Ciclosporina-posaconazol	1	1	1	1	Aumento de las Cs de ciclosporina	4
Ciclosporina-voriconazol	1	1	1	1	Aumento de las Cs de ciclosporina	1
Clorpromazina-fenitoína	4	2	4	0	Aumento del efecto de fenitoína y disminución del efecto de la fenotiazina	3
Dexametasona-fluconazol	2	2	3	1	Aumento de los efectos y toxicidad del corticoide	8
Dexametasona-magnesio vo	5	3	4	0	Disminución en el efecto farmacológico de dexametasona	2
Diazepam-fenitoína	2	2	3	1	Aumento de las concentraciones séricas de fenitoína	3

Espironolactona-KCl	1	1	1	2	Riesgo aumentado de hiperpotasemia	5
Fenitoína-midazolam	2	2	3	1	Aumento de las concentraciones séricas de fenitoína	3
Fenitoína-paracetamol	2	2	3	1	Potencial hepatotoxicidad por paracetamol	3
Fluconazol-metilprednisolona	2	2	3	1	Aumento de los efectos y toxicidad del corticoide	2
Furosemida-hidroclorotiazida	2	2	2	2	Sinergia del efecto diurético y alteración electrolítica	1
Furosemida-paracetamol	5	3	5	2	Disminución de la eficacia del diurético de asa	27
Heparina Na-piperacilina	4	2	4	2	Incremento del riesgo de sangrado	4
Lansoprazol-micofenolato mofetilo	2	2	3	0	Disminución de las Cp de micofenolato mofetilo	2
Lansoprazol-posaconazol	2	2	2	1	Disminución de las Cp de posaconazol	3
Magnesio iv-nifedipino	4	1	4	0	Riesgo aumentado de bloqueo neuromuscular e hipotensión	5
Melatonina-nifedipino	2	2	3	0	Alteración del efecto antihipertensivo de nifedipino	1
Mercaptopurina-metotrexato	4	2	4	1	Aumento de los efectos y la toxicidad de mercaptopurina	7
Metilprednisolona-voriconazol	2	2	3	1	Aumento de los efectos y toxicidad del corticoide	1
Metoclopramida-posaconazol	4	2	4	1	Disminución de las Cp de posaconazol	3
Metotrexato-omeprazol	4	1	4	1	Aumento de las Cp de metotrexato	1
Metotrexato-sodio bicarbonato	5	3	4	1	Incremento de la excreción renal de metotrexato	11
Metronidazol-micofenolato mofetilo	5	3	4	1	Disminución de las Cp de micofenolato mofetilo	2
Micofenolato mofetilo-omeprazol	2	2	3	0	Disminución de las Cp de micofenolato mofetilo	2
Midazolam-voriconazol	2	2	1	1	Incremento y prolongación de la depresión central y psicomotora de la BZP	1
Nifedipino-omeprazol	5	3	5	0	Aumento de las Cp de nifedipino	9
Nifedipino-ranitidina	2	2	3	1	Aumento de las Cp de nifedipino	2
Nifedipino-voriconazol	2	2	3	1	Aumento de las Cp de nifedipino	1
Omeprazol-posaconazol	2	2	2	1	Disminución de las Cp de posaconazol	1
Total						249

AMG: aminoglucósido; BZP: benzodiacepina; Cp: concentraciones plasmáticas; Cs: concentraciones sanguíneas; iv: vía intravenosa; KCl: cloruro potásico; vo: vía oral.

Grado de significación: ver apartado 3.8.2.

Escala de severidad: 1: mayor; 2: moderada; 3: menor.

Escala de evidencia: 1: establecido; 2: probable; 3: esperado; 4: posible; 5: improbable.

Mecanismo: 0: desconocido; 1: farmacocinético; 2: farmacodinámico; 3: farmacocinético y farmacodinámico; 4: químico.

