



**UNIVERSIDAD DE MURCIA**  
**ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO**

**Estudio Observacional Retrospectivo sobre  
Interacciones Farmacológicas en Pacientes  
con Cáncer de Mama en Tratamiento  
Adyuvante o Neoadyuvante**

**D. Miguel Almanchel Rivadeneyra**

**2019**



*“La verdadera sabiduría está  
en reconocer la propia ignorancia”*

*Sócrates*



*A toda la gente que me quiere,  
en especial a mis padres y hermana.*



**ESTUDIO OBSERVACIONAL RETROSPECTIVO SOBRE  
INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS EN PACIENTES  
CON CÁNCER DE MAMA EN TRATAMIENTO  
ADYUVANTE O NEOADYUVANTE**

Memoria presentada por Miguel Almanchel Rivadeneyra, para  
optar al grado de Doctor en Farmacia

Fdo: Miguel Almanchel Rivadeneyra

V° B°  
El director

V° B°  
La directora

José Luis Alonso Romero

María Santísimo Sacramento  
Díaz Carrasco





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 RETROSPECTIVO SOBRE INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA EN TRATAMIENTO ADYUVANTE O NEOADYUVANTE”, realizada por Don Miguel Almanchel Rivadeneyra, 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 18 de Marzo de 2019





**Don José Luis Alonso Romero, profesor asociado del Departamento de Medicina Interna de la Universidad de Murcia, AUTORIZA:**

La presentación de la Tesis Doctoral titulada “ESTUDIO OBSERVACIONAL RETROSPECTIVO SOBRE INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA EN TRATAMIENTO ADYUVANTE O NEOADYUVANTE”, realizada por Don Miguel Almanchel Rivadeneyra, bajo mi inmediata dirección y supervisión, en el Departamento de Medicina Interna y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

**En Murcia, a 18 de Marzo de 2019**



## **AGRADECIMIENTOS**



Me gustaría expresar mi más sincero agradecimiento a todas las personas que, de una manera u otra, han participado a lo largo de estos años en la realización de esta Tesis Doctoral.

A mis directores de tesis, Mari Sacra y José Luis, por brindarme la oportunidad de realizar este trabajo, por el apoyo prestado y la confianza depositada. Ha sido un privilegio llevar a cabo este proyecto conjuntamente.

A mis compañeros del Servicio de Farmacia del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. En especial a Laura, Almudena, Juanjo, Ana Patricia y a los residentes, con los que he compartido y espero seguir compartiendo momentos muy especiales.

A los residentes de otras especialidades que hicieron mi residencia inolvidable, especialmente a Javi, Nacho, Enrique, Marta, Marisa y Amelia. Una amistad que perdurará en el tiempo.

A Aina por su apoyo incondicional e infinita paciencia, sobre todo en los momentos difíciles. Gracias por elegir Murcia, una decisión que me permitió conocer a la persona que me hace mejor cada día.

Y por último a mi familia, a mis padres Lorenzo y Ana por enseñarme desde que tengo uso de razón que con esfuerzo y dedicación todo se puede conseguir, prestándome toda vuestra ayuda sin esperar nada a cambio. A mi hermana Ana, por aguantarme cuando me pongo en modo “padre” y que con sus consejos me demuestra que ya es toda una mujer, aunque a veces se me olvide. Siempre habéis confiado en mí y todo reconocimiento es poco.

A todos los que menciono y los que se me hayan podido olvidar. Muchas gracias.



# ÍNDICE



ABREVIATURAS.....	29
COMUNICACIONES .....	33
1. RESUMEN.....	37
2. INTRODUCCIÓN.....	41
2.1 Justificación del estudio .....	44
2.2 Hipótesis de trabajo .....	44
2.3 Objetivos principales.....	45
2.4 Objetivos secundarios.....	45
3. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA .....	47
3.1 Epidemiología del cáncer de mama.....	49
3.2 Desarrollo del cáncer de mama .....	50
3.3 Clasificación TNM del cáncer de mama.....	52
3.4 Clasificación inmunohistoquímica y molecular del cáncer de mama.....	55
3.5 Factores de riesgo en el cáncer de mama .....	59
3.6 Tratamiento del cáncer de mama .....	60
3.6.1 Quimioterapia adyuvante.....	61
3.6.2 Quimioterapia neoadyuvante.....	64
3.6.3 Respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante .....	65
3.6.4 Terapia dirigida anti-HER2 .....	66
3.7 Toxicidad de la quimioterapia adyuvante y neoadyuvante.....	67
3.7.1 Mielosupresión .....	67
3.7.2 Astenia .....	68
3.7.3 Toxicidad gastrointestinal .....	69
3.7.4 Toxicidad dermatológica.....	69
3.7.5 Otras toxicidades.....	70
3.7.6 Reacciones adversas específicas de los taxanos .....	71
3.7.7 Reacciones adversas específicas de las antraciclinas.....	72
3.7.8 Reacciones adversas específicas de los anticuerpos anti-HER2 .....	72
3.7.9 Toxicidad de los principales esquemas de quimioterapia.....	73
3.8 Interacciones farmacológicas.....	75
3.8.1 Clasificación de las interacciones farmacológicas.....	76
3.8.1.1 Interacciones farmacéuticas.....	76

3.8.1.2	Interacciones farmacodinámicas.....	77
3.8.1.3	Interacciones farmacocinéticas.....	82
3.9	Epidemiología de las interacciones farmacológicas en Oncología. .....	111
3.10	Probabilidad de las interacciones farmacológicas .....	122
3.10.1	Concepto de probabilidad de interacción farmacológica .....	123
3.10.1.1	Algoritmo de Naranjo.....	123
3.10.1.2	Escala de Probabilidades de Interacciones Farmacológicas o algoritmo de Horn.....	124
3.11	Relevancia clínica de la interacción farmacológica .....	128
3.12	Principales bases de datos de interacciones farmacológicas .....	130
3.12.1	Actitud ante las interacciones farmacológicas.....	131
4.	METODOLOGÍA.....	135
4.1	Diseño del estudio .....	137
4.2	Población y ámbito.....	137
4.3	Periodo de estudio .....	137
4.4	Variables del estudio.....	137
4.4.1	Procedimiento para el registro de los fármacos .....	140
4.5	Fuentes de datos .....	140
4.6	Análisis estadístico .....	142
4.7	Aspectos éticos / protección de datos.....	147
5.	RESULTADOS .....	149
5.1	Análisis descriptivo de las características de la población de estudio .....	151
5.2	Análisis descriptivo de las características de los tumores de mama padecidos por los pacientes .....	154
5.3	Análisis descriptivo de los tratamientos recibidos por los pacientes .....	156
5.3.1	Esquemas de quimioterapia adyuvante / neoadyuvante .....	158
5.3.2	Pacientes que cambiaron el esquema de quimioterapia inicial	163
5.4	Análisis descriptivo de los fármacos prescritos.....	163
5.5	Análisis descriptivo de las interacciones potenciales detectadas ..	167
5.6	Análisis descriptivo de la toxicidad detectada en los pacientes durante la administración de la quimioterapia.....	177

5.7	Análisis descriptivo de las reducciones, retrasos y omisiones de dosis sufridas por los pacientes durante la administración de la quimioterapia	179
5.7.1	Retrasos en la administración del ciclo	179
5.7.2	Reducciones de la dosis de quimioterapia	182
5.7.3	Omisiones de la dosis de quimioterapia prevista	185
5.8	Análisis descriptivo de la IDR recibida por los pacientes	188
5.9	Análisis descriptivo de las causas de ingreso hospitalario	188
5.10	Análisis descriptivo de los casos de recaída y de <i>exitus</i>	190
5.11	Análisis epidemiológico de las interacciones farmacológicas detectadas	195
5.11.1	Prevalencia de IF de cualquier nivel de riesgo	195
5.11.2	Prevalencia de IF en función del nivel de riesgo	195
5.11.3	Prevalencia de pacientes con alguna IF en función de los fármacos implicados	196
5.11.4	Prevalencia de IF de riesgo X, en función del tipo de fármacos implicados	196
5.12	Análisis de los factores de riesgo asociados a las IF potenciales (presencia y número)	197
5.12.1	Análisis univariante de la variable dependiente categórica: presencia / ausencia de IF (nivel D y nivel X)	197
5.12.1.1	Variable dependiente categórica dicotómica: presencia / ausencia de IF de nivel D	197
5.12.1.2	Variable dependiente categórica dicotómica: presencia / ausencia de IF de nivel X	199
5.12.2	Análisis multivariante de la variable dependiente categórica: presencia / ausencia de IF de nivel D y de nivel X	202
5.12.3	Análisis univariante de la variable dependiente numérica: nº de IF (totales, nivel C, nivel D, nivel X)	205
5.12.3.1	Variable dependiente numérica: nº de IF totales	205
5.12.3.2	Variable dependiente numérica: nº de IF C	207
5.12.3.3	Variable dependiente numérica: nº de IF D	209
5.12.3.4	Variable dependiente numérica: nº de IF X	211
5.12.4	Análisis multivariante de la variable dependiente numérica: nº de IF (totales, tipo C, tipo D, tipo X)	213
6.	DISCUSIÓN	219
6.1	Población y escenario clínico del estudio	221

6.2	Características tumorales de la población de estudio .....	223
6.3	Esquemas de quimioterapia prescritos a los pacientes .....	223
6.4	Relación entre fármacos prescritos y la presencia de IF .....	224
6.5	Mecanismo de las IF detectadas .....	226
6.6	Prevalencia y frecuencia de IF en los pacientes del estudio.....	227
6.6.1	Prevalencia global .....	227
6.6.2	Prevalencia y frecuencia de IF por subgrupos .....	228
6.6.3	Prevalencia y frecuencia de IF contraindicadas .....	230
6.7	Evaluación de la seguridad de los tratamientos.....	230
6.8	Evaluación de la efectividad de los tratamientos .....	232
6.9	Factores de riesgo relacionados con la presencia y con el número de IF.....	234
6.9.1	Factores de riesgo relacionados con la presencia de IF .....	234
6.9.1.1	Probabilidad de presentar una interacción farmacológica y curvas COR.....	235
6.9.2	Factores de riesgo relacionados con el número de IF.....	235
6.9.2.1	Ecuaciones obtenidas por regresión lineal.....	237
6.10	Descripción de las interacciones farmacológicas clínicamente relevantes más frecuentes, propuesta de alternativas o estrategias de reducción de riesgo. ....	238
6.10.1	Principales IF clasificadas de riesgo X por la base de datos Lexicomp® .....	238
6.10.2	IF que aumentan la cardiotoxicidad de las antraciclinas .....	242
6.10.3	IF no cardiotoxícas producidas por trastuzumab .....	245
6.10.4	IF farmacocinéticas a nivel del citocromo P450 .....	246
6.10.4.1	Fosaprepitant o aprepitant .....	246
6.10.4.2	Otras IF a nivel de citocromo P450 que afectaron a antineoplásicos .....	251
6.10.4.3	Otras interacciones a nivel de citocromo P450 no relacionados con el tratamiento antineoplásico, ni de soporte .....	252
6.10.5	Filgrastim - ciclofosfamida .....	253
6.10.6	Combinaciones de fármacos con riesgo de prolongación del intervalo QT.....	253
6.10.7	Combinaciones de fármacos con efecto hipotensor .....	255
6.10.8	IF entre fármacos sustratos e inhibidores de la gp-P .....	257

6.10.9	Ciclofosfamida - diuréticos tiazídicos.....	258
6.10.10	Combinación de fármacos con efecto depresor del SNC.....	258
6.10.11	Combinación de fármacos depresores del SNC con ISRS. .	259
6.10.12	Combinación de fármacos moduladores de la serotonina ...	260
6.10.13	IF exclusivas de los fármacos del tercer grupo .....	263
6.11	Puntos fuertes y limitaciones del estudio .....	265
7.	CONCLUSIONES.....	267
8.	BIBLIOGRAFÍA.....	271
9.	ANEXOS .....	295
	Anexo I: Fármacos del grupo 3 (resto de fármacos) prescritos en el estudio .....	297
	Anexo II: IF potenciales del tipo 4 (antineoplásicos y resto de medicación) obtenidas tras el análisis de los tratamientos con Lexicomp® .....	301
	Anexo III: IF potenciales del tipo 5 (medicación de soporte y resto) obtenidas tras el análisis de los tratamientos con Lexicomp® .....	307
	Anexo IV: IF potenciales más frecuentes del tipo 6 (resto de medicación entre sí) obtenidas tras el análisis de los tratamientos con Lexicomp® ...	320

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Clasificación de la T del sistema de estadificación TNM.....	53
<b>Tabla 2.</b> Clasificación de la N del sistema de estadificación TNM .....	54
<b>Tabla 3.</b> Clasificación de la M del sistema de estadificación TNM.....	54
<b>Tabla 4.</b> Estadificación anatómica TNM del cáncer de mama .....	55
<b>Tabla 5.</b> SLE y SG de los principales esquemas de quimioterapia adyuvantes descritos.....	63
<b>Tabla 6.</b> Sistema de clasificación histológica de MYP .....	65
<b>Tabla 7.</b> Propuesta estatus axilar.....	66
<b>Tabla 8.</b> Toxicidad grado 3-4 de los esquemas TC y AC divididas por grupos de edad .....	74
<b>Tabla 9.</b> Toxicidad de paclitaxel o docetaxel administrados tras doxorubicina y ciclofosfamida.....	75
<b>Tabla 10.</b> Fármacos que pueden causar síndrome neuroléptico maligno.....	79
<b>Tabla 11.</b> Fármacos que pueden causar síndrome serotoninérgico .....	80
<b>Tabla 12.</b> Fármacos que pueden prolongar el segmento QT .....	81
<b>Tabla 13.</b> Clasificación de las reacciones metabólicas.....	90
<b>Tabla 14.</b> Fármacos sustratos, inductores o inhibidores de las principales isoenzimas del citocromo P450.....	95
<b>Tabla 15.</b> Ejemplos de agonistas y agonistas inversos de los receptores PXR y CAR.....	101
<b>Tabla 16.</b> Principales biomarcadores clínicos de los antineoplásicos aprobados por la FDA .....	110
<b>Tabla 17.</b> Algoritmo de Naranjo .....	124
<b>Tabla 18.</b> Algoritmo de Horn .....	125
<b>Tabla 19.</b> Valores analíticos, rango de normalidad .....	138
<b>Tabla 20.</b> Niveles de severidad definidos en Lexicomp® .....	141
<b>Tabla 21.</b> Niveles de evidencia definidos en Lexicomp® .....	141
<b>Tabla 22.</b> Niveles de riesgo definidos en Lexicomp® .....	142
<b>Tabla 23.</b> Tipos de IF en función de los fármacos implicados.....	142
<b>Tabla 24.</b> Pruebas estadísticas utilizadas en el análisis univariante .....	146
<b>Tabla 25.</b> Características demográficas y antecedentes de los pacientes del estudio.....	151
<b>Tabla 26.</b> Valores analíticos medios de los pacientes al inicio del estudio. ...	152
<b>Tabla 27.</b> Historia ginecológica de las mujeres del estudio .....	152
<b>Tabla 28.</b> Comorbilidades de los pacientes incluidos en el estudio .....	153
<b>Tabla 29.</b> Características de los tumores.....	155
<b>Tabla 30.</b> Clasificación de los tumores en subtipos moleculares basados en IHQ.....	156
<b>Tabla 31.</b> Tipo de cirugía y de tratamiento que reciben los pacientes .....	157
<b>Tabla 32.</b> Respuesta patológica local según el sistema de MYP y ganglionar de los tratamientos neoadyuvantes.....	157

<b>Tabla 33.</b> Cambios de esquema recogidos en el estudio: esquema inicial (número de pacientes y ciclos administrados), esquema de cambio y motivos .....	163
<b>Tabla 34.</b> Distribución de los pacientes según el número de fármacos prescritos (antineoplásicos, de soporte, resto de fármacos y totales) .....	165
<b>Tabla 35.</b> Fármacos antineoplásicos prescritos .....	165
<b>Tabla 36.</b> Fármacos de soporte prescritos.....	166
<b>Tabla 37.</b> Los 20 fármacos más prescritos a los pacientes del resto de fármacos.....	166
<b>Tabla 38.</b> IF potenciales del tipo 1 (antineoplásicos entre sí) obtenidas tras el análisis de los tratamientos con Lexicomp® .....	170
<b>Tabla 39.</b> IF potenciales del tipo 2 (antineoplásicos y medicación de soporte) obtenidas tras el análisis de los tratamientos con Lexicomp® .....	171
<b>Tabla 40.</b> IF potenciales del tipo 3 (medicación de soporte entre sí) obtenidas tras el análisis de los tratamientos con Lexicomp® .....	172
<b>Tabla 41.</b> IF potenciales más frecuentes del tipo 4 (antineoplásicos y resto de medicación) obtenidas tras el análisis de los tratamientos con Lexicomp® ....	173
<b>Tabla 42.</b> IF potenciales más frecuentes del tipo 5 (medicación de soporte y resto) obtenidas tras el análisis de los tratamientos con Lexicomp® .....	174
<b>Tabla 43.</b> IF potenciales más frecuentes del tipo 6 (resto de medicación entre sí) obtenidas tras el análisis de los tratamientos con Lexicomp® .....	175
<b>Tabla 44.</b> IF con nivel de riesgo X detectadas tras el análisis de los tratamientos con Lexicomp® .....	176
<b>Tabla 45.</b> Toxicidad detectada en los pacientes durante la administración de la quimioterapia.....	178
<b>Tabla 46.</b> Cifras de los retrasos de dosis en función de los fármacos antineoplásicos implicados.....	180
<b>Tabla 47.</b> Motivos del retraso del tratamiento en función de los fármacos antineoplásicos implicados.....	181
<b>Tabla 48.</b> Cifras de las reducciones de dosis en función de los fármacos antineoplásicos implicados.....	183
<b>Tabla 49.</b> Motivos de las reducciones de dosis en función de los fármacos antineoplásicos implicados.....	184
<b>Tabla 50.</b> Cifras de las omisiones de dosis en función de los fármacos antineoplásicos implicados.....	186
<b>Tabla 51.</b> Motivos de la omisión de dosis en función de los fármacos antineoplásicos implicados.....	187
<b>Tabla 52.</b> IDR recibida por los pacientes del estudio .....	188
<b>Tabla 53.</b> Causas de ingreso hospitalario de los pacientes del estudio .....	189
<b>Tabla 54.</b> Progresión de la enfermedad y casos de <i>exitus</i> de la población de estudio, clasificados según el estadio clínico del tumor .....	190
<b>Tabla 55.</b> Progresión de la enfermedad y casos de <i>exitus</i> de la población de estudio, clasificados según el subtipo molecular del tumor.....	190

<b>Tabla 56.</b> Progresión de la enfermedad y casos de <i>exitus</i> de la población de estudio, clasificados según la IDR.....	190
<b>Tabla 57.</b> Progresión de la enfermedad y casos de <i>exitus</i> de la población de estudio, clasificados según la intención del tratamiento.....	191
<b>Tabla 58.</b> Progresión de la enfermedad y casos de <i>exitus</i> de la población de estudio, clasificados según la edad del paciente.....	191
<b>Tabla 59.</b> Progresión de la enfermedad y casos de <i>exitus</i> de la población de estudio, clasificados según la presencia de IF (nivel C, D o X).....	191
<b>Tabla 60.</b> Resultados del análisis univariante de la variable dependiente categórica dicotómica presencia / ausencia de IF de nivel D en los pacientes del estudio con relación a las variables independientes categóricas .....	198
<b>Tabla 61.</b> Resultados del análisis univariante de la variable dependiente categórica dicotómica presencia / ausencia de IF de nivel D en los pacientes del estudio con relación a las variables independientes numéricas .....	199
<b>Tabla 62.</b> Resultados del análisis univariante de la variable dependiente categórica dicotómica presencia / ausencia de IF de nivel X en los pacientes del estudio con relación a las variables independientes categóricas .....	200
<b>Tabla 63.</b> Resultados del análisis univariante de la variable dependiente categórica dicotómica presencia / ausencia de IF de nivel X en los pacientes del estudio con relación a las variables independientes numéricas .....	201
<b>Tabla 64.</b> Resultados del análisis multivariante de la variable dependiente categórica dicotómica presencia / ausencia de IF de nivel D.....	203
<b>Tabla 65.</b> Resultados del análisis multivariante de la variable dependiente categórica dicotómica presencia / ausencia de IF de nivel X.....	203
<b>Tabla 66.</b> Resultados del análisis univariante de la variable dependiente numérica número de IF totales de los pacientes del estudio con relación a las variables independientes categóricas .....	206
<b>Tabla 67.</b> Resultados del análisis univariante de la variable dependiente numérica número de IF totales de los pacientes del estudio con relación a las variables independientes numéricas. ....	207
<b>Tabla 68.</b> Resultados del análisis univariante de la variable dependiente numérica número de IF de nivel C de los pacientes del estudio con relación a las variables independientes categóricas.....	208
<b>Tabla 69.</b> Resultados del análisis univariante de la variable dependiente numérica número de IF de nivel C de los pacientes del estudio con relación a las variables independientes numéricas.....	209
<b>Tabla 70.</b> Resultados del análisis univariante de la variable dependiente numérica número de IF de nivel D de los pacientes del estudio con relación a las variables independientes categóricas.....	210
<b>Tabla 71.</b> Resultados del análisis univariante de la variable dependiente numérica número de IF de nivel D de los pacientes del estudio con relación a las variables independientes numéricas.....	211

<b>Tabla 72.</b> Resultados del análisis univariante de la variable dependiente numérica número de IF de nivel X de los pacientes del estudio con relación a las variables independientes categóricas .....	212
<b>Tabla 73.</b> Resultados del análisis univariante de la variable dependiente numérica número de IF de nivel X de los pacientes del estudio con relación a las variables independientes numéricas.....	213

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Características del cáncer adquiridas durante el desarrollo del tumor .....	51
<b>Figura 2.</b> Esquema de los procesos farmacocinéticos. ....	82
<b>Figura 3.</b> Esquema del mecanismo de acción del citocromo P450 .....	92
<b>Figura 4.</b> Distribución de los pacientes del estudio en función del número de comorbilidades que padecen.....	154
<b>Figura 5.</b> Número de pacientes que reciben cada uno de los esquemas. ....	162
<b>Figura 6.</b> Distribución de los pacientes según el número de fármacos prescritos (antineoplásicos, de soporte, resto de fármacos y totales). ....	164
<b>Figura 7.</b> Número de IF recogidas en función del riesgo, gravedad, mecanismo de acción y evidencia disponible. ....	168
<b>Figura 8.</b> Distribución de las IF potenciales obtenidas en el estudio en función del tipo de fármacos implicados. ....	169
<b>Figura 9.</b> SLE de los pacientes del estudio obtenida mediante el método de Kaplan-Meier.....	192
<b>Figura 10.</b> SG de los pacientes del estudio obtenida mediante el método de Kaplan-Meier. ....	192
<b>Figura 11.</b> SLE en función de la presencia o ausencia de IF de tipo D. ....	193
<b>Figura 12.</b> SG en función de la presencia o ausencia de IF de tipo D.....	194
<b>Figura 13.</b> SLE en función de la presencia o ausencia de IF de tipo X. ....	194
<b>Figura 14.</b> SG en función de la presencia o ausencia de IF de tipo X.....	195
<b>Figura 15.</b> Representación curvas COR de los eventos estudiados.....	205
<b>Figura 16.</b> Diagrama de dispersión de la variable dependiente número de IF frente al valor pronosticado tipificado predicho. ....	214
<b>Figura 17.</b> Diagrama de dispersión de la variable dependiente número de IF de tipo C frente al valor pronosticado tipificado predicho. ....	215
<b>Figura 18.</b> Diagrama de dispersión de la variable dependiente número de IF de tipo D frente al valor pronosticado tipificado predicho. ....	216
<b>Figura 19.</b> Diagrama de dispersión de la variable dependiente número de IF de tipo X frente al valor pronosticado tipificado predicho. ....	217

## **ABREVIATURAS**



AAS: Ácido acetilsalicílico  
ACHO: Anticonceptivos orales  
ADN: Ácido desoxirribonucleico  
AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios  
AHR: Aryl hydrocarbon receptor  
AINEs: Antiinflamatorios no esteroideos  
AJCC: American Joint Committee on Cancer  
ARN: Ácido ribonucleico  
ARNm: Ácido ribonucleico mensajero  
ATC: Anatómica-terapéutica-química  
ATCs: Antidepresivos tricíclicos  
AUC: Área bajo la curva (del inglés Area Under the Curve)  
BZP: Benzodiacepinas  
CAR: Constitutively active receptor  
CYP: Citocromo P450 (del inglés CYtochrome P450)  
DE: Desviación estándar  
EC: Ensayo clínico  
ECG: Electrocardiograma  
FDA: Food and Drug Administration  
FEVI: Fracción de eyección ventricular izquierda  
FO: Fármaco objeto  
FP: Fármaco precipitante  
G-CSF: Factores estimulantes de colonias de granulocitos  
gp-P: Glicoproteína-P  
GR: Glucocorticoid receptor  
GST: Glutación transferasas  
HCUVA: Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca  
HER2: Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano  
IDR: Intensidad de dosis relativa  
IF: Interacción farmacológica / Interacciones farmacológicas  
IHQ: Inmunohistoquímica  
IMC: Índice de masa corporal  
IRSN: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina  
ISRS: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

## Abreviaturas

iv: Vía intravenosa

MDMA: Éxtasis o 3,4-metilendioxi-metanfetamina

MRP2: Multidrug Resistance-Associated Protein 2

MYP: Miller & Payne

N/D: Datos no disponibles

NAPBQ: N-acetil-para-benzoquinoneimina

NaSSA: Antidepresivo noradrenérgico y serotoninérgico específico

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

PPAR- $\alpha$ : Peroxisome proliferator activated receptor

PXR: Pregnane X receptor

Pzb: Pertuzumab

RAM: Reacción adversa medicamentosa

RCp: Respuesta patológica completa

RE: Receptores de estrógeno

RH: Receptores hormonales

RP: Receptores de progesterona

SC: Superficie corporal

sc: Vía subcutánea

SG: Supervivencia global

SLE: Supervivencia libre de enfermedad

SLP: Supervivencia libre de progresión

SNC: Sistema nervioso central

TDM-1: Trastuzumab emtansina

THS: Terapia hormonal sustitutiva

TS: Timidilato sintasa

Tzb: Trastuzumab

UGT: UDP glucuronosiltransferasa

UPP: Unión a proteínas plasmáticas

Vd: Volumen de distribución

vb: Vía bucal

vo: Vía oral

## **COMUNICACIONES**



Los resultados de la presente Tesis Doctoral han sido expuestos parcialmente en seis comunicaciones escritas:

- Almanchel Rivadeneyra M, Tomás Luiz A, Ramírez Roig C, Alonso Romero JL, Díaz Carrasco MS. Intensidad de dosis recibida en pacientes con cáncer de mama precoz en tratamiento adyuvante. III Jornadas Doctorales de la Universidad de Murcia. Mayo 2017.
- Almanchel Rivadeneyra M, Díaz Carrasco MS, Tomás Luiz A, Ruiz Gómez A, Sáez Garrido M, Alonso Romero JL. Prevalencia de interacciones farmacológicas en pacientes con cáncer de mama precoz en tratamiento adyuvante. 62 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Octubre 2017.
- Almanchel Rivadeneyra M, Tomás Luiz A, Alonso Romero JL, Díaz Carrasco MS. Prevalencia de interacciones farmacológicas potenciales en pacientes con cáncer de mama en tratamiento neoadyuvante. 5º Congreso de Oncología Médica y Farmacia Oncológica. Noviembre 2017
- Almanchel Rivadeneyra M, Díaz Carrasco MS, Tomás Luiz A, Alonso Romero JL. Respuesta patológica a quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama. 5º Congreso de Oncología Médica y Farmacia Oncológica. Noviembre 2017.
- Almanchel Rivadeneyra M, Tomás Luiz A, Alonso Romero JL, Díaz Carrasco MS. Prevalencia de factores ambientales, hormonales y reproductivos de riesgo asociados al cáncer de mama en una población en estadio precoz. IV Jornadas Doctorales de la Universidad de Murcia. Mayo 2018.
- Almanchel Rivadeneyra M, Tomás Luiz A, Sáez Garrido M, Ruíz Gómez A, Alonso Romero JL, Díaz Carrasco MS. Interacciones farmacológicas entre agentes con riesgo de prolongación del intervalo QT en pacientes con cáncer de mama precoz. 63 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Noviembre 2018.



## **1.RESUMEN**



Los pacientes con cáncer de mama en tratamiento adyuvante o neoadyuvante tienen un riesgo elevado de sufrir interacciones entre la quimioterapia y/o el resto de fármacos utilizados. Estas interacciones farmacológicas (IF) pueden influir en la efectividad y la toxicidad de los tratamientos. Su conocimiento y valoración sistemática puede contribuir a un mejor cuidado del paciente.

**Objetivos:** Determinar la prevalencia de IF potenciales con relevancia clínica, los factores de riesgo asociados a su presencia, y describir las IF más frecuentes y/o graves, proponiendo alternativas farmacológicas o estrategias de reducción de riesgo.

**De forma secundaria:** Describir la toxicidad y la efectividad de los tratamientos, valorando su posible relación con las IF detectadas. En función de los hallazgos, intentar establecer posibles correlaciones entre determinadas IF con la incidencia de toxicidades concretas.

**Metodología:** Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, de todos los pacientes adultos con cáncer de mama que iniciaron quimioterapia adyuvante / neoadyuvante entre el 01/01/2013 y el 31/12/2014. Se registraron todos los fármacos del esquema de quimioterapia, los de soporte y el resto de fármacos que utilizó el paciente durante la administración de la quimioterapia. La base de datos utilizada fue Lexicomp<sup>®</sup>, registrando todas las IF potenciales detectadas (con un nivel de riesgo C, D y X), junto con el nivel de severidad y de evidencia, el mecanismo responsable de la IF y la descripción del efecto. Se realizó un análisis descriptivo de los datos demográficos, clínicos y analíticos, de los medicamentos recogidos y de las IF potenciales detectadas. Se utilizaron los modelos de regresión logística y lineal para identificar los factores de riesgo asociados con la presencia y con el número de IF potenciales.

**Resultados:** Iniciaron tratamiento 273 pacientes, 271 (99,27%) mujeres. Se prescribieron un total de 2.842 fármacos y se detectaron un total de 2.287 IF potenciales, con una mediana de 5 [4-10] IF por paciente. En función del nivel de riesgo se obtuvieron 1.723 IF de nivel C, 496 de nivel D y 68 IF de nivel X. La prevalencia de IF potenciales fue del 100% para el global de IF, del 89% para las graves y del 14,65% para las clasificadas como contraindicadas.

En el estudio destacaron, por su gravedad potencial, las interacciones entre metamizol y los fármacos citostáticos; por su frecuencia, las que implican un aumento del riesgo de elevación del intervalo QT, en especial las producidas entre ondansetrón y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; y, como grupo terapéutico, los fármacos antidepresivos, implicados en múltiples interacciones con riesgo de elevación del intervalo QT, reacciones extrapiramidales, síndromes serotoninérgico y neuroléptico maligno, e interacciones a nivel de citocromos. Algunos fármacos identificados con menor riesgo para las interacciones detectadas fueron paracetamol o ibuprofeno, respecto a metamizol, y palonosetrón, sertralina y paroxetina, respecto al incremento del intervalo QT.

En el análisis multivariante, la probabilidad de los pacientes de sufrir IF de nivel D se asoció con el número de fármacos antineoplásicos y con los de soporte. La de sufrir IF de nivel X se relacionó con el número de fármacos de soporte y con los del resto de fármacos, lo cual refuerza la necesidad de poner el foco en estos grupos para reducir el riesgo. En el caso de fármacos de soporte, revisando los protocolos habituales de tratamiento y, en el caso del resto de fármacos, reforzando el análisis individualizado de las interacciones potenciales en los tratamientos de las pacientes.

Durante el periodo de seguimiento no se alcanzaron las medianas de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global. La toxicidad más frecuente fue la hematológica y la neuropatía periférica, asociada a los taxanos. No pudo establecerse una relación entre las interacciones detectadas y los datos de toxicidad global, ni de toxicidades específicas.

## **2.INTRODUCCIÓN**



Las interacciones farmacológicas (IF) se observan con frecuencia en la actualidad, debido entre otras cosas al aumento en la esperanza de vida de la población general y en el número de fármacos disponibles, de las últimas décadas. Los pacientes oncológicos en tratamiento con antineoplásicos, son especialmente susceptibles a presentar IF; destacando los siguientes factores de riesgo en esta población:

- Polimedicación: estos pacientes reciben un número importante de fármacos, como los propios antineoplásicos; tratamiento de soporte (antieméticos, corticoides, antibióticos, factores de estimulación de colonias hematopoyéticas, etc.) para tratar las complicaciones o los efectos adversos del cáncer; además pueden tener comorbilidades y tratamientos crónicos.
- Utilización de medicamentos con estrecho margen terapéutico: pequeños cambios farmacocinéticos puedan tener consecuencias clínicas significativas.
- Edad: la incidencia del cáncer y de las distintas comorbilidades aumentan con la edad, por lo que es frecuente que los pacientes presenten patologías concomitantes, que conllevan a un aumento en el consumo de medicamentos.
- Deterioro orgánico: que acompaña tanto a la patología base en sí misma como al proceso de envejecimiento, repercute en los procesos de metabolización y excreción renal de los fármacos.
- Terapias alternativas o complementarias: empleadas frecuentemente sin control ni conocimiento del equipo asistencial.

## **2.1 Justificación del estudio**

El número de referencias bibliográficas que analizan IF en pacientes oncológicos no es muy elevado y los resultados obtenidos de las mismas son muy dispares, como se observa en los estudios comentados en el apartado anterior. Hasta la fecha no se han publicado estudios centrados exclusivamente en los pacientes con cáncer de mama y, menos aún, centrados en los pacientes en tratamiento con quimioterapia adyuvante o neoadyuvante. Tampoco es habitual incluir todo el periodo durante el cual el paciente está recibiendo su quimioterapia, algo que permitiría analizar de una manera más exacta cuales son las IF de la quimioterapia con el resto de fármacos, su frecuencia de aparición y sus efectos potenciales. Teniendo en cuenta que el cáncer de mama es el más prevalente en nuestro país, un estudio con estas características podría ser una herramienta para mejorar la calidad de la asistencia en esta población.

## **2.2 Hipótesis de trabajo**

Los pacientes oncológicos con cáncer de mama en tratamiento adyuvante / neoadyuvante tienen un riesgo elevado de sufrir múltiples interacciones entre la quimioterapia y/o el resto de fármacos utilizados, cuya prevalencia y gravedad son desconocidas. Estas IF pueden influir en la efectividad y/o toxicidad de los tratamientos y su conocimiento y valoración sistemática puede contribuir a un mejor cuidado del paciente; además es probable que algunas de estas IF sean evitables.

### **2.3 Objetivos principales**

1. Determinar la prevalencia de interacciones farmacológicas potenciales con relevancia clínica en pacientes con cáncer de mama precoz en tratamiento adyuvante y neoadyuvante.
2. Determinar factores de riesgo asociados a la presencia de IF en este grupo de pacientes.
3. Describir las interacciones con relevancia clínica más frecuentes y/o graves y proponer alternativas farmacológicas o estrategias de reducción de riesgo.

### **2.4 Objetivos secundarios**

1. Describir la toxicidad registrada en los pacientes, comparándola con los datos de toxicidad de los estudios fase III publicados previamente con esquemas similares de quimioterapia.
2. Valorar la efectividad, en términos de supervivencia libre de enfermedad (SLE), comparándola con los datos de eficacia previamente publicados.
3. Valorar si las diferencias de toxicidad o de efectividad podrían estar relacionadas con las interacciones farmacológicas detectadas.
4. En función de los hallazgos, describir o intentar establecer posibles correlaciones entre determinadas IF con la incidencia de toxicidades concretas.



### **3. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**



### **3.1 Epidemiología del cáncer de mama**

El cáncer es un problema sanitario y social de primer orden debido a su elevada frecuencia y a las implicaciones que la enfermedad y el tratamiento de la misma tiene sobre los pacientes<sup>1</sup>. El cáncer de mama es el segundo cáncer más frecuente en el mundo y, con diferencia, el cáncer más frecuente entre las mujeres, con 1,67 millones de nuevos casos diagnosticados en 2012 (25% de todos los cánceres); siendo la quinta causa de muerte por cáncer (522.000 muertes) de manera global, aunque en la mujer supone la primera causa en las regiones menos desarrolladas (324.000 muertes, 14,3% del total) y la segunda causa en las regiones más desarrolladas (198.000 muertes, 15,4%) después del cáncer de pulmón<sup>2</sup>.

En nuestro país, según los datos de 2015 publicados por el Instituto Nacional de Estadística, los tumores fueron la segunda causa de fallecimiento en mujeres, con una tasa de 184,9 fallecidos por cada 100.000 habitantes, siendo el cáncer de mama, el cáncer con mayor mortalidad (6.235 muertes), seguido del cáncer de colon (4.858); mientras que, de manera global, el cáncer de mama fue la cuarta causa de muerte por cáncer (6.310 muertes)<sup>3</sup>. En 2015, se diagnosticaron en España cerca de un cuarto de millón de nuevos casos de cáncer invasivo, casi 149.000 en hombres (60%) y 99.000 en mujeres<sup>4</sup>. El más frecuente en la mujer fue el cáncer de mama, con una incidencia anual que superó los 25.000 casos, lo que supone el 28% de todos los tumores femeninos. Además, debido a una mortalidad más baja a la de otros tumores (por ejemplo el cáncer de pulmón que es el cáncer más frecuente, pero también el que presenta una mayor mortalidad), el cáncer de mama es el más prevalente en España, con una prevalencia a los 5 años de más de 104.000 casos en los últimos 5 años. La edad de máxima incidencia del cáncer de mama está por encima de los 50 años, aunque aproximadamente un 5-6% de los casos son diagnosticados en mujeres menores de 35 años<sup>5</sup>.

Según los datos publicado por el Servicio de Epidemiología de la Consejería de Sanidad de la Región de Murcia<sup>6</sup>, en 2015 los tumores fueron la segunda causa de mortalidad en las mujeres de la Región, siendo el cáncer de mama el de mayor mortalidad con 167 muertes. En 2010, se diagnosticaron

6.132 casos nuevos de cáncer, 3.758 en hombres (61%) y 2.374 en mujeres. El cáncer más frecuente en la mujer fue el de mama, con 655 casos diagnosticados, representando un 28% del total de tumores femeninos, porcentaje que coincide con el dato nacional<sup>7</sup>. Desde 1995 existe un programa institucional de prevención secundaria, basado en la detección precoz mediante mamografía bienal que, en la actualidad, se dirige a mujeres entre 50 y 69 años. El peso relativo de la morbilidad atendida por cáncer es menor en la Región de Murcia que en el conjunto de España. El cáncer representa el 8,6% de los ingresos en España y un 7,2% en la Región de Murcia, diferencia especialmente significativa en los tumores de pulmón, colon, mama, próstata y vejiga. Estos resultados favorables contrastan con una mortalidad ajustada por edad que prácticamente es idéntica en España y la Región de Murcia, tanto para el conjunto del cáncer, como para los cánceres de pulmón, colon y mama. Todos estos datos confirman que la menor morbilidad por cáncer en la Región está relacionada con una población más joven<sup>8</sup>.

### **3.2 Desarrollo del cáncer de mama**

La evolución que siguen las células de los tejidos normales, hasta convertirse en cáncer, es un proceso complejo en el que intervienen multitud de factores, que producen la acumulación de alteraciones genéticas que impulsan la transformación progresiva de células humanas normales en derivados altamente malignos. El crecimiento celular es un proceso regulado que responde a las necesidades específicas del organismo, mediante un equilibrio entre la proliferación celular y la apoptosis o muerte celular programada. Todo lo que ocurre en el ciclo celular tiene una secuencia determinada y está sujeto a un riguroso control. En ocasiones, debido tanto a causas exógenas como endógenas, los controles que regulan este crecimiento no funcionan de manera correcta, produciéndose un crecimiento celular descontrolado que originaría la neoplasia<sup>9</sup>.

Las características del cáncer (Figura 1) comprenden seis capacidades biológicas adquiridas durante el desarrollo de múltiples etapas de tumores humanos. Estas características constituyen un principio organizador para racionalizar las complejidades de la enfermedad neoplásica. Incluyen sostener la señalización proliferativa, eludir los supresores del crecimiento, resistir la muerte celular, permitir la inmortalidad replicativa, inducir la angiogénesis y activar la invasión y la metástasis. Subyacentes a estas características estarían la inestabilidad del genoma, que genera la diversidad genética que acelera su adquisición, y la inflamación promovida por el tumor. El progreso conceptual en esta última década ha añadido dos características más a esta lista, la reprogramación del metabolismo energético y eludir la destrucción inmune. Además de las células cancerosas, los tumores presentan otra dimensión de complejidad, ya que contienen un repertorio de células reclutadas, aparentemente normales, que contribuyen a la adquisición de rasgos distintivos mediante la creación del "microambiente tumoral"<sup>10</sup>.



**Figura 1.** Características del cáncer adquiridas durante el desarrollo del tumor<sup>10</sup>.

En el cáncer de mama el tejido afectado es el mamario. Este tejido sufre la acumulación de daños genéticos y epigenéticos que lo hacen pasar por diferentes etapas hasta llegar a cáncer. Estas alteraciones hacen que el tejido normal pase por hiperplasia benigna, hiperplasia atípica, carcinoma ductal *in situ* y finalmente carcinoma infiltrante. El tiempo que sucede entre ellos es variable y sólo al llegar a ser infiltrante, consideramos el proceso irreversible. Incluso cuando es imposible demostrar que todos los tumores evolucionan de esta manera, sí que se considera que de una manera más o menos rápida el proceso es evolutivo y que no hay transformación directa entre la célula normal y la célula cancerosa. Sin embargo, este concepto parte de la histología clásica que tiene en cuenta factores morfológicos e inmunohistoquímicos<sup>11</sup>. Los avances tecnológicos de la última década nos han permitido conocer la gran complejidad del tumor e incorporar nuevas clasificaciones.

### **3.3 Clasificación TNM del cáncer de mama**

El sistema TNM<sup>12</sup>, abreviatura en inglés de tumor, ganglio (en inglés “node”) y metástasis, es uno de los sistemas de estadificación del cáncer más utilizados. Esta clasificación se basa en el análisis de tres parámetros:

- Tamaño del tumor (T)
- Grado en que están afectados los ganglios linfáticos (N)
- Si el tumor se ha diseminado o metastatizado (M)

Se añade un número a cada letra para indicar el tamaño o extensión del tumor y el grado de diseminación del cáncer. Las Tablas 1, 2 y 3 recogen los parámetros TNM definidos para el cáncer de mama, según la 8ª Edición del Manual de Estadaje del American Joint Committee on Cancer (AJCC). Una vez determinados todos ellos, podremos estadificar el tumor, tal y como se recoge en la Tabla 4.

Clasificación del tumor primario (T)*	
<b>Tx</b>	No se puede evaluar el tumor primario
<b>T0</b>	No existe prueba de tumor primario
<b>Tis</b>	Carcinoma <i>in situ</i>
<b>Tis (DCIS)</b>	Carcinoma ductal <i>in situ</i>
<b>Tis (Paget)</b>	Enfermedad de Paget del pezón que no está relacionada con el carcinoma invasivo y/o DCIS en el parénquima mamario subyacente. Los carcinomas del parénquima mamario relacionados con enfermedad de Paget se clasifican sobre la base del tamaño y las características de la enfermedad parenquimal, aunque aún se deberá señalar la presencia de la enfermedad de Paget.
<b>T1</b>	El tumor mide $\leq 20$ mm en su diámetro mayor
<b>T1mi</b>	El tumor mide $\leq 1$ mm en su diámetro mayor
<b>T1a</b>	El tumor mide $> 1$ mm pero $\leq 5$ mm en su diámetro mayor
<b>T1b</b>	El tumor mide $> 5$ mm pero $\leq 10$ mm en su diámetro mayor
<b>T1c</b>	El tumor mide $> 10$ mm pero $\leq 20$ mm en su diámetro mayor
<b>T2</b>	El tumor mide $> 20$ mm pero $\leq 50$ mm en su diámetro mayor
<b>T3</b>	El tumor mide $> 50$ mm en su diámetro mayor
<b>T4</b>	Cualquier tamaño con extensión directa a pared costal o a piel (ulceración o nódulos cutáneos)
<b>T4a</b>	Extensión a la pared torácica que no solo incluye adherencia o invasión a los músculos pectorales
<b>T4b</b>	Ulceración o nódulos satélites ipsilaterales o edema (incluyendo la piel de naranja), los cuales no satisfacen el criterio de carcinoma inflamatorio
<b>T4c</b>	Ambos, T4a y T4b
<b>T4d</b>	Carcinoma inflamatorio

\*La clasificación clínica y patológica del tumor es igual para T.

**Tabla 1.** Clasificación de la T del sistema de estadificación TNM<sup>12</sup>.

Clasificación de los ganglios linfáticos regionales (N)	
Clasificación clínica (cN)*	
<b>cNx</b>	No se pueden valorar los ganglios regionales
<b>cN0</b>	Ausencia de metástasis linfática regional
<b>cN1mi*</b>	Micrometástasis (aproximadamente 200 células, $> 0.2$ mm, pero $< 2.0$ mm)
<b>cN1</b>	Metástasis en ganglio(s) linfático(s) axilar(es) ipsilateral(es) móvil(es)
<b>cN2</b>	Metástasis en ganglio(s) linfático(s) axilar(es) ipsilateral(es) nivel I y II, fijos entre sí o agrupados; o a ganglios mamaros internos ipsilaterales clínicamente aparentes en ausencia de metástasis clínicamente aparente en ganglio linfático
<b>cN2a</b>	Metástasis ipsilaterales niveles I y II axilares fijos entre sí o agrupados
<b>cN2b</b>	Metástasis sólo en ganglio(s) mamario(s) interno(s) ipsilateral(es), y en ausencia de afectación clínica evidente axilar
<b>cN3</b>	Metástasis en ganglio(s) linfático(s) infraclavicular(es) ipsilateral(es) (nivel III axilar) con o sin afectación de ganglio(s) linfático(s) axilar(es) de nivel I y II; o en ganglio(s) linfático(s) mamario(s) interno(s) ipsilateral(es) con metástasis ganglionares axilares clínicamente evidentes de nivel I, II; o metástasis en ganglio(s) linfático(s) supraclavicular(es) ipsilateral(es) con o sin afectación de los ganglios linfáticos mamaros o axilares internos
<b>cN3a</b>	Metástasis en ganglio(s) linfático(s) infraclavicular(es) ipsilateral(es)
<b>cN3b</b>	Metástasis en ganglio(s) linfático(s) mamario(s) interno(s) ipsilateral(es) y axilar(es)
<b>cN3c</b>	Metástasis en ganglio(s) linfático(s) ipsilateral(es) supraclavicular(es)

\*por estudios de imagen o por exploración física

**Tabla 2.** Clasificación de la N del sistema de estadificación TNM<sup>12</sup>.

<b>Clasificación de los ganglios linfáticos regionales (N)</b>	
Clasificación patológica (pN)**	
<b>pNx</b>	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales
<b>pN0</b>	Sin evidencia histológica de metástasis en ganglios regionales
<b>pN0 (i+)</b>	Presencia de células tumorales $\leq 0,2$ mm (detectado mediante tinción hematoxilina-eosina o inmunohistoquímica)
<b>pN0 (mol+)</b>	Ausencia histológica e IHC negativa con hallazgos moleculares positivos
<b>pN1</b>	Metástasis en 1-3 ganglios linfáticos axilares, y/o en ganglios mamaros internos con enfermedad microscópica detectada por la biopsia del ganglio centinela sin detección clínica
<b>pN1mi</b>	Micrometástasis ( $> 0,2$ mm y/o más de 200 células, pero $< 2,0$ mm)
<b>pN1a</b>	Metástasis en 1-3 ganglios axilares y al menos una de ellas $> 2$ mm
<b>pN1b</b>	Metástasis en ganglios mamaros internos con micrometastásis-macrometastásis del ganglio centinela sin detección clínica
<b>pN1c</b>	Metástasis en 1-3 ganglios axilares y en los mamaros internos con afectación micrometastásica-macrometastásica del ganglio centinela sin detección clínica
<b>pN2</b>	Metástasis en 4-9 ganglios axilares o afectación mamaria interna clínicamente sin afectación axilar
<b>pN2a</b>	Metástasis en 4-9 ganglios axilares (al menos uno $> 2$ mm)
<b>pN2b</b>	Metástasis en ganglios linfáticos mamaros internos detectados clínicamente sin afectación de ganglios axilares
<b>pN3</b>	Metástasis $\geq 10$ ganglios axilares (al menos uno $> 2$ mm) o en ganglios infraclaviculares (ganglio axilar de grado III); o en los ganglios linfáticos mamaros internos ipsilaterales clínicamente detectados en presencia de uno o más ganglios linfáticos axilares positivos de nivel I, II; o $> 3$ ganglios axilares y afectación de cadena mamaria interna con micrometástasis o macrometástasis detectados mediante biopsia del ganglio centinela sin detección clínica; o en los ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales.
<b>pN3a</b>	Metástasis $\geq 10$ ganglios axilares (al menos uno $> 2$ mm) o metástasis en ganglios infraclaviculares (nivel III de los linfáticos axilares)
<b>pN3b</b>	pN1a o pN2a en presencia de cN2b; o pN2a en presencia de pN1b
<b>pN3c</b>	Metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales

\*\*por disección axilar, si está basada en el ganglio centinela en el estadiaje se pone "sn"

**Tabla 2.** Clasificación de la N del sistema de estadificación TNM<sup>12</sup> (continuación).

<b>Clasificación de las metástasis a distancia (M)</b>	
<b>M0</b>	No hay evidencia clínica o radiológica de metástasis a distancia
<b>cM0 (+)</b>	No hay evidencia clínica o radiológica de metástasis a distancia, aunque sí hay evidencia de células tumorales en sangre circulante, médula ósea o tejidos ganglionares no regionales ( $\leq 0,2$ mm)
<b>M1</b>	Metástasis a distancia detectadas clínica o radiológicamente y/o metástasis histológicamente probadas de más de 0,2 mm

**Tabla 3.** Clasificación de la M del sistema de estadificación TNM<sup>12</sup>.

T	N	M	Estadio:
Tis	N0	M0	<b>0</b>
T1	N0	M0	<b>IA</b>
T0	N1mi	M0	<b>IB</b>
T1	N1mi	M0	
T0	N1	M0	<b>IIA</b>
T1	N1	M0	
T2	N0	M0	
T2	N1	M0	<b>IIB</b>
T3	N0	M0	
T0	N2	M0	<b>IIIA</b>
T1	N2	M0	
T2	N2	M0	
T3	N1	M0	
T3	N2	M0	
T4	N0	M0	<b>IIIB</b>
T4	N1	M0	
T4	N2	M0	
Cualquier T	N3	M0	<b>IIIC</b>
Cualquier T	Cualquier N	M1	<b>IV</b>

**Tabla 4.** Estadificación anatómica TNM del cáncer de mama<sup>12</sup>.

### **3.4 Clasificación inmunohistoquímica y molecular del cáncer de mama**

El grado histológico del tumor, su índice de proliferación, el estado de los receptores hormonales (RH) y la amplificación del gen del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) o sobreexpresión de la proteína HER2, nos permiten clasificar el cáncer de mama en diferentes subtipos.

Los RH se componen de receptores de estrógeno (RE) y de progesterona (RP) y la sobreexpresión de ambos se considera el mejor marcador pronóstico y predictivo en esta enfermedad. Además los pacientes con sobreexpresión de uno o ambos de estos receptores son candidatos a recibir tratamiento hormonal<sup>13</sup>.

El gen HER2/neu o ErbB2 se encuentra amplificado en el 20-30% de los cánceres de mama. Esta amplificación produce una sobreexpresión de la

glicoproteína HER2, un receptor transmembrana tirosín-quinasa que presenta homología con miembros de los receptores del factor de crecimiento epidérmico. Este subtipo de tumor presenta una mayor agresividad biológica, mayor resistencia al tratamiento hormonal y a la quimioterapia, y un peor pronóstico<sup>14</sup>. Sin embargo la incorporación de las terapias anti-HER2 a los tratamientos convencionales, ha permitido revertir esta situación de mal pronóstico de los tumores HER2 positivos frente a los HER2 negativos; siendo trastuzumab el primer anticuerpo monoclonal anti-HER2 desarrollado<sup>15</sup>.

Los avances en las técnicas genómicas, nos han permitido aumentar nuestro conocimiento de la biología molecular del tumor. En el año 2000 se publica el primer estudio que demuestra, mediante microarrays de expresión génica, que el cáncer de mama puede ser dividido en diferentes entidades moleculares conocidas como subtipos intrínsecos<sup>16</sup>; un artículo clave que conduce a la primera clasificación molecular basada en un método de agrupación jerárquica de los genes. En la actualidad existen múltiples formas para determinar biomarcadores de expresión génica; una de las más utilizadas es el análisis de microarrays, que permite estudiar gran cantidad de genes, destacando: Oncotype DX, Prosigna (antes PAM50) y MammaPrint que determinan 21, 50 y 70 genes respectivamente<sup>17,18</sup>.

En el ámbito clínico se ha realizado un gran esfuerzo para incorporar esta clasificación molecular basada en subtipos intrínsecos a través del análisis de inmunohistoquímica (IHQ)<sup>19</sup>. Inicialmente la clasificación molecular IHQ estaba formada por 4 subtipos diferentes, en función de la expresión de los tres componentes previamente comentados (RE, RP y HER2) en las células tumorales: Luminal A (RE+, RP+, HER2 -), Luminal B (RE+, RP-, HER2-/+), HER2 positivo (RE-,RP-, HER2+) y Triple Negativo (RE-, RP-, HER2-); posteriormente se les asocia el índice de replicación celular, medido por Ki67, con carácter pronóstico<sup>20,21</sup>. Todos ellos, se evalúan de manera rutinaria como marcadores pronósticos y predictivos del cáncer de mama. Con el avance de los estudios moleculares, se añade un quinto grupo: Claudin-low<sup>22</sup>.

Durante los últimos 15 años, se han identificado y estudiado extensamente seis subtipos moleculares de cáncer de mama, Luminal A y B, HER2-

enriquecido, Basal-like, Claudin-low y Normal Breast-like, revelando diferencias críticas en incidencia, supervivencia y respuesta a los tratamientos. A continuación describimos las características moleculares principales de cada subtipo intrínseco<sup>23,24,25,26</sup>:

- **Luminal A:** A nivel del ácido desoxirribonucleico (ADN), son tumores generalmente diploides con un bajo número de mutaciones y alteraciones cromosómicas (amplificaciones y deleciones). Sin embargo, un número importante de estas mutaciones son recurrentes. Los genes PIK3CA, GATA3 y MAP3K1 presentan mutaciones en un 45%, 14% y 13% de los tumores respectivamente, mientras que el gen supresor de tumores TP53 sólo en un 12%. A nivel proteico y del ácido ribonucleico (ARN), son tumores con alta expresión de genes luminales (RE y RP), baja expresión de genes proliferativos como el MKI67.
- **Luminal B:** Son tumores generalmente aneuploides con mayor número de mutaciones y alteraciones cromosómicas que el subtipo Luminal A, entre las que destacan la amplificación del gen de la ciclina D1 presente en un 60% de los casos, y la existencia de un subgrupo Luminal B de tumores hipermetilados. Los genes PIK3CA, TP53 y GATA3 presentan mutaciones en el 29%, 29% y 15% de los tumores Luminal B, respectivamente. A nivel del ARN y proteico, son tumores con una elevada expresión de genes proliferativos como MKI67 y de genes luminales como el RE, aunque suelen tener menor expresión del RP que el subtipo Luminal A.
- **HER2 enriquecido:** A nivel del ADN, son tumores aneuploides que suelen poseer numerosas alteraciones cromosómicas y que presentan el mayor número de mutaciones. El 72% poseen mutaciones en el gen TP53 y un 39% poseen mutaciones en el gen PIK3CA. A nivel del ARN y proteico, se trata de tumores con una elevada expresión de genes relacionados con el HER2, como el propio ErbB2, FGFR4 y GRB7, y de genes proliferativos como MKI67, y una expresión media de genes luminales.
- **Basal-like:** A nivel del ADN, son tumores aneuploides, que presentan el mayor número de alteraciones cromosómicas (sobre todo deleciones), y

el segundo grupo con mayor número de mutaciones, aunque éstas no suelen ser recurrentes. A diferencia de los subtipos anteriores, estos tumores se encuentran en un estado de baja metilación del genoma. Un 80% de los tumores Basal-like presentan mutación en el gen TP53 y sólo un 9% en el gen PIK3CA. Un subgrupo de estos tumores presenta mutación del gen BRCA1 / BRCA2. A nivel del ARN y proteico, presentan una elevada expresión de genes proliferativos como MKI67, y de genes relaciones con la capa basal de la epidermis coma queratinas 5, 14 y 17, y KIT. Además presentan una muy baja expresión de genes luminales.

- **Claudin-low:** A nivel del ADN, son tumores aneuploides con una alta inestabilidad genómica, que presenta mutación TP53 con frecuencia. A nivel transcripcional, son los tumores más indiferenciados, presentan baja expresión de genes luminales, y a diferencia del subtipo Basal-like, no suele sobreexpresar genes asociados a proliferación celular como el gen MKI67, muestran alto enriquecimiento de marcadores de la transición epitelio-mesénquima (incluyendo claudina 3, 4 y 7, cingulina, ocludina y E-cadherina), de genes de respuesta inmune (CD79B, CD14, VAV1) y presentan características similares a las células madre del tumor.
- **Normal Breast-like:** subtipo poco frecuente, caracterizado por la sobreexpresión de genes propios de las células mioepiteliales de la mama normal y de las células adiposas, con disminución de la expresión de genes característicos de las células luminales. Se trata de un subtipo mal caracterizado y que carece de correlación clínica, por lo que no se utiliza en la práctica diaria. Además, existen dudas de que sus características no se deben a artefactos de muestras tumorales con alta proporción de tejido normal.

La clasificación de subtipos a través de IHQ ha demostrado su utilidad, aunque no es totalmente concordante con la clasificación de subtipos intrínsecos basadas en técnicas moleculares<sup>27,28</sup>. Por ejemplo, un 10-30% de los carcinomas de mama HER2-negativos por IHQ son clasificados como HER2-enriquecidos por métodos moleculares, mientras que más de un 80% de

los tumores HER2-positivos con receptores hormonales negativos son clasificados como HER2-enriquecidos. También se observa que aproximadamente un 75% de los tumores Basal-like, son triple negativos, mientras que entre el 50-70% de triple negativos, corresponderían a tumores Basal-like.

### **3.5 Factores de riesgo en el cáncer de mama**

La etiología del cáncer de mama, todavía no está aclarada, aunque se han identificado numerosos factores de riesgo asociados<sup>29</sup>:

- La edad: el riesgo de padecer cáncer de mama aumenta al aumentar la edad. Sin embargo hay estudios que han demostrado que mujeres con edad inferior a 35 años tienen un peor pronóstico<sup>30</sup>.
- El género: es 100 veces más frecuente en mujeres.
- El estilo de vida y los hábitos dietéticos: el sedentarismo, la obesidad, el consumo de alcohol y de tabaco se consideran factores de riesgo.
- Factores reproductivos: menarquía precoz, menopausia tardía, nuliparidad y aumento en la edad del primer embarazo.
- Enfermedades mamarias benignas y tejido mamario denso.
- Exposición a radiaciones ionizantes: se observa un aumento del riesgo en mujeres expuestas hasta los 45 años de edad. Este aumento no se observa en mujeres más mayores.
- El uso de tratamiento hormonal sustitutivo.
- Antecedentes familiares: Las personas con antecedentes de cáncer de mama en un familiar de primer grado tienen un mayor riesgo; este riesgo aumenta al disminuir la edad de diagnóstico del familiar y al aumentar el número de familiares de primer grado afectados.
- Mutaciones genéticas heredadas: Son raras, sólo el 5-6% de todos los casos de cáncer de mama son directamente atribuibles a la herencia de un gen susceptible, como BRCA1, BRCA2, p53, ATM y PTEN.

### **3.6 Tratamiento del cáncer de mama**

La evolución en el tratamiento del cáncer de mama ha sido muy importante gracias al mejor conocimiento molecular de la enfermedad, lo que permite clasificarla en diferentes tipos e identificar nuevas dianas terapéuticas, logrando mejorar de manera significativa la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes. El tratamiento varía según el estadio tumoral, el subtipo molecular, el grado histológico, entre otros factores clínicos.

En estadios iniciales, el objetivo del tratamiento es la eliminación quirúrgica del tumor. La intervención puede estar precedida de tratamiento neoadyuvante, y que posteriormente se administre tratamiento adyuvante con radioterapia; o que el tratamiento sistémico (quimioterapia / terapia hormonal / terapia dirigida) se administre tras la cirugía<sup>31</sup>.

En pacientes con recaída a distancia o local inoperable, el tratamiento sistémico es la principal opción. La elección del mismo dependerá de varios factores: biología del tumor, tratamientos previos, periodo libre de enfermedad, comorbilidades, etc<sup>32</sup>.

En el caso de tumores metastásicos, la mayoría son incurables y su tratamiento busca incrementar la calidad de vida del paciente y, en la medida de lo posible, su supervivencia. De una manera muy resumida, podemos decir que, en los tumores con receptor hormonal positivo, el tratamiento hormonal es una opción, siempre que la agresividad del tumor, la afectación visceral y la sintomatología, no indiquen el uso de quimioterapia; que en los pacientes con tumores HER2+, se deben añadir al tratamiento sistémico (quimioterapia u hormonoterapia), medicamentos anti-HER2; y que si el tumor es triple-negativo, el tratamiento con quimioterapia es la única alternativa disponible en la actualidad<sup>33</sup>.

### 3.6.1 Quimioterapia adyuvante

La quimioterapia adyuvante consiste en la administración de tratamiento antineoplásico tras la cirugía, con el fin de destruir las células tumorales que hayan podido quedar tras el tratamiento quirúrgico y prevenir la reaparición del tumor.

Uno de los primeros estudios que demuestra la eficacia de la quimioterapia, es un estudio iniciado en 1973, incluyendo mujeres con cáncer de mama primario y ganglios positivos. Tras 20 años de seguimiento, se demuestra una mayor supervivencia global (SG) y libre de progresión (SLP) en las pacientes tratadas con el esquema de quimioterapia CMF (Ciclofosfamida, metotrexato, 5-fluorouracilo), tras mastectomía radical, frente a las no tratadas<sup>34</sup>.

Posteriormente se incluyen las antraciclinas en diferentes ensayos. Uno de los primeros, el NASBP B-15<sup>35</sup>, demuestra la equivalencia entre 6 ciclos de CMF y cuatro de AC (doxorrubicina, ciclofosfamida) en tumores con afectación axilar ipsilateral. Años más tarde, se publican los resultados de un estudio comparativo del grupo GEICAM<sup>36</sup>, entre el esquema FAC (5-fluorouracilo, doxorrubicina, ciclofosfamida) y el esquema CMF (ambos de 6 ciclos); el estudio concluye que la combinación con doxorrubicina es superior a la combinación con fluorouracilo, como quimioterapia adyuvante en el cáncer de mama operable, siendo particularmente evidente en los pacientes con ganglios negativos. El estudio NSABP B-36<sup>37</sup> comparó dos esquemas basados en antraciclinas, FEC (5-fluorouracilo, epirrubicina, ciclofosfamida) por 6 ciclos frente AC por 4, en mujeres con cáncer de mama localizado sin afectación ganglionar. No se observaron diferencias significativas en SLE y SG, pero si se observó un aumento significativo mayor o igual al 3% de las toxicidades grado 3/4 con FEC (neutropenia febril 9,42% vs 3,70%, fatiga 8,45% vs 3,55% y trombocitopenia 0,74% v 4,41%). En base a los resultados de este último ensayo, los esquemas FEC y FAC han sido excluidos como opciones de tratamiento adyuvante de la guía clínica del NCCN (National Comprehensive Cancer Network)<sup>38</sup>.

Por último se incorporan los taxanos:

- El estudio NSABP B-28<sup>39</sup>, compara la eficacia de administrar o no 4 ciclos de paclitaxel trisemanal, tras 4 ciclos de AC, en pacientes con ganglios positivos; la adición de paclitaxel produjo una mejora significativa en la SLE, pero no en la SG.
- En el ensayo GEICAM 9906<sup>40</sup>, se compara el esquema FEC por 6 ciclos frente a FEC por 4 seguido de 8 ciclos semanales de paclitaxel, en pacientes con ganglios positivos; produciéndose una reducción estadísticamente significativa en el riesgo de recaída en la rama que recibe paclitaxel.
- En el GEICAM 9805<sup>41</sup> el esquema TAC (docetaxel, doxorubicina, ciclofosfamida) por 6 ciclos fue superior a 6 ciclos de FAC, en pacientes con cáncer de mama de alto riesgo y ganglios negativos, aumentando de forma significativa la SLE; reduciendo un 32% el riesgo de recidiva. No se obtuvieron diferencias significativas para la SG (número limitado de muertes) en ambos estudios.
- En un ensayo fase III<sup>42</sup> se valora la posibilidad de sustituir la antraciclina por un taxano, comparando el esquema AC frente a TC (docetaxel, ciclofosfamida), en pacientes con ganglios positivos y negativos. El esquema TC mejora la SLE y la SG respecto a AC, con diferentes perfiles de toxicidad, pudiendo considerarse una alternativa en pacientes con cardiopatías, edad avanzada o tratamientos previos con antraciclinas.
- El estudio de Sparano y cols.<sup>43</sup> compara la eficacia de dos taxanos, paclitaxel y docetaxel en mujeres con adenocarcinoma de mama con afectación ganglional (T1, T2 o T3 y N1 o N2) o enfermedad axilar negativa de alto riesgo (T2 o T3, N0) sin metástasis a distancia. Los esquemas de paclitaxel semanal y docetaxel trisemanal presentaron superioridad frente a paclitaxel trisemanal y docetaxel semanal. Además, paclitaxel semanal parece aportar mejores resultados en cuanto a supervivencia SLE y SG, que cualquiera de las dos pautas de docetaxel.

Para finalizar, comentar un meta-análisis<sup>44</sup> publicado en el año 2012 con los resultados a largo plazo de 100.000 mujeres y de 123 ensayos aleatorizados,

que compara la quimioterapia actual y la tradicional, y la quimioterapia frente a no quimioterapia. Se demuestra la superioridad de CMF y esquemas basados en antraciclinas frente a no quimioterapia; que los esquemas más actuales muestran reducciones importantes en la mortalidad, con respecto a esquemas más antiguos; y que la adición de un taxano en los tratamientos adyuvantes basados en antraciclinas reduce la mortalidad por cáncer de mama. Esta reducción parece ser igual en neoplasias con RE tanto positivo como negativo, tanto en mujeres jóvenes como mayores, algo que contrasta con estudios que cuestionan el beneficio de la quimioterapia en cánceres con RE positivos. En la Tabla 5 se define la SLE y SG de los principales esquemas adyuvantes descritos en este apartado.

ESTUDIO	ESQUEMA	SLE			SG		
		(%)	HR (IC)	p-valor	(%)	HR (IC)	p-valor
Sparano y cols. (2008) <sup>43,a</sup>	ACx4-> P c/21d	76,9	Grupo control		86,5	Grupo control	
	ACx4-> P c/7d	81,5	1,27 (1,03-1,57)	0,006	89,7	1,32 (1,02-1,72)	0,01
	ACx4-> D c/21d	81,2	1,23 (1,00-1,52)	0,02	87,3	1,13 (0,88-1,46)	0,25
	ACx4-> D c/7d	77,6	1,09 (0,89-1,34)	0,29	86,2	1,02 (0,80-1,32)	0,80
Jones y cols. (2009) <sup>42,b</sup>	AC	75	0,74	0,033	82	0,69	0,032
	TC	81	(0,56-0,98)		87	(0,50-0,97)	
Mamounas y cols. (2005) <sup>39,c</sup>	ACx4 -> P	76	0,83	0,006	85	0,39	0,46
	ACx4	72	(0,72-0,95)		85	(0,78-1,12)	
Fisher y cols. (1990) <sup>35,d</sup>	AC	62	N/D	0,5	83	N/D	0,8
	CMF	63			82		

N/D (Datos no disponibles), HR (Hazard ratio), P (Paclitaxel), D (Docetaxel).

<sup>a</sup>Sparano y cols. (2008): SLE y SG a 5 años (IC: 98,3%)

<sup>b</sup>Jones y cols. (2006): SLE y SG a 7 años (IC: 95%)

<sup>c</sup>Mamounas y cols. (2005): SLE y SG a 5 años (IC: 95%)

<sup>d</sup>Fisher y cols. (1990): SLE y SG a 3 años (IC: N/D)

**Tabla 5.** SLE y SG de los principales esquemas de quimioterapia adyuvantes descritos.

De forma global, podemos decir que el esquema adyuvante de elección debe incluir antraciclinas y taxanos, al haber demostrado un incremento significativo en la SLE y la SG en múltiples estudios; que en casos con factores de riesgo que contraindiquen el uso de antraciclinas se podría considerar la utilización del esquema TC; y que, aunque la poliquimioterapia ha demostrado disminuir la mortalidad del cáncer de mama de forma global, sigue siendo preciso determinar en qué pacientes el beneficio es menor, con el fin de disminuir la morbilidad y evitar el sobretratamiento<sup>35,36,37,38,39,40,41,42,43,44</sup>.

### **3.6.2 Quimioterapia neoadyuvante**

La quimioterapia neoadyuvante consiste en la administración de tratamiento antineoplásico antes de la cirugía, con la intención de inducir una respuesta tumoral que reduzca el tamaño del tumor. En caso de tumores operables, esta disminución busca poder realizar una cirugía conservadora, mientras que en tumores inoperables pretende convertirlos en operables. Además, nos proporciona una oportunidad única para obtener información biológica relacionada con la respuesta tumoral a la quimioterapia<sup>45</sup>.

En la actualidad, se considera el tratamiento estándar para los tumores de mama localmente avanzados, y su uso se extiende cada vez más a tumores inicialmente operables, con el fin de disminuir los requisitos quirúrgicos, evaluar la quimiosensibilidad y facilitar la investigación traslacional<sup>46</sup>.

No existe un tratamiento neoadyuvante estándar, considerándose válidos los utilizados en adyuvancia. Las combinaciones de antraciclinas y taxanos (paclitaxel, docetaxel) obtienen las tasas de respuesta patológica completa (RCp) y de cirugía conservadora más altas<sup>47</sup>.

### 3.6.3 Respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante

Los pacientes con una RCp, tras recibir quimioterapia neoadyuvante, tienen un mejor pronóstico que aquellos con enfermedad residual. La RCp es un buen marcador indirecto de eficacia del tratamiento en cuanto a SLE y SG<sup>48</sup>. Algunos estudios sugieren que el impacto de la RCp en la SLE está asociado al tipo molecular, considerándolo un marcador indirecto favorable en tumores Luminal B / HER-2 negativo, HER-2 positivo (no luminal) y triple negativo; pero no en tumores Luminal B / HER-2 positivo o tumores Luminales A<sup>49</sup>. Sin embargo, en otro estudio se concluye que la RCp es un predictor independiente de resultados clínicos favorables en todos los subtipos moleculares, especialmente en tumores triple negativo o Luminal B / HER-2 negativo<sup>50</sup>.

Uno de los sistemas que se utiliza en la actualidad para clasificar la respuesta patológica es el sistema de Miller & Payne (MYP)<sup>51</sup>, que la clasifica en cinco grados, en función de la reducción de la celularidad del tumor tras la administración del tratamiento neoadyuvante; siendo el grado 5 el de mayor respuesta (RCp). En la Tabla 6 se describen los cinco grados del sistema MYP.

GRADO*	DEFINICIÓN:
1:	Sin cambios o con mínimos cambios celulares, pero sin reducción significativa de la celularidad tumoral
2:	Reducción discreta de la celularidad tumoral inferior al 30%
3:	Reducción de la celularidad tumoral estimada entre el 30% y el 90%
4:	Reducción marcada de la celularidad tumoral superior al 90 %, con presencia de células carcinomatosas individuales o agrupadas en pequeños nidos
5:	No se identifican células malignas en los cortes del lecho tumoral. Sólo queda tejido fibroelástico vascularizado frecuentemente con macrófagos y en algunos casos carcinoma ductal <i>in situ</i>

\*Los grados 1-4 se clasifican como respuesta patológica parcial y el grado 5 como RCp.

**Tabla 6.** Sistema de clasificación histológica de MYP<sup>51</sup>.

Además, los componentes intraductales y las metástasis a los ganglios linfáticos se pueden evaluar y registrar por separado utilizando los mismos criterios<sup>52</sup> (Tabla 7).

RESPUESTA GANGLIONAR	DESCRIPCIÓN:
A:	GL negativos
B:	GL positivos sin respuesta terapéutica
C:	GL positivos, pero con evidencias de respuesta terapéutica parcial
D:	GL positivos inicialmente, pero negativizado tras el tratamiento

GL (Ganglio linfático).

**Tabla 7.** Propuesta estatus axilar<sup>53</sup>.

### 3.6.4 Terapia dirigida anti-HER2

Los anticuerpos anti-HER2 se unen al receptor del factor de crecimiento epidérmico HER2, inhibiendo de manera específica la proliferación de las células tumorales que presentan el receptor e induciendo la citotoxicidad celular. En los pacientes con sobreexpresión de HER2 se debe asociar al tratamiento de primera línea el agente anti-HER2 trastuzumab. Este anticuerpo monoclonal ha demostrado tener actividad antitumoral en monoterapia<sup>54</sup>, asociado con hormonoterapia<sup>55,56</sup> y quimioterapia<sup>55,56,57,58</sup>, en el tratamiento del cáncer de mama tanto en estadio precoz, en terapia adyuvante<sup>57, 58</sup> o neoadyuvante<sup>59</sup>, como en enfermedad avanzada<sup>15,52,53,54</sup>.

Posteriormente se han desarrollado otros dos anticuerpos para el tratamiento del cáncer de mama con sobreexpresión HER2:

- **Pertuzumab:** anticuerpo anti-HER2 con un mecanismo de acción complementario al de trastuzumab. Su uso combinado con quimioterapia de primera línea en cáncer de mama metastásico HER2 positivo, y trastuzumab, aumenta las tasas de respuesta, en tiempo hasta la progresión y tendencia positiva en la curva de SG<sup>60</sup>; mientras que al utilizarse como tratamiento neoadyuvante en combinación con trastuzumab y quimioterapia, en cáncer de mama localmente avanzado, inflamatorio o en estadio temprano con alto riesgo de recaída, se asoció con un incremento significativo en la tasa de RCp<sup>61</sup>. La última indicación aprobada ha sido la adyuvante, también en combinación con trastuzumab y quimioterapia, para el tratamiento del cáncer de mama en estadio precoz con alto riesgo de

recaída, al observarse que la adición de pertuzumab disminuía el riesgo de recidiva del cáncer de mama invasivo<sup>62</sup>.

- Trastuzumab emtansina (TDM-1): anticuerpo conjugado entre trastuzumab y un citotóxico inhibidor de microtúbulo, indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama HER2 positivo localmente avanzado irreseccable o metastásico, que han recibido previamente trastuzumab y un taxano por separado o en combinación<sup>63</sup>.

Otro fármaco que utiliza HER2 como diana es lapatinib, un inhibidor de los dominios intracelulares tirosin kinasa de los receptores EGFR (ErbB1) y HER2 (ErbB2), indicado en terapia de combinación en el tratamiento de la enfermedad metastásica, que previamente han recibido trastuzumab. El estudio EMILIA<sup>63</sup> demuestra que TDM-1 es más eficaz y presenta menor toxicidad que la combinación de lapatinib y capecitabina.

### **3.7 Toxicidad de la quimioterapia adyuvante y neoadyuvante**

La quimioterapia no está exenta de toxicidad, siendo importante obtener un balance adecuado entre el beneficio de ésta y su toxicidad. A continuación describimos los efectos secundarios principales de la quimioterapia adyuvante / neoadyuvante:

#### **3.7.1 Mielosupresión**

La mielosupresión es uno de los efectos secundarios más importantes de la quimioterapia y la causa más frecuente que obliga a disminuir la dosis del tratamiento. Consiste en una reducción en la capacidad de la médula ósea para producir células sanguíneas, pudiendo producir:

- **Neutropenia:** Los neutrófilos son el tipo más frecuente de leucocitos y su función es la de defender al cuerpo de las infecciones. La mayoría de los pacientes que reciben quimioterapia combinada experimentan una

reducción leve / moderada en el recuento de leucocitos y neutrófilos a los 10-14 días de cada ciclo administrado<sup>64</sup>. Lo normal es que esta reducción se resuelva antes del siguiente ciclo, aunque en casos graves puede provocar fiebre o infecciones que pongan en riesgo la vida del paciente. Para la mayoría de esquemas utilizados en el tratamiento del cáncer de mama, el riesgo de neutropenia febril es menor al 2%. Sin embargo, puede llegar al 20% si contienen docetaxel<sup>64</sup> (TAC o TC) o si los ciclos se administran cada 2 semanas<sup>65</sup> (quimioterapia con "dosis densa", menos utilizada en Europa). En estos pacientes de mayor riesgo, y en los que experimenten fiebre neutropénica, se utilizan los factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF)<sup>66</sup>.

- **Anemia:** es un efecto secundario frecuente de la quimioterapia y puede afectar al estado funcional del paciente, produciendo fatiga significativa, mareos y dificultad respiratoria. En mujeres con cáncer de mama en tratamiento con intención curativa no se recomienda utilizar factores estimulantes de la eritropoyetina, ya que se asocian con un aumento del riesgo de eventos tromboembólicos y con peores resultados clínicos, incluyendo la supervivencia<sup>67,68</sup>. En caso de anemias sintomáticas se recomiendan transfusiones sanguíneas hasta obtener niveles de hemoglobina  $\geq 10$  mg/dL.
- **Trombopenia:** disminución en el número de plaquetas que puede producir desde petequias y hematomas, hasta hemorragias de diferente gravedad (epistaxis, hemoptisis, hematemesis o melenas). En casos graves puede ser necesario trasfundir plaquetas<sup>69</sup>.

### 3.7.2 Astenia

La astenia moderada / severa es un síntoma frecuente durante la quimioterapia adyuvante / neoadyuvante, que para la mayoría de pacientes se resuelve al finalizar el tratamiento. La astenia puede aparecer por diferentes motivos (anemia, depresión, alteraciones en el sueño, infecciones, etc.) y tiene un componente subjetivo individual muy importante<sup>70,71</sup>. El tratamiento debe evaluar los factores etiológicos y corregirlos si es posible, aunque en muchas

ocasiones no se identifica ninguna causa tratable y el tratamiento será sintomático.

### **3.7.3 Toxicidad gastrointestinal**

Las complicaciones gastrointestinales son habituales en los pacientes de cáncer. Las más destacadas son:

- **Náuseas y vómitos:** La combinación de doxorrubicina y ciclofosfamida se considera altamente emetógena<sup>72</sup>, los esquemas que contienen carboplatino o bien docetaxel asociado a ciclofosfamida, moderadamente emetógenos, y la monoterapia con taxanos poco emetógena. Se requiere tratamiento antiemético en todos los pacientes que reciben quimioterapia adyuvante / neoadyuvante, adaptada al riesgo específico del esquema<sup>73</sup>.
- **Mucositis:** es una alteración de las mucosas del tracto gastrointestinal, y con menos frecuencia genital. En la mucositis oral se produce una inflamación de la mucosa bucal o del paladar blando, que suele comenzar con sensación de ardor, pero a medida que aumenta en gravedad, puede causar ulceración, siendo necesario hospitalizar al paciente. Afortunadamente la mucositis severa es poco frecuente para regímenes de ciclofosfamida y doxorrubicina, sobre todo por el uso de G-CSF para prevenir la neutropenia<sup>74,75</sup>; aunque la incidencia es mayor si el régimen incluye fluorouracilo<sup>76</sup>.
- **Diarrea:** otra complicación frecuente en estos pacientes, asociada con el uso de citostáticos como antraciclinas, ciclofosfamida, paclitaxel, docetaxel, 5-fluorouracilo o capecitabina, entre otros<sup>77</sup>.

### **3.7.4 Toxicidad dermatológica**

Las reacciones adversas dermatológicas con frecuencia ocurren alrededor del área de administración del antineoplásico, reacciones como flebitis, urticaria, eritema, dolor, e incluso necrosis por extravasación de

antineoplásicos vesicantes. La toxicidad dermatológica también puede ocurrir de manera sistémica, destacando:

- **Alopecia:** La mayoría de antineoplásicos utilizados en el tratamiento adyuvante / neoadyuvante del cáncer de mama, como doxorubicina, ciclofosfamida, docetaxel o paclitaxel, producen alopecia con una frecuencia elevada.
- **Efectos secundarios cutáneos:** la mayoría de los pacientes con cáncer en tratamiento con quimioterapia adyuvante / neoadyuvante no tienen toxicidad dermatológica importante, aunque se han observado cambios pigmentarios causados por antraciclinas y taxanos. Además, durante el tratamiento con estos fármacos se han producido alteraciones en las uñas, como alteración del grosor, cambios de color, fragilidad, aparición de estrías, e incluso la caída de la uña<sup>78</sup>.

### 3.7.5 Otras toxicidades

- **Aumento de peso:** Entre el 50 y el 96 % de las mujeres experimentan un aumento de peso durante el tratamiento, especialmente pronunciado en las mujeres premenopáusicas, y en aquellas que reciben quimioterapia adyuvante, sobre todo con los esquemas de mayor duración. Este aumento puede deberse a desequilibrios energéticos provocados por la quimioterapia relacionados con una mala tolerancia del tratamiento (disminución de la actividad física, edemas, etc.), con la disminución de la masa muscular y con alteraciones hormonales. Todo ello produce una modificación en la composición corporal, con aumento de la masa grasa y disminución de la muscular. Este aumento del tejido adiposo (sobre todo en la zona abdominal) puede producir alteraciones metabólicas como la resistencia a la insulina a través de adipocinas, unas citocinas producidas por este tejido con propiedad de crecimiento y que pueden aumentar el riesgo de recaída de pacientes con cáncer de mama<sup>79</sup>. Las mujeres con obesidad tienen peores resultados en el tratamiento del cáncer de mama, siendo importante controlar este aumento<sup>80</sup>.

### 3.7.6 Reacciones adversas específicas de los taxanos

El paclitaxel y el docetaxel son los fármacos más representativos de este grupo de antineoplásicos. Ambos fármacos se asocian con una serie de reacciones características:

- **Neurotoxicidad:** los taxanos se asocian con una neuropatía sensitiva-motora dosis dependiente de predominio sensitivo, también correlacionada con el esquema de administración y la dosis acumulada<sup>76,81</sup>. La neuropatía de grado de 2 a 4 aparece en el 25-30% de los pacientes tratados con paclitaxel, alcanzando el grado 3/4 en el 5-10%; mientras que aparece en el 15-20 % de los tratados con docetaxel, siendo grado 3/4 en aproximadamente el 5% de los casos<sup>43</sup>. Su detección precoz, retrasando la administración del tratamiento o reduciendo la dosis, ayuda a aliviar los síntomas y evitar el empeoramiento. Los síntomas generalmente mejoran de manera progresiva (de semanas a meses) al interrumpir el tratamiento, aunque en casos graves, la recuperación puede ser incompleta<sup>82</sup>.
- **Toxicidad pulmonar:** paclitaxel y docetaxel se asocian con neumonitis en menos del 5% de los pacientes. Suele manifestarse de manera inespecífica, mediante disnea, tos, malestar y/o fiebre de bajo grado. La mayoría de los casos son autolimitados y se resuelven interrumpiendo el tratamiento con el taxano, aunque en casos más graves estarían indicados los glucocorticoides.
- **Hepatotoxicidad:** puede observarse hasta en un tercio de los pacientes tratados con taxanos, siendo más frecuente con paclitaxel. La mayoría de los casos son leves, siendo suficiente con un ajuste posológico; aunque en casos más graves se debe interrumpir el tratamiento<sup>83</sup>.
- **Artralgias y mialgias:** El uso de quimioterapias basadas en taxanos se asocia con mayor incidencia de artralgias y mialgias, siendo superior para paclitaxel que para docetaxel y nab-paclitaxel<sup>84</sup>. Además, en el caso de paclitaxel están relacionadas con la dosis, siendo menos frecuentes al utilizar regímenes semanales en comparación con los

trisemanales<sup>85</sup>. Generalmente aparecen entre las 72 y 96 horas del tratamiento.

### **3.7.7 Reacciones adversas específicas de las antraciclinas**

Las antraciclinas se asocian con toxicidad gastrointestinal, mucositis, síndrome mano-pie, neutropenia, anemia y alopecia completa, pero sobre todo con cardiotoxicidad.

La toxicidad sobre el corazón se presenta con dos perfiles:

- a) Aguda idiosincrática (esto es, producida incluso por una sola dosis), por lo común en forma de cambios en el electrocardiograma (ECG) y arritmias de escasa significación clínica, aunque esporádicamente puede aparecer un síndrome de pericarditis miocarditis aguda con insuficiencia cardíaca reversible.
- b) Crónica, en forma de miocarditis necrotizante, en relación con dosis acumuladas y que se manifiesta como insuficiencia cardíaca congestiva de reversibilidad incierta a pesar de tratamiento médico intensivo.

El riesgo de esta toxicidad crónica aumenta exponencialmente para dosis acumuladas superiores a 550 mg/m<sup>2</sup> para doxorubicina y de 900 mg/m<sup>2</sup> para epirubicina (independientemente de cuándo se administraron los ciclos subyacentes), o incluso con dosis inferiores si concurren otras circunstancias, como aplicación de radioterapia torácica, edades extremas (niñez y ancianidad) o cardiopatía hipertensiva<sup>86</sup>.

### **3.7.8 Reacciones adversas específicas de los anticuerpos anti-HER2**

Los anticuerpos monoclonales son bien tolerados por la mayoría de pacientes y presentan menor toxicidad que la quimioterapia convencional, aunque tienen un mayor riesgo de reacciones de hipersensibilidad<sup>87</sup>.

Al igual que las antraciclinas, una de las principales complicaciones de trastuzumab es la cardiotoxicidad. Esta toxicidad se presenta con mayor frecuencia como un descenso asintomático de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo pero también puede hacerlo como insuficiencia cardíaca congestiva<sup>88</sup>. En la mayoría de los casos, es reversible al suspender el tratamiento y tras la recuperación es frecuente que los pacientes vuelvan a tolerar el fármaco. Además, a diferencia de las antraciclinas, no se observa una destrucción significativa de miocitos en muestras de biopsias cardíacas tras la exposición al fármaco<sup>89</sup>. La incidencia de cardiotoxicidad es muy variable y depende de factores como la quimioterapia previa, la enfermedad cardíaca preexistente y/o la edad, con una incidencia del 3-7% en pacientes tratados en monoterapia, alrededor del 13% cuando el fármaco se administra de manera concomitante con paclitaxel y de hasta un 27% si se administra junto con antraciclinas<sup>90</sup>. La utilización del doble bloqueo con trastuzumab y pertuzumab como tratamiento de 1ª línea en pacientes con cáncer de mama HER2+ metastático no aumenta la incidencia de cardiotoxicidad, aunque sí aumenta las reacciones de hipersensibilidad<sup>60</sup>. El riesgo de cardiotoxicidad parece ser menor con lapatinib<sup>91</sup>, TDM-1<sup>63</sup> y pertuzumab<sup>92</sup>. No obstante, la experiencia con estos tres agentes es limitada y existe un riesgo potencial de cardiotoxicidad para todos los agentes.

### **3.7.9 Toxicidad de los principales esquemas de quimioterapia**

En la actualidad, el tratamiento adyuvante de elección en el cáncer de mama debe contener antraciclinas y taxanos, y en caso de contraindicación de las antraciclinas, se podría considerar la utilización del esquema TC (apartado 3.6.1), mientras que para el tratamiento neoadyuvante se consideran válidos los esquemas de tratamiento adyuvante (apartado 3.6.2). A continuación describimos la toxicidad reportada en los estudios de los principales esquemas utilizados en la actualidad:

- Jones y cols. (2009)<sup>42</sup>: En el estudio se describe la toxicidad de los esquemas de quimioterapia AC y TC (Tabla 8). Durante el estudio no se

usó profilaxis con G-CSF, y hubo tres muertes tardías sin recaída, probablemente relacionadas con el tratamiento, todas en el grupo que recibió AC.

Toxicidad	Pacientes <65 años (%)		Pacientes ≥65 años (%)	
	TC (n = 428)	AC (n = 428)	TC (n = 78)	AC (n = 82)
Anemia	<1	1	<1	5
Neutropenia	60	54	52	59
Trombocitopenia	<1	1	0	<1
Neutropenia febril	4	2	8	4
Astenia	3	4	6	9
Edema	1	<1	0	<1
Fiebre	4	3	6	4
Infecciones	7	10	6	2
Mialgia	2	1	0	<1
Artralgia	1	1	<1	<1
Estomatitis	1	2	0	<1
Diarrea	2	1	5	1
Náuseas	2	7	3	5
Vómitos	1	6	0	0
Flebitis	<1	<1	<1	0

**Tabla 8.** Toxicidad grado 3-4 de los esquemas TC y AC divididas por grupos de edad<sup>42</sup>.

- Sparano y cols. (2005)<sup>43</sup>: El estudio describe la toxicidad de paclitaxel y docetaxel en pacientes que previamente han recibido cuatro ciclos de AC. Durante el tratamiento con AC, el 40% de los pacientes presentó toxicidad de grado 2, el 13% de grado 3 y el 39% de grado 4, con porcentajes similares para los cuatro grupos de tratamiento. En la Tabla 9 se describe la toxicidad presentada por los pacientes en función de la pauta de taxano recibida.

Toxicidad	Paclitaxel		Docetaxel	
	Trisemanal	Semanal	Trisemanal	Semanal
Neutropenia*	4	2	46	3
Neutropenia febril*	<1	1	16	1
Infecciones	3	3	13	4
Estomatitis	<1	0	5	2
Fatiga	2	3	9	11
Mialgia	7	2	6	1
Artralgia	6	2	6	1
Lagrimeo	<1	0	<1	5
Neuropatía grado 3 o 4	5	8	4	6
Neuropatía grado 2, 3 o 4	20	27	16	16

La tabla recoge las toxicidad grado 3 o 4 y las neuropatías grado 2, 3 o 4 más frecuentes ( $\geq 5\%$  de todos los pacientes tratados) producidas por los taxanos.

\*Información basada sólo en la neutropenia grado 4.

**Tabla 9.** Toxicidad de paclitaxel o docetaxel administrados tras doxorubicina y ciclofosfamida<sup>43</sup>.

- Romond y cols. (2005)<sup>93</sup>: comparan la toxicidad del esquema AC seguido de paclitaxel con y sin trastuzumab. No se observaron grandes diferencias de toxicidad entre los grupos que recibieron anticuerpo y los que no, excepto una mayor incidencia de disfunción ventricular en el grupo que recibió trastuzumab.

### **3.8 Interacciones farmacológicas**

La interacción farmacológica (IF) debe entenderse como una modificación, cuantificable y no terapéutica, en la magnitud y/o duración del efecto, asociada a la administración previa o simultánea de medicamentos (interacciones entre medicamentos) o alimentos (interacciones entre medicamento y alimento), así como a condiciones fisiológicas o patológicas propias del paciente (interacciones entre medicamento y enfermedad). En ocasiones, estas interacciones podrían llevar a una modificación deseable o buscada del efecto terapéutico. Sin embargo, desde el punto de vista del riesgo, el esfuerzo debe centrarse en la identificación, prevención y resolución de las interacciones con una alta probabilidad de causar efectos negativos en la respuesta terapéutica o

en la salud del paciente, evidenciados como problemas relacionados con medicamentos de ineffectividad o de inseguridad<sup>94</sup>. En adelante, al hablar de IF haremos referencia a las interacciones fármaco-fármaco.

En la práctica clínica de los pacientes oncológicos es común la administración de múltiples fármacos para conseguir la máxima eficacia terapéutica, algo que también aumenta el riesgo de aparición de efectos adversos, en ocasiones debido a IF, riesgo sustancialmente mayor cuando más medicamentos se prescriben<sup>95</sup>. Además los pacientes con cáncer son especialmente susceptibles a presentar IF, ya que además de tratamiento antineoplásico y de soporte, reciben fármacos para tratar las comorbilidades y los síndromes relacionados con el tumor, tales como el dolor y la depresión<sup>96</sup>.

### **3.8.1 Clasificación de las interacciones farmacológicas**

En función de su mecanismo de acción, podemos clasificarlas en tres grupos: farmacéuticas, farmacodinámicas y farmacocinéticas<sup>97,98</sup>. En algunas ocasiones una misma IF puede producirse simultáneamente por mecanismos farmacodinámicos y farmacocinéticos.

#### **3.8.1.1 Interacciones farmacéuticas**

Las interacciones farmacéuticas son el resultado de una incompatibilidad física y/o química entre dos o más compuestos. La incompatibilidad física causaría cambios en la turbidez, en la coloración o provocaría la precipitación al mezclar los componentes; mientras que la incompatibilidad química puede originar una pérdida de actividad por degradación o inactivación. Algunos ejemplos serían: 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<sup>99</sup>; la precipitación de taxanos, epipodofilotoxinas y 5-fluorouracilo en algunos fluidos para infusión<sup>97</sup>; o la rápida degradación de mitomicina en una solución de glucosa al 5%<sup>100</sup>.

En ocasiones estas interacciones no se detectan en el desarrollo clínico inicial. Este fue el caso de la interleukina-2, que durante los ensayos se administró como una inyección rápida sin observarse inestabilidad química ni pérdida de fármaco; pero tras éstos, se administró lentamente en infusiones prolongadas, desapareciendo tanto los efectos adversos, como la respuesta terapéutica. Tras estudios posteriores se comprobó que era necesario diluir el fármaco en dextrosa al 5%, adicionando albúmina para evitar su adsorción al sistema de infusión<sup>101</sup>.

Otras veces es el vehículo empleado el que modifica las propiedades farmacocinéticas y/o farmacodinámicas del antineoplásico. La doxorubicina encapsulada en liposomas presenta una menor cardiotoxicidad que la preparación convencional, con un área bajo la curva (AUC) total plasmática 300 veces superior<sup>102</sup>. Sin embargo, en el caso del cisplatino, estos liposomas impiden que el fármaco alcance eficazmente el lugar de acción imposibilitando que se establezcan los aductos ADN-platino, disminuyen el aclaramiento de cisplatino unas 100 veces y reducen el número de aductos ADN-platino en las células tumorales entre 10 y 100 veces, en comparación con cisplatino en forma no liposomal<sup>103</sup>. 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<sup>®</sup> o aceite de castor polioxetilado, considerado responsable de las reacciones de hipersensibilidad relacionadas con la administración de la preparación. Además la cantidad de excipiente presente condiciona el porcentaje de paclitaxel libre. Este vehículo es un inhibidor de la glicoproteína-P (gp-P)<sup>104</sup>. Esto pone de manifiesto que los vehículos empleados en las preparaciones farmacéuticas no siempre son inertes y que, dependiendo de la cantidad en la que estén presentes, pueden alterar la farmacocinética y/o farmacodinamia del fármaco.

### **3.8.1.2 Interacciones farmacodinámicas**

Las interacciones farmacodinámicas son aquellas debidas a la influencia que tiene un fármaco sobre el efecto de otro a nivel de los receptores

farmacológicos, donde puede producir fenómenos de sinergia, potenciación, agonismo parcial, antagonismo, hipersensibilización o desensibilización de receptores; en los procesos moleculares subsiguientes a la activación de receptores, o en sistemas fisiológicos distintos que se contrarrestan o se contraponen entre sí<sup>105</sup>.

Son IF relativamente previsibles, ya que se relacionan con los principales efectos terapéuticos y adversos de los medicamentos. Además suelen ser comunes para componentes de un mismo grupo terapéutico, con una estructura química parecida, o con un perfil terapéutico o de toxicidad similar.

#### **3.8.1.2.1 Interacciones farmacodinámicas agonistas**

Las asociaciones terapéuticas se basan fundamentalmente en la sinergia y potenciación de efectos terapéuticos pero, en numerosas ocasiones, potencian la toxicidad y son peligrosas para el paciente. Como ejemplo de efecto beneficioso con interés terapéutico tendríamos la asociación de fármacos antihipertensivos, que mediante un efecto aditivo de dos o más fármacos, permiten el tratamiento de la hipertensión<sup>106</sup>; como caso opuesto, tendríamos la combinación de furosemida y digoxina, ya que la hipokalemia producida por la furosemida aumenta los efectos de la digoxina, aumentando el riesgo de intoxicación digitalica<sup>107</sup>.

Por su gravedad y porque además ocurren con medicamentos que se utilizan con frecuencia, es importante destacar el efecto aditivo de los efectos adversos. Hablaremos de tres casos, el síndrome neuroléptico maligno, el síndrome serotoninérgico y el síndrome de QT largo.

El síndrome neuroléptico maligno es una reacción idiosincrática poco frecuente, potencialmente mortal, caracterizada por cuatro síntomas principales: presencia de rigidez muscular, hipertermia, alteraciones de la conciencia y disfunción autonómica<sup>108</sup>. Aparece cuando se utilizan dosis elevadas de neurolépticos potentes o cuando se combinan varios antipsicóticos entre sí o con inhibidores de su metabolismo enzimático. La falta de estudios

controlados ha impedido realizar recomendaciones específicas para el tratamiento de este síndrome; actualmente el tratamiento se basa en terapia de soporte y los fármacos más utilizados son dantroleno, bromocriptina y amantadina<sup>109,110</sup>. La Tabla 10 recoge los principales fármacos que producen este síndrome.

Agentes neurolépticos			Antieméticos
Amisulprida	Haloperidol	Risperidona	Domperidona
Aripiprazol	Olanzapina	Tioridazina	Droperidol
Clorpromazina	Paliperidona	Ziprasidone	Metoclopramida
Clozapina	Perfenazine	Zotepina	Proclorperazina
Flufenazina	Quetiapina		Prometazina

**Tabla 10.** Fármacos que pueden causar síndrome neuroléptico maligno<sup>111</sup>.

El síndrome serotoninérgico es una reacción farmacológica potencialmente mortal, producida por una mayor actividad serotoninérgica en el sistema nervioso central (SNC), como consecuencia de la sobredosificación de fármacos que aumentan el tono serotoninérgico o por la interacción de éstos con fármacos con acciones parecidas o que incrementan sus concentraciones plasmáticas<sup>112</sup>. Este síndrome acompaña un espectro de enfermedades donde la intensidad de los hallazgos clínicos refleja el grado de actividad serotoninérgica. Los cambios en el estatus mental incluyen ansiedad, delirio agitado, inquietud y desorientación; los pacientes se sobresaltan con facilidad. Las manifestaciones autonómicas incluyen diaforesis, taquicardia, hipertermia, hipertensión, vómitos y diarrea. La hiperactividad neuromuscular puede manifestarse como temblor, rigidez muscular, mioclonías, hiperreflexia y signo de Babinski bilateral. La hiperreflexia y clonus son particularmente comunes; esos hallazgos, así como la rigidez, son más pronunciados en los miembros inferiores<sup>113</sup>. La Tabla 11 recoge ejemplos de fármacos que pueden precipitar este síndrome.

Mecanismo de acción:	Fármacos implicados:
Aumentan la síntesis de serotonina	Triptófano
Aumentan la liberación de serotonina	Anfetaminas, cocaína, MDMA (éxtasis), anfetaminas, levodopa-carbidopa (indirectamente producen la liberación de serotonina)
Disminuyen la recaptación de serotonina en la neurona presináptica	Cocaína, MDMA, meperidina, tramadol, pentazocina, inhibidores de la recaptación selectiva de serotonina (citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, y sertralina), inhibidores de la recaptación de norepinefrina (desvenlafaxina, duloxetina, milnacipran y venlafaxina), inhibidores de la recaptación de dopamina-norepinefrina (bupropion), moduladores de la serotonina (nefazodona, trazodona, vilazodona), antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, amoxapina, clomipramina, desipramina, doxepina, imipramina, maprotilina, nortriptilina, protriptilina, trimipramina), <i>Hypericum perforatum</i> (hipérico o hierba de San Juan), antagonistas de los receptores de 5-HT <sub>3</sub> (ondasentrón, granisetrón), metoclopramida, valproato, carbamacepina, sibutramina, dextrometorfano, ciclobenzaprina
Inhiben el metabolismo de la serotonina	Inhibidores de la monoaminoxidasa (fenelzina, tranilcipromina, isocarboxazida, moclobemida, selegilina, rasagilina, linezolid, azul de metileno, procarbazina)
Agonistas directos de la serotonina	Buspirona, triptanes (sumatriptan, rizatriptan, otros), derivados del ergot (ergotamina, metilergonovina), fentanilo, ácido lisérgico (LSD)
Aumento de la sensibilidad postsináptica del receptor	Litio

**Tabla 11.** Fármacos que pueden causar Síndrome Serotoninérgico<sup>112</sup>.

El síndrome de QT largo es una canalopatía arritmogénica caracterizada por una grave alteración en la repolarización ventricular, traducida electrocardiográficamente en una prolongación del intervalo QT. Predispone a muerte súbita por arritmias ventriculares malignas del tipo de *torsade de pointes*<sup>114</sup>. Puede estar causada por un gran número de fármacos, especialmente los antiarrítmicos de los grupos IA y III<sup>115,116</sup>. La Tabla 12 recoge algunos ejemplos.

Grupo	Fármacos	Grupo	Fármacos
<b>Antiarrítmicos</b>	Quinidina, procainamida, disopiramida, flecainida, propafenona, amiodarona, dronedarona, vernakalant, sotalol, dofetilida, ibutilida	<b>Antineoplásicos</b>	Bendamustina, capecitabina, ceritinib, crizotinib, dasatinib, eribulina, fluorouracilo, nilotinib, lapatinib, lenvatinib, osimertinib, oxaliplatino, panobinostat, pazopanib, ribociclib, romidepsina, sorafenib, sunitinib, tegafur, toremifeno, vandetanib, vemurafenib, vorinostat
<b>Antianginosos</b>	Ranolazina, ivabradina		
<b>Anticolinérgicos</b>	Solifenacina, tolterodina		
<b>Antipalúdicos</b>	Arteméter, cloroquina, halofantrina, lumefantrina, quinidina	<b>Broncodilatadores (beta2-agonistas)</b>	Arformoterol, albuterol, formoterol, levalbuterol, indacaterol, olodaterol, salmeterol, terbutalina, vilanterol
<b>Antifúngicos azoles</b>	Fluconazol, itraconazol, ketoconazol (sistémico), posaconazol, voriconazol	<b>Antieméticos</b>	Ondansetrón, granisetron, dolasetron, droperidol, hidroxicina, tropisetron.
<b>Antituberculoso</b>	Bedaquilina	<b>Anestésico / sedante</b>	Hidrato de cloral, propofol
<b>Fluoroquinolonas (sistémicas)</b>	Ciprofloxacina, levofloxacina, moxifloxacina.	<b>Fármacos neurológicos</b>	Apomorfina, donepezilo, fingolimod
<b>Antirretrovirales</b>	Efavirenz, lopinavir, saquinavir	<b>Antipsicóticos</b>	Clorpromazina, haloperidol, levosulpirida, paliperidona, sulpirida
<b>Macrólidos</b>	Azitromicina, eritromicina, claritromicina, roxitromicina, telitromicina	<b>Antidepresivos tricíclicos</b>	Amitriptilina, clomipramina, desipramina, doxepina, imipramina, nortriptilina, trimipramina
<b>Nitroimidazoles</b>	Metronidazol	<b>Antidepresivos tetracíclicos</b>	Trazodona
<b>Opioides</b>	Buprenorfina, hidrocodona, loperamida (sobredosis), metadona	<b>ISRS*</b>	Citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina
<b>Antihistamínicos</b>	Astemizol, bilastina, hidroxicina, terfenadina	<b>IRSN**</b>	Venlafaxina
<b>Procinéticos</b>	Cisaprida, domperidona, metoclopramida	<b>NaSSA***</b>	Mirtazapina

\* Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

\*\* Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

\*\*\* Antidepresivo noradrenérgico y serotoninérgico específico

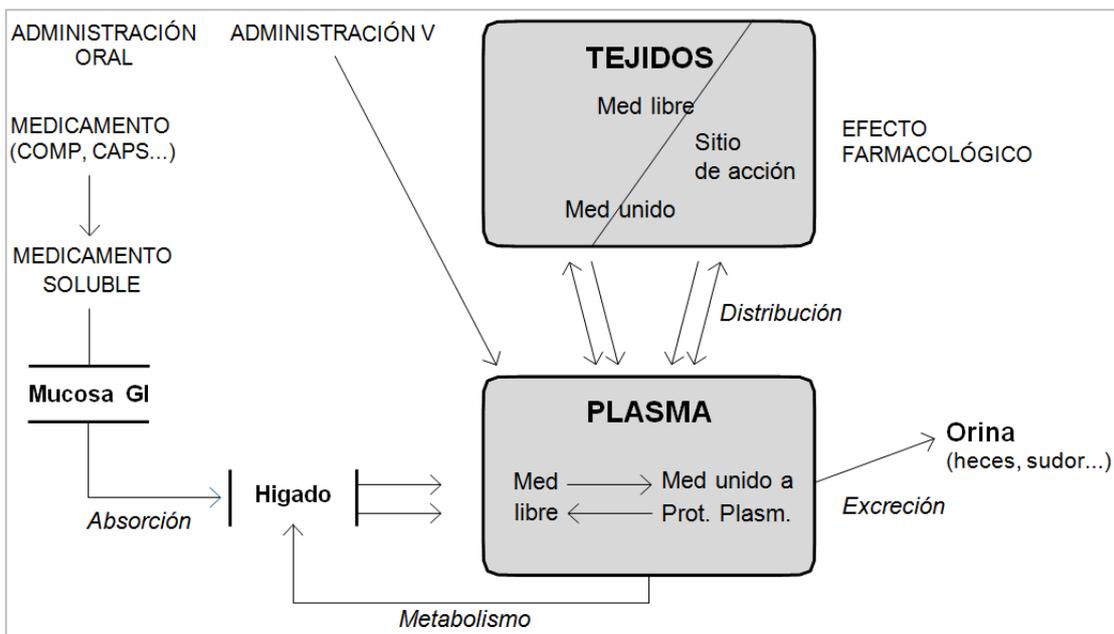
**Tabla 12.** Fármacos que pueden prolongar el segmento QT<sup>115,116</sup>.

### 3.8.1.2 Interacciones farmacodinámicas antagonistas

Las interacciones farmacodinámicas antagonistas se producen cuando uno de los fármacos disminuye o inhibe la acción del otro. Este tipo de interacciones pueden producir efectos deseados, como en el caso de antídotos como el flumazenilo<sup>117</sup>, que puede revertir los efectos depresores centrales de las benzodiazepinas (BZP); o la naloxona, que antagoniza la depresión respiratoria inducida por una sobredosis de opiáceos<sup>118</sup>. En el caso opuesto se encontrarían los glucocorticoides, que en combinación con antidiabéticos, disminuyen su efecto hipoglucemiante<sup>119</sup>.

### 3.8.1.3 Interacciones farmacocinéticas

Las interacciones farmacocinéticas se deben a modificaciones producidas por un fármaco sobre los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción de otro fármaco cuyo efecto se ve modificado (Figura 2).



**Figura 2.** Esquema de los procesos farmacocinéticos.

En los pacientes oncológicos, las alteraciones farmacocinéticas pueden deberse a factores como alteraciones en la absorción causadas por una mucositis, niveles disminuidos de proteínas plasmáticas, edema generalizado, interacciones a nivel del citocromo P450 o disfunción hepática y renal<sup>96</sup>, entre otros.

### **3.8.1.3.1 Absorción**

La absorción es el proceso mediante el cual un fármaco pasa del sitio de administración al compartimento plasmático, atravesando una serie de membranas; para ello, debe producirse un paso previo conocido como liberación (de su forma farmacéutica), hasta obtener un principio activo soluble que pueda ser absorbido. En el caso de la vía oral, una vez disuelta la forma farmacéutica (comprimido, cápsula, granulado, solución, etc.), el principio activo es absorbido a través de la barrera gastrointestinal. Las formas administradas por vía endovenosa, no sufren este proceso.

Las interacciones farmacocinéticas relacionadas con la absorción modifican la biodisponibilidad del fármaco, tanto en magnitud como en velocidad. Éstas se deben a cambios del pH en el lugar de absorción, a la formación de quelatos o compuestos no absorbibles, a la toxicidad gastrointestinal y a la alteración de la absorción. En general, este tipo de interacciones se evitan separando la administración de ambos fármacos o del fármaco y el alimento el tiempo suficiente<sup>120,121</sup>.

#### **3.8.1.3.1.1 Cambios del pH gastrointestinal**

La absorción de fármacos administrados por vía oral depende del valor de pH que exista en el lugar de absorción, de parámetros propios del fármaco como son su solubilidad, su grado de ionización y su tamaño, y de su formulación y forma farmacéutica. Una alteración del pH gastrointestinal puede comprometer la absorción del fármaco, mediante la modificación de su

estabilidad, de su coeficiente de solubilidad, de la liberación del principio activo a partir de su forma farmacéutica y de la fracción de fármaco no ionizada.

La absorción de un fármaco que necesite un medio ácido se verá empeorada cuando se administre con fármacos que aumentan el pH gástrico. Un ejemplo claro sería el de los antifúngicos ketoconazol e itraconazol, bases muy poco solubles, que necesitan transformarse mediante los ácidos gástricos en hidroclouros solubles. Por eso los fármacos que disminuyen las secreciones gástricas, como antiácidos, antagonistas H<sub>2</sub> o inhibidores de la bomba de protones (IBP), disminuirán la absorción de estos fármacos<sup>122,123,124</sup>. Del mismo modo, cualquier sustancia que disminuya el pH gástrico, aumentará su absorción.

#### **3.8.1.3.1.2 Adsorción, formación de quelatos o complejos no absorbibles, resinas de intercambio iónico**

La adsorción consiste en una interacción de tipo físico-químico en la que una sustancia exógena (adsorbente), administrada simultáneamente con un fármaco (adsorbato), es capaz de adsorberlo (retenerlo sobre su superficie), produciendo una disminución de la cantidad absorbida de este fármaco. Un ejemplo claro sería el carbón activo, un potente adsorbente que se emplea como antídoto en caso de sobredosificación de fármacos como carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, dapsona, quinina o teofilina<sup>125</sup>.

La formación de quelatos o complejos no absorbibles se produce cuando una sustancia exógena o endógena se une al principio activo, originando complejos formados por un átomo o catión metálico rodeado de un conjunto de moléculas o iones denominadas ligandos. Estos complejos pueden ser más solubles, por lo que aumentarían la biodisponibilidad en magnitud del fármaco, o menos solubles, disminuyendo la cantidad de fármaco absorbida. Las quinolonas<sup>126</sup> y tetraciclinas<sup>127</sup> forman complejos con cationes divalentes y trivalentes (calcio, magnesio, hierro, aluminio, etc.) que reducen su absorción; cationes que se encuentran en alimentos y fármacos (productos lácteos,

antiácidos, etc.). Para reducir este efecto bastaría con separar su administración entre 2 y 4 horas.

Otro caso a tener en cuenta serían las resinas de intercambio iónico, como la colestiramina, que pueden interferir en la absorción de multitud de fármacos (warfarina<sup>128</sup>, digoxina<sup>129</sup>, fenilbutazona<sup>130</sup>, etc.) administrados por vía oral, o que presentan circulación enterohepática, pudiendo disminuir su actividad terapéutica.

#### **3.8.1.3.1.3 Cambios en la motilidad gastrointestinal**

Los cambios en la motilidad gastrointestinal pueden modificar la absorción de los fármacos administrados por vía oral, al alterar el tránsito gastrointestinal y el tiempo de absorción. Estos cambios pueden producirse por la situación clínica del paciente, por desórdenes intestinales mecánicos o por estreñimiento crónico; también existen fármacos que alteran la motilidad. Estas alteraciones pueden ser parte de su efecto terapéutico, como en el caso de los laxantes, fármacos estimulantes de la motilidad gastrointestinal y los antidiarreicos; o de sus efectos adversos, como en el caso de los opiáceos y sus análogos<sup>131</sup>, que inhiben el peristaltismo intestinal y producen estreñimiento, pudiendo retrasar la velocidad de absorción de los agentes terapéuticos que se administren conjuntamente por vía oral.

Los fármacos anticolinérgicos también enlentecen la motilidad gastrointestinal, algo que podemos observar en los antidepresivos tricíclicos con efecto anticolinérgico, y en algunos antihistamínicos, teniendo especial repercusión cuando se administran con fármacos de estrecho intervalo terapéutico, que pueden ver alterada su biodisponibilidad<sup>132</sup>.

#### **3.8.1.3.1.4 Toxicidad gastrointestinal causada por fármacos**

La integridad de la mucosa intestinal es indispensable para una correcta absorción de los fármacos, y su alteración puede traducirse en una disminución

de dicha absorción; algo que ocurre cuando administramos antineoplásicos como cisplatino, metotrexato o vincristina, que alteran esta mucosa, produciendo una disminución en la absorción de principios activos como el ácido valproico, la carbamazepina<sup>133</sup> o la digoxina<sup>134</sup>; ésta última puede llegar a reducir su biodisponibilidad hasta en un 50%, siendo fundamental la monitorización terapéutica para ajustar la dosis y conseguir el efecto terapéutico deseado.

#### **3.8.1.3.1.5 Proteínas transportadoras en las membranas celulares: glicoproteína-P**

La gp-P es una bomba de transporte transmembrana, dependiente de ATP, con la capacidad para expulsar fármacos y metabolitos endógenos fuera de la célula, modificando así su distribución en el organismo. Se expresa en diversos tejidos que actúan como barrera, como la mucosa intestinal, canalículos biliares, membrana luminal del túbulo renal proximal, glándulas suprarrenales, endometrio y células endoteliales de la barrera hematoencefálica y hematotesticular. La gp-P también se expresa en un gran número de tumores, disminuyendo la acumulación intracelular del antineoplásico y desarrollando una resistencia tumoral a la quimioterapia<sup>135</sup>.

A nivel intestinal, la gp-P actúa sobre diversos fármacos, como antirretrovirales, digoxina, citostáticos, glucocorticoides, ciclosporina, etc.; bombeándolos de nuevo al lumen y disminuyendo su absorción. Existen fármacos que inducen a la gp-P, como la rifampicina, lo que disminuiría la biodisponibilidad de los medicamentos comentados anteriormente; y fármacos que la inhiben, como el verapamilo, que aumentarían su biodisponibilidad<sup>136</sup>.

Además, una gran parte de los fármacos transportados por la gp-P también son metabolizados por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4), lo que sugiere que funcionan de manera conjunta, constituyendo un sistema responsable del fenómeno de primer paso a nivel intestinal para estos fármacos<sup>137,138</sup>.

### 3.8.1.3.2 Distribución

Una vez que el fármaco alcanza la circulación sistémica, se va a distribuir rápidamente por el organismo, de forma libre o unido a diferentes tipos de proteínas plasmáticas, principalmente  $\alpha$ -1-glicoproteína ácida y albúmina. Ésta última es la principal proteína transportadora en el organismo y dispone de dos sitios de unión, uno para fármacos de carácter ácido y otro para los de carácter básico. La unión a proteínas plasmáticas (UPP) depende de la afinidad específica de cada fármaco y su valor es estable para cada uno de ellos.

La fracción libre de fármaco es capaz de abandonar el espacio vascular durante el proceso de distribución, y alcanzar los distintos órganos y tejidos donde se fijará, con mayor o menor intensidad, a proteínas u otros componentes tisulares y ejercerá su efecto terapéutico, mientras que la fracción UPP será farmacológicamente inactiva.

La UPP por lo general es un proceso reversible, producido por la formación de puentes de hidrógeno o por fuerzas débiles del tipo de Van der Waals, que actúa a modo de depósito, liberando el fármaco lentamente y estableciendo un equilibrio entre moléculas libres y unidas. Al ser una unión poco específica, sustancias endógenas y/o fármacos con propiedades fisicoquímicas semejantes pueden competir entre sí. En algunas ocasiones, la UPP se produce por la formación de enlaces covalentes, siendo un proceso irreversible, como sucede con ciertas sustancias químicas con efecto cancerígeno o con la administración de dosis elevadas de paracetamol que producen hepatotoxicidad<sup>139,140</sup>.

Cuando un fármaco es desplazado de su sitio de UPP, aumenta la cantidad que se distribuye por el organismo de su forma libre, lo que podría aumentar sus efectos, pero también su metabolización y eliminación. Aunque sólo ha demostrado tener consecuencias clínicas en fármacos que presentan una UPP superior al 90%, un volumen de distribución pequeño ( $V_d < 1$  l/kg) y un elevado metabolismo hepático<sup>141</sup>. Por esto, hay que tener precaución cuando se administran conjuntamente fármacos con alto grado de UPP y el de menor afinidad tiene un intervalo terapéutico estrecho, ya que esta interacción aumentaría la fracción libre de este fármaco y su riesgo de causar toxicidad. Un

ejemplo de desplazamiento sería el que sufre la warfarina (UPP >99% y Vd < 0,14 l/kg) por distintos fármacos [ácido etacrínico, ácido nalidíxico, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), benziodarona, bicalutamida, carnitina, gemfibrozilo, hidrato de cloral, miconazol y ácido valproico], algo que potencia su actividad anticoagulante y aumenta el riesgo de sangrado<sup>142,143</sup>.

### **3.8.1.3.3 Metabolismo**

El metabolismo y la excreción son los responsables de la eliminación del medicamento del organismo. El metabolismo produce cambios en la estructura molecular del medicamento, originando metabolitos, generalmente menos activos o inactivos y más hidrosolubles, para facilitar su eliminación del organismo. Aunque los fármacos suelen inactivarse con el metabolismo, algunos metabolitos presentan actividad farmacológica, a veces incluso mayor que la de su precursor; algo que sucede al utilizar un profármaco, una sustancia inactiva o débilmente activa, que tras ser metabolizada da lugar a un metabolito activo, que normalmente se utilizan para superar barreras biológicas entre el lugar de administración y el de acción. Un ejemplo claro es el valganciclovir, un profármaco de ganciclovir que mejora su biodisponibilidad oral (6-9% con ganciclovir frente a 60% con valganciclovir), lo que permite administrarlo por esta vía<sup>144</sup>.

Todas las reacciones metabólicas son catalizadas por enzimas, siendo este metabolismo enzimático el gran protagonista de las interacciones farmacocinéticas. Estas interacciones metabólicas se producen debido a la capacidad de algunos fármacos de inducir o inhibir enzimas, que a su vez se encargan del metabolismo de otros fármacos. La mayor parte de los sistemas enzimáticos que contribuyen al metabolismo o biotransformación de los fármacos se localizan en el retículo endoplasmático y en la fracción citosólica de las células. En mamíferos, los encontramos en todos los tejidos pero principalmente en el hígado, que funciona como el órgano principal en el metabolismo. Existe una minoría de fármacos que no sufren transformación alguna y son excretados sin modificar, como es el caso de la penicilina. En otras ocasiones, un fármaco es inactivado parcialmente antes de alcanzar la

circulación sistémica en su paso inicial por el hígado y/o la mucosa intestinal, disminuyendo su biodisponibilidad; esto es lo que se conoce como metabolismo de primer paso<sup>145,146</sup>.

Las reacciones que intervienen en el proceso de metabolización se realizan en dos fases consecutivas<sup>145</sup>:

- Las reacciones de **fase I** (Tabla 13) o de funcionalización 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.
- Las reacciones de **fase II** (Tabla 13) 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 la 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.

REACCIONES DE FASE I:	REACCIONES DE FASE II:
<p>Oxidación (sistema microsómico hepático):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Oxidación alifática</li> <li>- Hidroxilación aromática</li> <li>- N-desalquilación</li> <li>- O-desalquilación</li> <li>- S-desalquilación</li> <li>- Epoxidación</li> <li>- Desaminación oxidativa</li> <li>- Formación de sulfóxidos</li> <li>- Desulfuración</li> <li>- N-oxidación y N-hidroxilación</li> </ul> <p>Oxidación (mecanismos no microsómicos):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Oxidaciones de alcohol y aldehídos</li> <li>- Oxidación de purinas</li> <li>- Desaminación oxidativa (monoaminoxidasa y diaminoxidasa)</li> </ul> <p>Reducción:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Azorreducción y nitrorreducción</li> </ul> <p>Hidrólisis:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hidrólisis de ésteres y amidas</li> <li>- Hidrólisis de enlaces peptídicos</li> <li>- Hidratación de epóxidos</li> </ul>	<p>Glucuronidación</p> <p>Acetilación</p> <p>Formación de ácido mercaptúrico</p> <p>Conjugación con sulfato</p> <p>N, O y S-metilación</p> <p>Transulfuración</p>

**Tabla 13.** Clasificación de las reacciones metabólicas<sup>145</sup>.

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; las de hidrólisis en el plasma y en diversos tejidos; y las de conjugación en el hígado y otros tejidos. Aunque ambas fases tienen características diferentes, es fundamental que estén acopladas entre sí, evitando la permanencia de metabolitos intermedios, de modo que el proceso de metabolización se corresponda realmente con un proceso de desintoxicación.

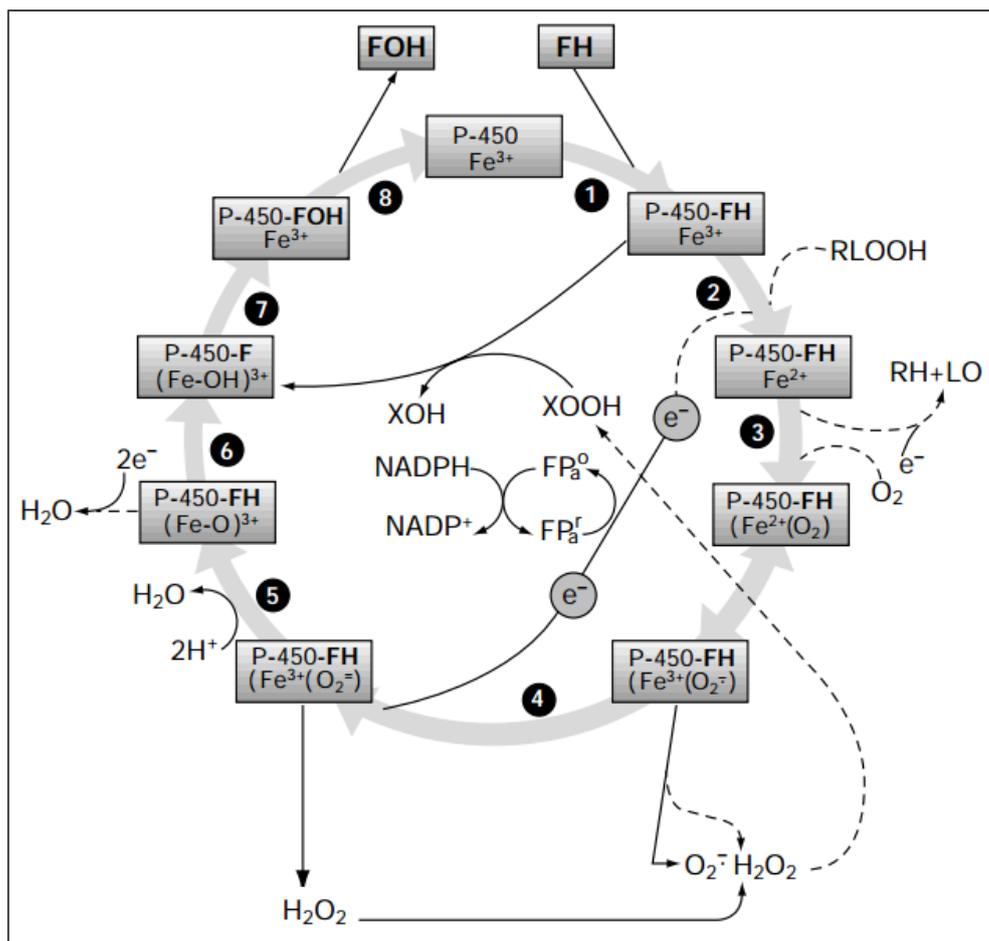
### **3.8.1.3.3.1 Sistema oxidativo microsómico hepático: sistema de monooxigenasas u oxidasas de función mixta**

El sistema de monooxigenasas es, con mucho, el más utilizado en el metabolismo de fármacos, tanto por la variedad de reacciones oxidativas a que da lugar como por el número de fármacos que lo utilizan. El sistema se encuentra en la fracción microsómica del hígado, que corresponde a las membranas que conforman el retículo endoplásmico liso; 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.

Las monooxigenasas metabolizan sustratos mediante la incorporación de un átomo de oxígeno de moléculas de O<sub>2</sub> (por ello se denominan monooxigenasas), normalmente para formar grupos hidroxilos (-OH). Cada uno de estos átomos de oxígeno lo toman de diferentes moléculas de O<sub>2</sub>, y los restantes de cada molécula de O<sub>2</sub> son utilizados por otras enzimas donantes de electrones (por ello se designan oxidasas mixtas) que catalizarán reacciones para la formación de agua (H<sub>2</sub>O). 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 unido a la monooxigenasa citocromo P-450 o CYP (del inglés CYtochrome P 450), del que se conocen múltiples variantes. El proceso de oxidación se resume en la siguiente reacción:



La necesidad de NADPH como fuente de energía y de electrones exige que haya una estrecha asociación, dentro del retículo endoplasmático de la célula, entre los CYP y la NADPH-CYP-reductasa. En la Figura 3 se ilustra el flujo de electrones en el sistema, hasta conseguir la oxidación del fármaco y la recuperación del CYP. En ocasiones, los electrones son cedidos por el NADH mediante la actividad de la NADH-citocromo b<sub>5</sub>-reductasa, que transfiere el NADH al citocromo b<sub>5</sub>.



**Figura 3.** Esquema del mecanismo de acción del citocromo P450<sup>145</sup>. El fármaco en forma reducida se une, en primer lugar, al citocromo P450 oxidado (Fe<sup>3+</sup>); posteriormente, el citocromo P450 es reducido por la reductasa a citocromo P450-Fe<sup>2+</sup>, y el complejo farmacocitocromo P450 reducido interactúa con el O<sub>2</sub> molecular para formar un complejo terciario, el oxicitocromo P450 (O<sub>2</sub><sup>-</sup> P450-Fe<sup>2+</sup>); este complejo puede disociarse, dando lugar a un anión peróxido (O<sub>2</sub><sup>-</sup>), regenerándose la hemoproteína férrica, citocromo P450-Fe<sup>3+</sup>-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 H<sub>2</sub>O; el sustrato oxidado queda liberado y el citocromo P450 se regenera en forma férrica.

Es importante resaltar que en este proceso de oxidación por el CYP está implicado también el proceso de formación de especies reactivas del oxígeno (ROS, del inglés Reactive Oxygen Species). Las ROS se generan continuamente en la cadena respiratoria en la mitocondria, bien a través de la vía de la ciclooxigenasa, bien mediante enzimas celulares, como la xantinaoxidasa, NADPH-oxidasa y citocromooxidasa. Son sustancias altamente reactivas, que pueden atacar a los lípidos de las membranas celulares, a las proteínas e incluso a los ácidos nucleicos; por eso, los tejidos suelen tener mecanismos de defensa que les protegen de la acción tóxica de estos oxirradicales, como, por ejemplo, superóxido dismutasa, catalasa y glutatión

peroxidasa. Sin embargo, si alguno de estos sistemas enzimáticos está sobresaturado, se acumularán los oxirradicales en los tejidos y los lesionarán<sup>145,147</sup>.

La superfamilia del citocromo P450 constituye el grupo más grande de monooxigenasas, con más de 8.700 genes que codifican sus proteínas y que se extienden por todos los reinos biológicos. El papel exacto de la mayor parte de estas enzimas se desconoce, pero aquellas con funciones conocidas se dividen en dos grupos: las que participan en la biosíntesis de compuestos como los esteroides, vitaminas o antibióticos, y las que metabolizan más de 250.000 productos químicos ambientales que conforman sus sustratos potenciales: fármacos, disolventes orgánicos, pesticidas, tintes, hidrocarburos, alcoholes, antioxidantes, sustancias carcinógenas. En nuestro organismo, el 90% de las transformaciones que experimentan los fármacos en las reacciones correspondientes a la fase I de metabolización se catalizan, principalmente, por este segundo grupo de monooxigenasas CYP. Las monooxigenasas representan, pues, una primera línea de defensa contra las sustancias xenobióticas, potencialmente tóxicas, que, al incrementar su hidrofilia, facilitan su excreción. En ocasiones, sin embargo, los metabolitos producidos en las vías metabólicas en que participan los CYP tienen mayor toxicidad, incluida la carcinógena, por lo que habrá que considerar la potencia relativa de su poder detoxificador frente a su capacidad de generar compuestos tóxicos, potencia que será un factor determinante de su potencial toxicidad<sup>145</sup>.

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, que representan las formas individuales 4 y 5, de la subfamilia A, de la familia 3; de tal manera que los CYP que presentan una analogía en el 40% de sus secuencias forman una familia, y cuando la analogía es superior al 55%, forman una subfamilia. Pueden existir variantes alélicas, en las que algunas bases del ADN se encuentran modificadas; esto se indicaría añadiendo un asterisco (\*) seguido de un número, como por ejemplo, CYP3A5\*1, CYP3A5\*3 y CYP3A5\*6. La presencia de estas variantes alélicas en determinados

individuos es responsable en parte de la variabilidad en la respuesta farmacológica<sup>148</sup>.

La mayoría de las biotransformaciones de las sustancias xenobióticas se llevan a cabo por enzimas pertenecientes a las familias CYP1, CYP2 y CYP3. Las isoenzimas CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A4, tienen un papel destacado en el metabolismo hepático de la mayor parte de los fármacos del mercado; siendo la última, la más predominante de todas, representando el 30-40% del total de los CYP hepáticos. Existen variantes alélicas de algunos de estos genes correspondientes a los CYP. Aunque algunas de las formas del CYP son específicas de un determinado sustrato, la inmensa mayoría de ellas cataliza gran número de reacciones metabólicas a la vez; asimismo, un único sustrato puede metabolizarse por más de una de estas formas. Este hecho es de capital importancia, puesto que la administración conjunta de dos fármacos que se metabolicen por una misma forma CYP puede dar lugar a IF<sup>149</sup>. En la Tabla 14 se recogen fármacos sustratos, inductores o inhibidores de las principales isoenzimas de CYP. De los fármacos que actúan en nuestro organismo, un 25% se elimina inalterado, un 30% es metabolizado por la acción de la CYP3A4, un 20% por la CYP2D6, un 10% por CYP2C9/CYP2C19, otro 10% se metaboliza mediante la acción de UDP glucuronosiltransferasa (UGT), y el 5% restante se metaboliza por otras vías.

ISOENZIMA	FÁRMACO SUSTRATO	INDUCTOR	INHIBIDOR
<b>CYP1A2</b>	Amitriptilina, ATCs*, cafeína, clomipramina, clozapina, desipramina, diazepam, estradiol, eritromicina, fluvoxamina, haloperidol, imipramina, naproxeno, paracetamol, ropivacaína, tacrina, teofilina, zileutón	Fenitoína, fenobarbital, HAP** (humo), omeprazol, rifampicina	<b>Axitinib</b> , cimetidina, ciprofloxacino, claritromicina, enoxacino, eritromicina, fluvoxamina, isoniazida, ketoconazol, omeprazol, paroxetina, <b>pazopanib</b> , quinolonas
<b>CYP2B6</b>	Artemisinina, bupropión, <b>ciclofosfamida</b> , <b>ifosfamida</b> , ketamina, metadona, nevirapina, <b>tamoxifeno</b> , selegilina	Artemisinina, fenobarbital, <b>nilotinib</b> , rifampicina	<b>Crizotinib</b> , orfenadrina, <b>pazopanib</b> , <b>regorafenib</b> , <b>sorafenib</b> , <b>tiotepa</b>
<b>CYP2C8</b>	ATCs*, carbamazepina, diazepam, <b>paclitaxel</b>	Fenobarbital, <b>nilotinib</b> , rifampicina	<b>Axitinib</b> , <b>cabozantinib</b> , cimetidina, <b>etopósido</b> , <b>erlotinib</b> , gemfibrozilo, <b>imatinib</b> , <b>lapatinib</b> , nicardipino, <b>nilotinib</b> , <b>pazopanib</b> , <b>regorafenib</b> , <b>sorafenib</b> , <b>tamoxifeno</b> , verapamilo
<b>CYP2C9/C10</b>	Celecoxib, diclofenaco, fenitoína, fenobarbital, flurbiprofeno, losartán, naproxeno, piroxicam, tetrahidrocannabinol, tobutamida, torasemida, (5)-warfarina	<b>Nilotinib</b> , rifampicina	Amiodarona, <b>cabozantinib</b> , cloranfenicol, cimetidina, fluvoxamina, <b>imatinib</b> , <b>nilotinib</b> , <b>pazopanib</b> , <b>regorafenib</b> , <b>sorafenib</b> , sulfafenazona, zafirlukast
<b>CYP2C19</b>	Amitriptilina, ATCs*, citalopram, diazepam, fenitoína, fenobarbital, hexobarbital, imipramina, lansoprazol, mefobarbital, omeprazol, pentamidina, proguanilo, propranolol, topiramato	Artemisinina, rifampicina	<b>Cabozantinib</b> , fluconazol, fluvoxamina, <b>gefitinib</b> , omeprazol, <b>pazopanib</b> , <b>regorafenib</b> , <b>sorafenib</b> , sufafenazol, tenipósido, topiramato, tranilcipromina
<b>CYP2D6</b>	Amitriptilina, bisoprolol, captopril, citalopram, clomipramina, clorpromazina, clozapina, codeína, debrisoquina, desipramina, dextrometorfano, dolasetrón, donepezilo, doxepina, encainida, esparteína, flecainida, flufenazina, fluoxetina, <b>gefitinib</b> , haloperidol, hidrocodona, imipramina, maprotilina, metadona, metanfetamina, metoprolol, mexiletina, mibefradil, morfina, nortriptilina, ondansetrón, oxicodona, paroxetina, perfenazina, petidina, propafenona, propranolol, risperidona, <b>tamoxifeno</b> , timolol, tioridazina, tramadol, trazodona, venlafaxina	Se desconocen	Amiodarona, celecoxib, cimetidina, clomipramina, desipramina, duloxetina, flufenazina, fluoxetina, <b>gefitinib</b> , haloperidol, <b>imatinib</b> , metadona, mibefradil, <b>nilotinib</b> , paroxetina, <b>pazopanib</b> , propafenona, quinidina, ritonavir, sertralina, <b>sorafenib</b> , tioridazina

\*ATCs: antidepresivos tricíclicos; \*\*HAP: hidrocarburos aromáticos policíclicos

**Tabla 14.** Fármacos sustratos, inductores o inhibidores de las principales isoenzimas del citocromo P450<sup>145,150</sup>.

ISOENZIMA	FÁRMACO SUSTRATO	INDUCTOR	INHIBIDOR
<b>CYP2E1</b>	Alcanos halogenados, alcoholes, anilina, benceno, cafeína, clorzoxazona, dapsona, enflurano, isoflurano, nitrosaminas, paracetamol, teofilina	Alcohol(crónico), Benzenos, isoniazida	Alcohol (agudo), disulfiram, <b>pazopanib</b>
<b>CYP3A4</b>	Alfentanilo, alprazolam, amiodarona, amitriptilina, amidipino, amprenavir, astemizol, atorvastatina, <b>axitinib</b> , benzofetamina, <b>bosutinib</b> , budesonida, <b>busulfán</b> , cannabinoides, carbamazepina, <b>cabozantinib</b> , celecoxib, cisaprida, claritromicina, clindamicina, clomipramina, clozapina, codeína, cortisol, <b>ciclofosfamida</b> , ciclosporina A, <b>crizotinib</b> , dapsona, <b>dasatinib</b> , delavirdina, dexametasona, dextrometorfano, doxazepam, digitoxina, diltiazem, disopiramida, <b>docetaxel</b> , donepezilo, <b>doxorrubicina</b> , dronabinol, eritromicina, <b>erlotinib</b> , etinilestradiol, <b>etopósido</b> , etosuximida, felodipino, fentanilo, fexofenadina, flutamida, <b>gefitinib</b> , granisetrón, haloperidol, hidrocortisona, <b>ifosfamida</b> , <b>imatinib</b> , imipramina, indinavir, isradipino, ketoconazol, lansoprazol, <b>lapatinib</b> , lidocaína, loratadina, losartan, lovastatina, metadona, mibefradilo, miconazol, midazolam, navelbina, nelfinavir, nicardipino, nifedipino, <b>nilotinib</b> , nimodipino, nisoldipino, omeprazol, ondansetrón, paclitaxel, paracetamol, <b>pazopanib</b> , <b>ponatinib</b> , prednisona, propafenona, quinidina, quinina, <b>regorafenib</b> , retinoico (ácido), rifampicina, ritonavir, ropivacaína, saquinavir, sertralina, <b>sorafenib</b> , sufentanilo, <b>sunitinib</b> , tacrolimus, <b>tamoxifeno</b> , temazepam, tenopósido, teofilina, terfenadina, testosterona, THC, triazolam, troleandomicina, <b>vandetanib</b> , verapamilo, <b>vinblastina</b> , <b>vincristina</b> , (R) warfarina	Carbamazepina, dexametasona, etosuximida, fenitoína, fenobarbital, glutetimida, nevirapina, primidona, raíz de San Juan, rifabutina, rifampicina, sulfipirazona, troglitazona, troleandomicina	Amiodarona, amprenavir, <b>cabozantinib</b> , cannabinoides, cimetidina, claritromicina, clotrimazol, ciclosporina, <b>crizotinib</b> , <b>dasatinib</b> , delavirdina, diltiazem, eritromicina, <b>erlotinib</b> , etinilestradiol, fluconazol, fluoxetina, fluvoxamina, <b>imatinib</b> , indinavir, itraconazol, ketoconazol, <b>lapatinib</b> , metronidazol, mibefradil, miconazol, nelfinavir, nicardipino, <b>nilotinib</b> , norfloxacino, <b>pazopanib</b> , propofol, quinina, <b>regorafenib</b> , ritonavir, saquinavir, sertralina, <b>sorafenib</b> , troleandomicina, verapamilo, zafirlukast
<b>CYP3A5</b>	<b>Axitinib</b> , cafeína, <b>crizotinib</b> , diltiazem, <b>lapatinib</b> , midazolam	Dexametasona	<b>Imatinib</b> , troleandomicina
<b>CYP3A7</b>		Se desconocen	Se desconocen

Tabla 14. Fármacos sustratos, inductores o inhibidores de las principales isoenzimas del citocromo P450 (continuación).

Existen diversos mecanismos reguladores de la expresión del CYP. El más común actúa en la transcripción de la proteína. Algunas formas se expresan en el individuo de manera constitucional, pero otras lo hacen de acuerdo con el sexo o el tejido en que se encuentran, o según la fase de desarrollo, y finalmente la transcripción de algunos puede ser inducida 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 se metabolizan tanto los sustratos endógenos como los xenobióticos<sup>145</sup>.

#### **3.8.1.3.3.2 Reacciones de conjugación. Glucuronidación**

En las reacciones de conjugación, los metabolitos generados en la Fase I se unen a una serie de moléculas endógenas (como ácido glucurónico, glutatión, sulfato y ciertos aminoácidos) generando conjugados más hidrosolubles. Estas reacciones son llevadas a cabo por una serie de enzimas, entre las que destacan las UGT, la N-acetiltransferasa, las sulfotransferasas, las glutatión transferasas (GST) y las metiltransferasas.

De todas las reacciones de fase II, la más importante es la glucuronidación. De las moléculas implicadas, las más abundantes son las de la familia de la UGT, que catalizan la conjugación con ácido glucurónico, tanto de fármacos como de sustancias endógenas (como la bilirrubina, los ácidos biliares o la tiroxina). Tras la glucuronidación, las  $\beta$ -glucuronidasas bacterianas del intestino descomponen los productos de esta reacción y la porción de fármaco no conjugada llega a la circulación enterohepática. Este sistema depura lentamente los compuestos conjugados y libera el glucurónido para su reutilización<sup>151</sup>. En mamíferos, esta superfamilia está formada por alrededor de 117 miembros, los cuales se dividen en cuatro familias (UGT1, UGT2, UGT3 y UGT8)<sup>152</sup>. De estas cuatro familias, UGT1 y UGT2 son las más estudiadas por su papel en el metabolismo de xenobióticos, como fármacos, carcinógenos, tóxicos ambientales, etc.

### **3.8.1.3.3 Inducción enzimática**

Muchas de las enzimas metabólicas se encuentran en concentraciones celulares muy bajas. Esta concentración puede aumentar de manera sustancial, en respuesta a la presencia de xenobióticos específicos, como fármacos, productos ambientales con capacidad contaminante, agentes cancerígenos, etc. Este aumento se conoce como inducción enzimática y se debe, mayoritariamente, a un aumento en la velocidad de síntesis de una enzima como consecuencia de la activación de la transcripción nuclear. La inducción enzimática se lleva a cabo fundamentalmente en el hígado, pero también en otros órganos relacionados con la excreción, como el pulmón, el riñón, el epitelio intestinal o la piel. Todas las enzimas que participan en el metabolismo de los fármacos son susceptibles de ser inducidas, aunque las más conocidas son los CYP, las UGT y las GST. Esta inducción puede reducir, pero también potenciar, los efectos de los fármacos, dependiendo de si el proceso de transformación resultante da lugar a metabolitos inactivos, activos o tóxicos<sup>145</sup>.

La mayoría de los inductores (especialmente los de tipo hidrocarburos aromáticos, barbitúricos y etanol) son capaces de estimular su propio metabolismo, pudiendo originar fenómenos de tolerancia, además de provocar el metabolismo de otros fármacos. Las diversas formas CYP presentan una gran versatilidad en los sustratos que catalizan, por lo que un inductor puede provocar aumento de la transformación tanto suya como de otras sustancias y, a su vez, una reacción catabólica puede ser inducida por más de una sustancia inductora, como podemos ver en la Tabla 14. Además, la mayoría de sustancias inductoras del CYP también inducen otros sistemas enzimáticos propios de la fase II de metabolización. Por ejemplo, el fenobarbital y el 3-metilcolantreno (hidrocarburo cancerígeno con estructura química semejante a los esteroides) son inductores de algunas formas de UGT<sup>153</sup> y GST<sup>154</sup>. A menudo, el grado de inducción de los CYP es superior al de las enzimas de los procesos de conjugación, por lo que puede ocurrir que la velocidad de formación del metabolito en reacciones de fase I (algunos de ellos, tóxicos) exceda a la velocidad a la cual dichos metabolitos reactivos pueden ser inactivados por las reacciones de conjugación. Uno de los ejemplos más

conocidos sería el del paracetamol, donde aproximadamente un 5-15% es metabolizado por las enzimas del citocromo P450 (CYP2E1, CYP1A2, CYP3A4) en un metabolito tóxico, el N-acetil-para-benzoquinoneimina (NAPBQ). A dosis normales, el NAPBQ se conjuga rápidamente con glutatión hepático, formando compuestos no tóxicos de cisteína y mercaptano, que se excretan en la orina; sin embargo, a dosis elevadas, el NAPBQ agotaría las reservas hepáticas de glutatión y se acumularía en el hígado, donde se uniría de manera covalente a las macromoléculas del hepatocito, produciendo necrosis hepatocelular<sup>155,156</sup>.

La inducción enzimática es un proceso lento que habitualmente requiere días o semanas para alcanzar el estado de equilibrio, pues requiere una síntesis de novo de proteínas, es decir, el proceso de inducción consiste en un aumento en la síntesis de la enzima y no en una activación de la enzima latente. El aumento en la síntesis de proteínas depende de la concentración de los ARN mensajeros (ARNm) que codifican dichas proteínas, lo que es, a su vez, un reflejo de la velocidad de transcripción del gen, así como de la velocidad de degradación del ARNm. En la mayoría de los casos, la inducción de las enzimas CYP por inductores prototipo conlleva un aumento en la velocidad de transcripción del gen. En algunos casos también intervienen mecanismos no transcripcionales, como pueden ser cambios en la velocidad de traducción de los ARNm ya existentes o en la estabilización de la proteína por el propio agente inductor (caso del etanol). 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. Villar y cols.<sup>145</sup> señalan cinco receptores nucleares relacionados con la inducción enzimática:

- a) **Receptor AHR (aryl hydrocarbon receptor):** Su inducción sobreexpresa el CYP1A1, el CYP1A2 y el CYP1B1 y otros genes de enzimas metabolizadoras de fase II. Sus ligandos comprenden los hidrocarburos aromáticos policíclicos y las digoxinas.
- b) **Receptor PXR (pregnane X receptor):** Media la inducción de los genes CYP3A4 y CYP3A7 (en menor grado CYP2C8 y CYP2C9), así

como las carboxilesterasas HCE-1 y HCE-2. Sus ligandos comprenden un amplio número de compuestos endógenos y exógenos; entre los endógenos se encuentran las hormonas esteroideas y sus metabolitos (progesterona, estrógenos, corticoides, 5 $\beta$ -pregnano, androstanol); y entre los exógenos, compuestos de la dieta (carotenoides, cumestrol, la hiperforina de la hierba de San Juan) y los fármacos esteroideos sintéticos (p. ej. dexametasona, rifampicina, fenobarbital, nifedipino, clotrimazol, mifepristona y metirapona).

- c) 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, que se fija a él; esta fijación es facilitada por agonistas y desactivada por los agonistas inversos. 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 inhibitoria endógena de ligandos naturales.
- d) Receptor PPAR- $\alpha$  (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.
- e) 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<sup>157, 158, 159</sup>. Los activadores prototípicos del PXR como la rifampicina o los 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 y del transportador multidrug resistance-associated protein 2 (MRP2). 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<sup>160,161,162</sup>.

Las interacciones que mejor describen el significado clínico de PXR y CAR en oncología son aquellas interacciones fármaco-fármaco en las que se encuentran implicados los agonistas (o activadores prototípicos) y los agonistas inversos<sup>157,158,159</sup>. 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, de modo que 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. En la Tabla 15 se muestran algunos ejemplos de agonistas y agonistas inversos de los receptores PXR y CAR.

Receptor Nuclear	Agonistas	Agonistas inversos
PXR	Amprenavir, bosentan, carbamacepina, <b>ciclofosfamida</b> , clotrimazol, cortisona, dexametasona, <b>exemestano</b> , fenitoína, fenobarbital, hidrocortisona, hiperforina (de la hierba de San Juan), mifepristona, nifedipino, omeprazol, <b>paclitaxel</b> , rifampicina, ritonavir, <b>tamoxifeno</b> , etc.	<b>Trabectedina</b>
CAR	Fenobarbital, fenitoína, bilirrubina	Androstano

**Tabla 15.** Ejemplos de agonistas y agonistas inversos de los receptores PXR y CAR<sup>157,159,160</sup>.

#### 3.8.1.3.3.4 Inhibición enzimática

La inhibición enzimática es la pérdida de la capacidad metabólica que presenta un isoenzima ante la presencia de una determinada sustancia. La

consecuencia clínica es un incremento en la semivida del fármaco cuyo metabolismo es inhibido, aumentando la exposición al fármaco y el riesgo de toxicidad. Esto es especialmente importante si el sustrato es un fármaco con un estrecho margen terapéutico, ya que el riesgo de toxicidad será mayor, y en el caso de profármacos, donde se puede producir una pérdida de eficacia. Una interacción importante y potencialmente grave que implica a un profármaco es la del tamoxifeno con inhibidores potentes o moderados del CYP2D6, como fluoxetina, paroxetina o sertralina; ya que el tamoxifeno necesita metabolizarse por esta isoenzima en endoxifeno para ser activo. Esta IF se ha asociado a un mayor riesgo de fracaso terapéutico en pacientes con cáncer de mama<sup>163,164</sup>.

En ocasiones, los metabolitos de algunos fármacos poseen capacidad inhibidora del metabolismo, incluso superior a la de sus fármacos originales. Aunque algunos fármacos son capaces de inhibir a más de una forma enzimática CYP, suele existir cierta especificidad por las enzimas susceptibles de inhibición. Por ejemplo, los fármacos que afectan a la CYP3A4 no suelen afectar a la CYP2D6, y viceversa. En ocasiones, el fármaco inhibidor de una enzima es sustrato de ella misma, como la eritromicina con respecto a CYP3A4; en otras, es metabolizado por una enzima y puede inhibir a otra, como la quinidina metabolizada por CYP3A4, pero que inhibe a CYP2D6. En la Tabla 14 se indican algunos de los principales fármacos inhibidores de CYP.

Distinguimos tres tipos de inhibición enzimática en función de su mecanismo<sup>145</sup>:

- a) Inhibición reversible:** es una inhibición transitoria y la función normal del CYP se restablece una vez que la sustancia inhibidora desaparece del organismo. La inhibición es dependiente de la dosis. A su vez, se clasifica en competitiva y no competitiva. En la inhibición competitiva, la unión del inhibidor evita la unión del sustrato al sitio activo de la enzima, es decir, el inhibidor se comporta como sustrato de la enzima. Esta inhibición se vence aumentando la concentración de sustrato. En la inhibición no competitiva, el inhibidor no se une al sitio activo de la enzima, sino que se une a otro dominio de la enzima, provocando un cambio conformacional que impide su unión

al sustrato; esta inhibición no se vence por mucho que aumente la concentración de sustrato. Se puede considerar un tercer tipo de inhibición reversible, la inhibición incompetitiva, en la que el inhibidor, en lugar de unirse a la enzima libre, lo hace al complejo enzima-sustrato, formando un nuevo complejo enzima-sustrato-inhibidor, que inactiva la enzima.

- b) Inhibición irreversible:** producida por la formación de metabolitos intermedios que se unen de manera covalente al grupo hemo del CYP, lo que origina la inactivación de la enzima; y aunque el complejo así formado no destruya la enzima, es tan estable que impide su participación en la reacción de metabolización.
- c) Inhibición cuasi irreversible:** en esta inhibición se originan metabolitos intermedios que se unen de manera covalente al propio CYP formando un complejo.

Las enzimas de conjugación son también inhibidas por diversos fármacos, xenobióticos y contaminantes ambientales. Como ejemplo de fármacos que inhibe la glucuronidación vía UGT estarían los inhibidores de la tirosina quinasa regorafenib y sorafenib, inhibición implicada en el desarrollo de hiperbilirrubinemia en pacientes tratados con estos fármacos. Ambos fármacos han demostrado inhibir la glucuronidación vía UGT1A1 y UGT1A9 en estudios in vitro, y al extrapolar los resultados in vitro a un modelo in vivo se observa una asociación significativa entre la inhibición de UGT1A1 y la aparición de hiperbilirrubinemia para ambos fármacos<sup>165</sup>. Además, esta inhibición puede aumentar las concentraciones plasmáticas de medicamentos administrados concomitantemente que se eliminen por esta vía, como irinotecán<sup>166</sup>.

#### **3.8.1.3.4 Excreción**

La excreción es el proceso por el que el medicamento y/o sus metabolitos se expulsan del organismo, siendo los principales órganos encargados los riñones, el hígado, el sistema biliar y los intestinos. Los fármacos liposolubles, aunque se filtren por el riñón, se reabsorben y deben metabolizarse a

metabolitos más polares. Estos metabolitos, junto con los fármacos hidrosolubles, se excretan principalmente por el riñón y la bilis, con la excepción de los anestésicos inhalados, que se eliminan principalmente por el pulmón siguiendo las leyes de los gases. Otras vías de eliminación de menor importancia son sudor, saliva, leche y epitelios descamados<sup>167,168</sup>.

Las interacciones referentes a la eliminación son menos frecuentes e importantes que las relacionadas con el metabolismo o la absorción, ya que para que tengan relevancia clínica tienen que afectar a moléculas farmacológicamente activas. Las más importantes serían las IF derivadas de la inhibición de los transportadores renales, que a pesar de ser poco habituales, pueden afectar a medicamentos de uso frecuente (como metformina o cimetidina), o modificar la farmacocinética de fármacos con estrecho margen terapéutico como ciclofosfamida, capecitabina o metotrexato, cuyo mecanismo principal de eliminación es la excreción renal, algo a tener en cuenta en los pacientes polimedicados con tasas de filtración glomerular reducida<sup>169</sup>.

#### **3.8.1.3.4.1 Excreción renal**

El riñón es el órgano más importante en la excreción, especialmente de fármacos y metabolitos hidrosolubles. La cantidad final de un fármaco que se excreta por la orina es la resultante de la filtración glomerular y de la secreción tubular, menos la reabsorción tubular.

- a) La filtración glomerular** se produce en los capilares del glomérulo renal, que poseen abundantes poros intercelulares por donde son filtradas a la luz de los túbulos todas las moléculas con un tamaño lo suficientemente pequeño (agua, sales y algunos fármacos), siempre que no se encuentren unidas a las proteínas plasmáticas.
- b) La secreción tubular** puede ser activa o pasiva. El transporte activo utiliza proteínas transportadoras de sustancias endógenas. Hay un sistema de transporte activo para aniones orgánicos (probenecid, salicilatos, metotrexato, penicilinas, ácido úrico, etc.), que pueden competir entre sí, y otro para cationes orgánicos (ranitidina,

cimetidina, amilorida, tiazidas, quinina, etc.), que igualmente compiten entre sí. Probenecid disminuye la secreción de metotretaxo<sup>170</sup>, mientras que los salicilatos bloquean la acción uricosúrica de probenecid<sup>171</sup>, y disminuyen la secreción tubular de metotretaxo<sup>170</sup>.

- c) La reabsorción tubular** se produce, principalmente, por difusión pasiva, cuando la reabsorción de agua en el túbulo proximal aumenta la concentración de fármaco en su luz, invirtiendo el gradiente de concentración. La reabsorción pasiva depende de la liposolubilidad del fármaco y, por lo tanto, del pH de la orina que condiciona el grado de ionización. La acidificación de la orina, aumentará la reabsorción de los ácidos débiles y la eliminación de las bases débiles; mientras que la alcalinización tendrá el efecto contrario. En la práctica clínica es algo que tiene poca importancia, debido al escaso número de fármacos que se ven afectados por los cambios en el pH urinario, utilizándose de forma rutinaria en la administración de los regímenes de dosis intermedia<sup>172</sup> (50-500mg/m<sup>2</sup>) y de dosis altas<sup>173</sup> (>500mg/m<sup>2</sup>) de metotretaxo para prevenir la precipitación del fármaco y la consiguiente toxicidad renal; y en determinados casos de sobredosis para aumentar la eliminación de fármacos, como fenobarbital, aspirina o el propio metotretaxo<sup>174,175</sup>.

Con frecuencia no se conoce el mecanismo exacto de eliminación de un fármaco por el riñón; cuando el aclaramiento renal del fármaco es similar al de creatinina (unos 120 mL/min), se asume que se elimina por filtración; si es mayor, por filtración y secreción tubular y, si es menor, por filtración, pero con reabsorción tubular<sup>168</sup>.

#### **3.8.1.3.4.2 Excreción biliar**

Entre las funciones realizadas por el hígado estaría la eliminación a bilis de una gran variedad de compuestos resultantes del catabolismo de los xenobióticos. La secreción biliar se produce principalmente por secreción activa, con sistemas de transporte diferentes para sustancias ácidas, básicas y

neutras. Afecta sobre todo a fármacos de peso molecular superior a 300 daltons con grupos polares y/o lipófilos<sup>176</sup>. Al depender de un receptor, éste puede ser bloqueado por sustancias con propiedades físico-químicas similares, lo que favorece la aparición de IF. La excreción biliar de algunos antibióticos, como ampicilina y rifampicina, resulta útil en infecciones del tracto biliar, mientras que la de digoxina compensa, en parte, la disminución de la excreción renal en enfermos renales<sup>168</sup>. La ciclosporina A disminuye el aclaramiento de agentes antineoplásicos de eliminación biliar como la doxorubicina, aumentando su concentración sérica y mielotoxicidad, y aunque el mecanismo no está muy claro, parece que la ciclosporina inhibe a la gp-P de las vías biliares y al CYP3A4, disminuyendo el aclaramiento y el metabolismo del antineoplásico<sup>177</sup>.

#### **3.8.1.3.4.3 Excreción intestinal**

Los fármacos pueden pasar directamente de la sangre a la luz intestinal 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<sup>168</sup>.

#### **3.8.1.3.4.4 Circulación enterohepática**

En ocasiones, los fármacos excretados al intestino a través de la bilis o del epitelio intestinal pueden ser reabsorbidos a nivel intestinal, aumentando su concentración plasmática y la duración de su efecto. Como vimos en las reacciones de conjugación, las bacterias intestinales pueden metabolizar compuestos conjugados, liberando el compuesto original y permitiendo su reabsorción intestinal. Los antibióticos pueden producir una disminución de la flora intestinal, disminuyendo esta reabsorción; como la rifampicina, que reduce la circulación enterohepática de los anticonceptivos del tipo estrogénico<sup>178</sup>.

En casos de intoxicación por fármacos con circulación enterohepática, la administración de carbón activado por vía oral aumentará su eliminación, al

retener al fármaco procedente de la bilis o la sangre y eliminarlo por las heces<sup>179</sup>. El metotrexato se elimina principalmente por vía renal, pero una parte lo hace por vía biliar y sufre circulación enterohepática, por lo que la administración de resinas de intercambio iónico como colestiramina<sup>180</sup> o de carbón activado<sup>181</sup> impiden esta reabsorción, algo que puede ser de utilidad en pacientes intoxicados con dosis elevadas del fármaco, aunque siempre complementado con otras medidas.

### **3.8.1.3.5 Farmacogenómica y Farmacogenética. Polimorfismos genéticos y biomarcadores genómicos**

En la literatura científica los términos farmacogenética y farmacogenómica se han utilizado de manera indistinta. Estos conceptos fueron diferenciados por la International Conference on Harmonisation of technical Requirements for Registration of Pharmaceutical for Human Use<sup>182</sup> que los define como:

- Farmacogenética: “El estudio de la influencia de las variaciones en la secuencia del ADN sobre la respuesta a fármacos”.
- Farmacogenómica: “La investigación de las características de las variaciones del ADN y el ARN en relación con la respuesta a fármacos”.

Con estas definiciones, la farmacogenética pasa a representar un subapartado dentro de la farmacogenómica.

El fundamento genético de la variabilidad en la respuesta a los fármacos hay que buscarlo en los polimorfismos genéticos. Se considera que existe polimorfismo genético cuando un determinado alelo mutante, que suele producir un fenotipo anómalo, se observa en más del 1% de la población. Los individuos homocigotos con alelos normales pueden expresar un fenotipo, por ejemplo, una eliminación del fármaco más rápida, mientras que los homocigotos con alelos anómalos pueden mostrar otro fenotipo, como una eliminación más lenta.

Los polimorfismos genéticos que afectan a los fármacos o a los xenobióticos en general, pueden ser de dos tipos<sup>183</sup>:

- **Farmacocinético:** afecta a las enzimas que intervienen en el metabolismo de los fármacos y a los transportadores de los que depende el acceso a determinados órganos.
- **Farmacodinámico:** afecta a los receptores y otras dianas farmacológicas.

Ambos polimorfismos afectan a numerosos fármacos y pueden provocar respuestas no deseadas, como ineficacia o toxicidad. En general, los polimorfismos farmacocinéticos que reducen el metabolismo de los fármacos aumentan sus concentraciones plasmáticas, lo que puede aumentar su eficacia, pero también puede aumentar su toxicidad dependiente de la dosis en los metabolizadores lentos; mientras que los polimorfismos que aumentan el metabolismo de los fármacos reducen sus concentraciones plasmáticas, lo que puede originar ineficacia en los metabolizadores rápidos. El ejemplo más estudiado es la isoenzima CYP2D6, cuyos polimorfismos explicaron los fenotipos ultralentos y ultrarrápidos de la debrisoquina (sustrato selectivo de esta isoenzima), y abrieron el camino para el fundamento genómico de la farmacogenética<sup>184</sup>. Los metabolizadores lentos, asociados principalmente con el alelo CYP2D6\*4, tendrán una concentración plasmática y un riesgo de toxicidad mayor con los sustratos de esta isoenzima, como los antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos, antiarrítmicos, etc. (ver Tabla 14); estos pacientes deberían recibir inicialmente un 30% de la dosis estándar. En el otro extremo, los metabolizadores ultrarrápidos de la debrisoquina, con la variante alélica CYP2D6\*2 que duplica o multiplica el gen, no obtendrán un efecto terapéutico con dosis estándar, porque sus concentraciones plasmáticas serán muy bajas. En el caso de la nortriptilina, los metabolizadores ultrarrápidos pueden llegar a necesitar 500 mg/día frente a los 50 mg/día que requiere un metabolizador ultralento<sup>185,186</sup>. El tamoxifeno también se metaboliza por CYP2D6 a endoxifeno (metabolito más activo), observándose una pérdida significativa de eficacia terapéutica en metabolizadores lentos o en pacientes que utilizan de manera concomitante inhibidores fuertes de la enzima, aumentando el riesgo de recurrencia en pacientes con cáncer de mama<sup>187</sup>.

Respecto a los polimorfismos farmacodinámicos, pueden igualmente aumentar o reducir los efectos de los fármacos. Un ejemplo claro de ineficacia sería el de los antineoplásicos metotrexato y 5-fluorouracilo, que actúan inhibiendo a la enzima timidilato sintasa (TS), cuya expresión está modulada por varios polimorfismos del gen TYMS que aumentan o disminuyen los niveles de TS, observándose una relación inversa entre los niveles intracelulares de TS y el beneficio terapéutico de los pacientes tratados con estos agentes<sup>188</sup>. En cuanto a la toxicidad, estos polimorfismos pueden dar lugar a reacciones adversas idiosincrásicas, como la anemia hemolítica producida por primaquina en pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa<sup>189</sup>, o el aumento de la toxicidad en pacientes con déficit de dihidropirimida deshidrogenasa tratados con 5-fluorouracilo o capecitabina<sup>190</sup>. En ocasiones puede haber una suma de polimorfismos farmacocinéticos y farmacodinámicos, como en el lupus por hidralazina, más frecuente en pacientes acetiladores lentos con HLA-DR4<sup>191</sup>.

Se podría decir que la farmacogenética es una disciplina cuya finalidad es claramente clínica, mientras que la farmacogenómica estaría más asociada a la búsqueda de biomarcadores genómicos, definidos como “características medibles del ADN y/o ARN que constituyen un indicador de procesos biológicos normales, patológicos y/o de respuesta a tratamientos u otras intervenciones”<sup>182</sup>.

Según la FDA (Food and Drug Administration) los biomarcadores genómicos pueden ser útiles para identificar pacientes respondedores y no respondedores, evitar toxicidades y ajustar la dosis del fármaco; lo que permitiría optimizar la eficacia y la seguridad de los tratamientos. Sin embargo, son pocos los biomarcadores en los que la FDA realmente recomienda realizar un test genético a la hora de tomar una decisión terapéutica<sup>192</sup>. En la Tabla 16 se resumen los principales biomarcadores clínicos de los fármacos antineoplásicos aprobados por la FDA<sup>193</sup>.

Enfermedad	Biomarcador	Fármacos	Frecuencia	Utilidad clínica
Cáncer de mama	HER2	Trastuzumab, lapatinib, pertuzumab, trastuzumab emtansina	20%	Diana terapéutica del fármaco
	ESR1	Exemestano, letrozol, anastrozol, fulvestrant, tamoxifeno	60%	Resistencia a inhibidores de aromatasas
Cáncer colorrectal	KRAS	Cetuximab, panitumumab	35-40%	Resistencia a los anticuerpos monoclonales anti-EGFR
	EGFR	Cetuximab, panitumumab	35-40%	Diana terapéutica del fármaco
	DPYD	5-Fluorouracilo, capecitabina	< 5%	Déficit de dihidropirimidina deshidrogenasa, enzima metabolizadora del fármaco
	UGT1A1	Irinotecán	30%	El polimorfismo UGT1A1 tiene menor actividad enzimática metabolizadora del fármaco
Cáncer de pulmón	ALK	Crizotinib, ceritinib, alectinib	5-7%	Diana terapéutica del fármaco
	EGFR	Erlotinib, gefitinib, afatinib, osimertinib	15-20%	Diana terapéutica del fármaco
Melanoma	BRAF	Vemurafenib, dabrafenib, trametinib	50-60%	Diana terapéutica del fármaco
Leucemia promielocítica aguda	PML-RAR $\alpha$	Trióxido de arsénico, tretinoína	> 95%	El fármaco produce lesión / degradación de la proteína de PML-RAR $\alpha$
Leucemia mieloide crónica	BCR-ABL	Imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib, ponatinib, omacetaxina mepesuccinat	> 95%	Diana terapéutica del fármaco
	UGT1A1	Nilotinib	30%	Nilotinib es un inhibidor potente de UGT1A1
Linfoma cutáneo de células T	CD-25/IL2RA	Denileukin diftitox	75%	Diana terapéutica del fármaco
Leucemia linfática crónica	del(17p)	Ibrutinib	Desde 3-8% al diagnóstico; hasta 30% en LLC refractaria	Baja probabilidad de respuesta a otros tratamientos
	CD20/MS4A1	Obinutuzumab, rituximab	25%	Resistencia al tratamiento
Leucemia linfática aguda	TPMT	6-mercaptopurina, tioguanina	< 5%	Déficit de TPMT (riesgo de toxicidad)
Linfoma no Hodgkin	CD20/MS4A1	Rituximab, tositumomab	> 90%	Resistencia al tratamiento

**Tabla 16.** Principales biomarcadores clínicos de los antineoplásicos aprobados por la FDA<sup>193</sup>.

### **3.9 Epidemiología de las interacciones farmacológicas en Oncología.**

Conocer los fármacos con potencial de interaccionar, es un tema muy importante, aunque no siempre se le ha prestado suficiente atención en la investigación del cáncer. En la medicina general, disponemos de diversos estudios que analizan este tema, sin embargo, sólo unos pocos estudios lo abordan en pacientes con cáncer<sup>194</sup>. Es importante destacar, que estos pacientes son particularmente susceptibles al desarrollo de IF debido al elevado número de medicamentos que necesitan. Al tratamiento contra el cáncer, se le suman los fármacos necesarios para combatir la toxicidad y los síndromes relacionados con la enfermedad neoplásica; además del tratamiento de sus comorbilidades. Los parámetros farmacocinéticos de estos pacientes pueden alterarse por diferentes causas, como la mucositis, frecuente durante el tratamiento con quimioterapia, que reduce la absorción gastrointestinal; la formación de edemas por desnutrición, algo habitual en pacientes oncológicos, que aumentarían el volumen de distribución, al igual que la presencia de ascitis o derrame pleural; o la aparición de una disfunción orgánica secundaria al tratamiento, que alteraría la excreción y/o el metabolismo<sup>195</sup>.

En los últimos años se ha incrementado el interés por el tema de las IF en este contexto. Los principales estudios epidemiológicos de IF en pacientes oncológicos o hematológicos adultos son los siguientes:

- Jansman y cols. (2005)<sup>196</sup>: estudio prospectivo, multicéntrico que incluyó a 98 pacientes ambulatorios con cáncer colorrectal metastásico, en tratamiento con regímenes de quimioterapia intravenosa basados en irinotecán u oxaliplatino, con el objetivo de identificar las IF potenciales producidas por estos fármacos en esta población. Utilizaron la base de IF Drug Interaction Facts<sup>®</sup>. Se administró irinotecán en 75 pacientes y oxaliplatino en 52 (en 29 se dieron ambos fármacos administrados en diferentes ciclos), recibiendo una media de 8 fármacos en el caso de los pacientes tratados con irinotecán y de 6 en los tratados con oxaliplatino. Se encontró que 71 de los pacientes tratados con irinotecán tenían al menos una IF potencial con alguno de los fármacos concomitantes, siendo los medicamentos involucrados loperamida (en

64 pacientes), dexametasona (en 45) y fenitoína (en 1); mientras que para el oxaliplatino no hubo ninguna IF potencial.

- Riechelmann y cols. (2005)<sup>197</sup>: estudio retrospectivo unicéntrico que analizó la historia clínica de 100 pacientes con tumor sólido o hematológico que habían ingresado de manera consecutiva, excluyendo a los pacientes que habían recibido quimioterapia, terapia molecular dirigida o terapia hormonal en el mes previo. Al analizar los resultados, utilizando la base de IF Drug Interaction Facts<sup>®</sup>, se encontró que 63 pacientes presentaban al menos una IF potencial y un total de 180 IF potenciales, de las cuales, el 75% fueron de severidad moderada / grave. Las parejas de fármacos que interactuaban con más frecuencia fueron opioides con BZP, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) con opioides, AINEs con heparinas de bajo peso molecular, dexametasona con fenitoína y omeprazol con BZP. En el análisis univariante se observó que la aparición de IF potenciales era más probable en los pacientes mayores de 67 años, en los que tenían prescritos 8 o más fármacos y en aquellos con una estancia hospitalaria superior a 6 días.
- Riechelmann y cols. (2007)<sup>198</sup>: encuesta realizada a 405 pacientes adultos ambulatorios con tumores sólidos en tratamiento con quimioterapia estándar, de los cuales, 156 pacientes (39%) tenían cáncer de mama. En la encuesta se les preguntaba sobre los medicamentos (enterales y parenterales) que habían tomado (en casa o en el hospital) en las cuatro semanas previas. Utilizando la base de IF Drug Interaction Facts<sup>®</sup> detectaron un total de 276 IF potenciales en 109 pacientes (27%), siendo el 86% de severidad moderada / grave. Según el mecanismo de acción, el 55% de las IF eran farmacocinéticas, el 25% farmacodinámicas y el resto desconocidas. Los fármacos quimioterápicos sólo estaban implicados en un 13% de las IF, siendo la mayoría de ellas debidas a la terapia de soporte y al tratamiento de las comorbilidades. Las IF potenciales entre antineoplásicos y otros medicamentos incluyeron: warfarina con diferentes antineoplásicos (fluorouracilo, capecitabina, etopósido, carboplatino, paclitaxel o gemcitabina) y con tamoxifeno,

hidroclorotiazida con ciclofosfamida o fluorouracilo, quinolonas con ciclofosfamida, ondansetrón con cisplatino, fenitoína con 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: ácido acetilsalicílico (AAS) con IECAs o beta-bloqueantes, corticoides con AAS o warfarina, IECAs con proclorperazina, y fenitoína con proclorperazina o ranitidina. En un análisis multivariable, se relacionó de forma significativa la aparición de IF con el número de medicamentos prescritos, el tipo de medicamento (tratamiento de comorbilidades) y con la presencia de tumor cerebral.

- Riechelmann y cols. (2008)<sup>199</sup>: estudio retrospectivo en 372 pacientes de cáncer terminales con el fin de determinar exclusivamente la frecuencia de IF potenciales de la terapia de soporte, para lo que utilizaron la base de IF Drug Interaction Facts<sup>®</sup>. Obtuvieron un total de 250 IF potenciales en 115 pacientes, la mayoría clasificadas como severidad moderada / grave (59%). Según el mecanismo de acción el 44% de las IF fueron farmacocinéticas, el 28% farmacodinámicas y el 28% restante con un mecanismo desconocido. Los medicamentos más implicados fueron warfarina y fenitoína, a pesar de que los más utilizados eran opioides, laxantes, paracetamol y corticosteroides.
- Voll y cols. (2010)<sup>200</sup>: estudian a 91 pacientes del Servicio de Oncohematología, 31 (34,1%) con cáncer de mama, para determinar la prevalencia de las IF potenciales entre los agentes antineoplásicos dispensados en el Servicio de Farmacia de un hospital holandés y los medicamentos dispensados en las oficinas de farmacia. Utilizan varias fuentes para detectar las IF (Pubmed<sup>®</sup>, Flockhart Table P450<sup>®</sup>, Micromedex<sup>®</sup> y libros de referencia holandeses). Encontraron 31 IF potenciales en 16 pacientes, considerando 15 IF clínicamente relevantes, las cuales requirieron una intervención. Los medicamentos implicados con mayor frecuencia fueron antirretrovirales (40%), IBP (20%) y antibióticos (20%); y el antineoplásico más frecuente fue el metotrexato (33%).

- Kannan y cols. (2011)<sup>201</sup>: estudio prospectivo con una duración de seis meses donde identificaron y documentaron las IF potenciales detectadas con la base Drug Interaction Facts<sup>®</sup>, en pacientes ingresados que recibían quimioterapia estándar en un hospital universitario de la India. Se incluyeron 75 pacientes, 15 (20%) con cáncer de mama, y se detectaron 213 IF, de las cuales, clasificándolas según su gravedad, 21 fueron mayores, 121 moderadas y el resto menores; además se produjeron 13 (6,1%) IF clínicamente significativas entre fármacos antineoplásicos y 14 (6,5%) entre un antineoplásico y otros fármacos prescritos para el tratamiento de comorbilidades. Analizando el mecanismo de acción, 187 (88%) IF fueron clasificadas como farmacocinéticas, 11 (5%) como farmacodinámicas y 15 (7%) como desconocidas. En este estudio se detectó una correlación positiva entre el número de medicamentos prescritos y el número de IF.
- Miranda y cols. (2011)<sup>202</sup>: estudio retrospectivo que evaluó 298 ingresos no planificados de pacientes oncológicos durante ocho meses, de los cuales, 39 se debieron a eventos adversos de los medicamentos: 36 se debieron a reacción adversa medicamentosa (RAM) y seis (2%) a IF. En las IF más frecuentes estuvieron implicados warfarina, captoprilo y fármacos antiinflamatorios. El análisis se realizó con la base de IF Drug Interaction Facts<sup>®</sup>. La RAM más común fue la neutropenia febril después de la quimioterapia. En este estudio, 33 pacientes (12,5%) tenían cáncer de mama.
- van Leeuwen y cols. (2011)<sup>203</sup>: entrevista realizada a 278 pacientes ambulatorios, 66 (23,7%) con cáncer de mama, que recibían tratamiento intravenoso, analizando las posibles IF mediante métodos electrónicos (Drug Interaction Facts<sup>®</sup>) y manuales (revisando informes). Identificaron un total de 348 IF, detectándose al menos una IF en 161 (58%) pacientes. El 34% de estas IF se clasificó como IF de gravedad mayor y el 60% de gravedad moderada. Los fármacos implicados con más frecuencia en estas IF fueron cumarínicos, quinolonas, antiepilépticos y la hidroclorotiazida. Las IF que provocaban prolongación del intervalo QT, toxicidad gastrointestinal y depresión del

SNC, fueron las más comunes. Según su mecanismo, 224 IF fueron farmacodinámicas (IF del SNC n=116, del intervalo QT n=56, gastrointestinal n=39, otros n=13), 92 farmacocinéticas y 32 desconocidas. En este estudio se consideró factor de riesgo el número de fármacos y el uso de medicamentos de venta libre.

- Chan y cols. (2011)<sup>204</sup>: determinan la prevalencia de IF en 281 pacientes de un centro de Singapur que toman antidepresivos y antineoplásicos orales de manera concomitante, utilizando la base de datos electrónica OncoRx<sup>®</sup> (<http://www.onco-informatics.com/>). El cáncer mayoritario en este estudio fue el de mama con 88 pacientes (31,3%). Los resultados fueron que 59 pacientes (21,0%) tenían IF potenciales, y que de las 66 combinaciones de antidepresivos y antineoplásicos orales que se identificaron en el estudio, sólo 17 producían IF potenciales (10 farmacocinéticas y el resto farmacodinámicas), aunque sólo en tres ocasiones, se había documentado clínicamente que causaran algún evento adverso. Las IF más frecuentes se produjeron entre amitriptilina / tamoxifeno, amitriptilina / gefitinib y fluvoxamina / tamoxifeno.
- Ko y cols. (2012)<sup>205</sup>: otro estudio retrospectivo, realizado en Singapur, revisó la prevalencia de IF potenciales que implican a algún antineoplásico oral, mediante el análisis de los registros de recetas electrónicas de los médicos de familia de 2007 a 2009 del centro más grande de la ciudad. Se revisaron un total de 39.772 recetas, prescritas a 8.837 pacientes que como mínimo tomaban un antineoplásico oral. Tras el análisis con las bases de IF Drug Interaction Facts<sup>®</sup> y Micromedex<sup>®</sup> se seleccionaron 58 IF clínicamente relevantes, IF presentes en el 5,4% de los pacientes tratados con antineoplásicos orales y en el 4,7% de las prescripciones de estos fármacos. Las parejas de fármacos prescritos con IF potenciales que implicaban un antineoplásico oral en un mayor número de pacientes fueron prednisolona / aspirina (276 pacientes y 998 prescripciones), metotrexato / amoxicilina (38 pacientes, 50 prescripciones) y metotrexato / ketoprofeno (37 pacientes y 147 prescripciones). El 53,3% de las IF observadas se encontraron dentro de la misma

prescripción y el resto (46,7%) en prescripciones separadas. Se objetivó un mayor riesgo de IF potenciales en los pacientes mayores, en los hombres y en los que tomaban prednisolona.

- van Leeuwen y cols. (2013)<sup>206</sup>: estudio multicéntrico retrospectivo que incluyó 898 pacientes ambulatorios con dispensación de medicamentos antineoplásicos orales de tres centros holandeses. Las posibles IF se identificaron utilizando métodos electrónicos (Drug Interaction Facts<sup>®</sup>) y manuales (revisando informes). Se detectaron 1359 IF en 426 pacientes, detectándose IF de gravedad mayor en 143 pacientes (16%). Los fármacos implicados con más frecuencia en estas IF graves fueron cumarínicos y opioides. Además la mayoría de estas IF afectaban al SNS, a la toxicidad gastrointestinal y a la prolongación del intervalo QT. El número de fármacos y el cáncer genitourinario se consideraron factores de riesgo. Según el mecanismo de las IF potenciales, se obtuvieron 1164 farmacodinámicas (IF del SNC n=848, gastrointestinal n=97, del intervalo QT n=45, otros n=174) y 195 farmacocinéticas. En este estudio 273 pacientes (30,4%) tenían cáncer de mama.
- Hadjibabaie y cols. (2013)<sup>207</sup>: estudio prospectivo realizado en un hospital iraní durante un periodo de seis meses con el objetivo de detectar el patrón y probables factores de riesgo de IF moderadas y graves. Para el análisis de las IF se utilizó la base Lexi-Interact<sup>®</sup> (Lexicomp<sup>®</sup>). Se incluyeron 132 pacientes hematológicos a los que se les administró un total de 1651 fármacos, siendo los cinco más prescritos: fluconazol (90,91%), trimetoprim-sulfametoxazol (71,97%), alopurinol (69,69%), imipenem (55,30%) y vancomicina (49,24%), mientras que las 3 clases de antineoplásicos más frecuentes fueron: antimetabolitos [citarabina (43,2%)], antraciclinas (39,4%) [daunorrubicina (n=31), idarrubicina (n=15), doxorubicina (n=4) y mitoxantrona (n=2)] y corticosteroides (31,1%). En 83 pacientes (66,88%) se detectó al menos una IF, obteniéndose un total de 185 IF de severidad moderada (38,38%) o grave (61,62%). Las clases de fármacos implicados en estas IF más frecuentes fueron los antifúngicos azólicos (31,35%), los inmunosupresores [ciclosporina, tacrolimus,

sirolimus, micofenolato de mofetilo (13,51%)], el trimetoprim-sulfametoxazol (9,73%), los anticolvulsivantes [fenitoína, valproico (8,11%)], y los antieméticos [granisetron, aprepitant (7,02%)].

- Kotlinska-Lemieszek y cols. (2014)<sup>208</sup>: estudio con el objetivo de analizar el uso de medicamentos en una cohorte de pacientes con cáncer avanzado y dolor severo, para identificar fármacos innecesarios y/o con riesgo de producir IF potenciales, utilizando la literatura publicada y los diferentes recursos electrónicos (principalmente de la página web de la FDA). En el estudio se incluyeron 2282 pacientes, de los que 301 (13,2 %) tenían cáncer de mama, procedentes de 17 centros de 11 países europeos. Estos pacientes recibían una media de 7,8 fármacos. El opiáceo más utilizado fue la morfina, seguida del fentanilo transdérmico y de la oxicodona oral. Los medicamentos coadministrados con mayor frecuencia con opiáceos fueron IBP, laxantes, corticosteroides, paracetamol, AINEs, metoclopramida, BZP, anticoagulantes, antibióticos, anticonvulsivos, diuréticos y antidepresivos. Se observó que aproximadamente un 45% de los pacientes utilizaban algún medicamento potencialmente innecesario, mientras que un 7% usaban tratamientos duplicados o que antagonizaban, que con frecuencia producían IF que aumentaban el riesgo de sedación, ulceraciones gástricas, hemorragias, complicaciones cardíacas y neuropsiquiátricas. Una gran número de pacientes estaban expuestos a IF farmacocinéticas debidas al citocromo P450, ya que un 58,3% de los pacientes utilizaban opiáceos de tercer escalón y un 12,8% BZP que eran sustratos fuertes de la isoenzima CYP3A4; además, un 9,2% de los pacientes tomaban inhibidores (moderados o fuertes) del CYP3A4 (antifúngicos azoles, ciprofloxacina, macrólidos, verapamilo, diltiazem, y nelfinavir), mientras que un 2,4% utilizaban inductores (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, modafinilo, rifampicina y efavirenz).
- Lopez-Martin y cols. (2014)<sup>209</sup>: estudian durante 3 meses las IF clínicamente significativas de 75 pacientes tratados con quimioterapia en un hospital español, utilizando las bases de interacciones Lexi-Interact<sup>®</sup> y Bot-PLUS<sup>®</sup>. Los cánceres más frecuentes fueron pulmón

(23%) y mama (21%). La media de edad de los pacientes fue de 59 años y estos consumían una media de 4,6 fármacos. Se detectaron IF clínicamente significativas en el 41% (31) de los pacientes, siendo 61 IF clasificadas de riesgo D (considerar modificación del tratamiento) en Lexi-Interact<sup>®</sup> y en la categoría roja en Bot-PLUS<sup>®</sup> (contraindicadas). El número medio de IF clínicamente relevantes fue de 1,7 IF por paciente con Lexi-Interact<sup>®</sup> y 1,4 con Bot-PLUS<sup>®</sup>. El 35% de los pacientes con Lexi-Interact<sup>®</sup> y el 27% con Bot-PLUS<sup>®</sup> presentaron alguna IF clínicamente relevante. El 80,3% de las IF clínicamente relevantes estaban relacionadas con la toxicidad del tratamiento y el 19,7% con su eficacia. Los principales grupos de fármacos implicados en interacciones clínicamente significativas eran agentes citostáticos, antieméticos y antidepresivos. Los grupos de fármacos que interactuaron con mayor frecuencia fueron antineoplásicos / antineoplásicos (11,4%), antieméticos / antidepresivos (9,8%), AINEs / AINEs (5%) y AINEs / diuréticos (5%). El mecanismo de acción fue farmacocinético en el 53% de las IF (50% mediadas por el citocromo P450) y farmacodinámico en el 47% restante. El género femenino y el número de fármacos se asociaron con un mayor riesgo de IF clínicamente significativas. El farmacéutico realizó 20 intervenciones (35% de los pacientes con IF). Las intervenciones se centraron principalmente en recomendaciones de modificar o discontinuar la prescripción de medicamentos, y fueron aceptadas en el 94% de los casos.

- van Leeuwen y cols. (2015)<sup>210</sup>: estudio prospectivo de un año de duración que reclutó a 302 pacientes que iniciaban tratamiento antineoplásico oral o intravenoso. A través de dos programas de interacción de fármacos (Micromedex<sup>®</sup> y Drugs.com), se comprobó la medicación de estos pacientes y posteriormente las IF detectadas eran evaluadas por un comité de farmacólogos que determinaban su importancia; si una IF se consideraba clínicamente relevante, se proponía un cambio en el tratamiento al oncólogo. Tras el análisis se obtuvieron 603 IF, de las cuales, 120 se consideraron clínicamente relevantes, detectadas en un total de 81 pacientes. En 39 de estos

pacientes, el oncólogo realizó una intervención previa al análisis, mientras que en el resto (42) la propuesta se realizó por parte del comité tras el análisis (todas aceptadas por el oncólogo). Según el mecanismo de acción, 52 de las IF clínicamente relevantes fueron farmacodinámicas, 34 farmacocinéticas y 34 desconocidas. El número de comorbilidades y de fármacos “de venta libre” fueron identificadas como factores de riesgo. En este estudio 58 pacientes (19,2%) tenían cáncer de mama.

- Stoll y cols. (2015)<sup>211</sup> : estudio prospectivo de 113 pacientes hospitalizados sometidos a quimioterapia sistémica en la Unidad de Onco-hematología de un hospital de Brasil. Para analizar las IF se utilizó la base de datos Lexi-Interact<sup>®</sup>. Estos pacientes utilizaban una media de  $8,9 \pm 2,7$  medicamentos / día, todos tenían al menos una IF potencial y un 46% al menos una IF de gravedad mayor. Sólo el 13,7% de las IF implicaban a un agente antineoplásico, identificadas en el 62,8% de los pacientes. La mayoría de las IF eran de gravedad moderada, el 6,4% de gravedad mayor, y en un 8,5% se recomendaba modificar la terapia. Según el mecanismo, 647 IF (55,7%) fueron farmacocinéticas, 458 (39,4%) farmacodinámicas y 56 desconocidas (4,8%). Se identificaron como factores de riesgo de aparición de IF el número de fármacos prescritos y la edad.
- Ussai y cols. (2015)<sup>212</sup>: estudio realizado en 64 pacientes ambulatorios con tumores sólidos malignos en tratamiento con antineoplásicos, siendo el de mama (43%) el más frecuente. Las IF se dividieron en 2 grupos, las IF que implicaban a un antineoplásico (IFA) y las que no (IFnA). Un 34% de los pacientes tenían alguna IF. Los fármacos implicados con más frecuencia en las IFA eran warfarina (33% de las IFA) y fenitoína (17%). La warfarina interaccionaba con tamoxifeno (gravedad mayor) y con capecitabina/paclitaxel (gravedad moderada), todas ellas asociadas con un aumento del riesgo hemorrágico. La fenitoína interacciona con cisplatino, aumentando el riesgo de epilepsia al disminuir los niveles de fenitoína. El AAS estaba implicado en el 60% de las IFnA y la combinación AAS y warfarina (40% del total de IFnA) aumentó el riesgo de hemorragia en 4 pacientes.

- Fernández de Palencia Espinosa y cols. (2015)<sup>213</sup>: estudio de cohorte prospectivo realizado en un hospital terciario durante un período de 12 semanas. Se recogían las prescripciones de todos los pacientes hospitalizados a cargo del Servicio de Oncología dos veces por semana, y se analizaban a través de dos bases de datos: Micromedex<sup>®</sup> y Drug Interaction Facts<sup>®</sup>, registrándose todas las IF potenciales identificadas. Se detectaron un total de 1956 IF potenciales (1.521 IF con Micromedex<sup>®</sup> y 435 IF con Drug Interaction Facts<sup>®</sup>) en 699 tratamientos. La prevalencia de tratamientos con IF fue del 81,0% con Micromedex<sup>®</sup> y del 32,6% con Drug Interaction Facts<sup>®</sup>. Los grupos farmacológicos implicados con más frecuencia en esas IF fueron los agentes depresores del SNC y los antieméticos. En el análisis multivariante, la presencia de IF potenciales se relacionó con un mayor número de fármacos no antineoplásicos, en ambas bases de datos. En este estudio 27 pacientes (11,0 %) tenían cáncer de mama y 69 de los tratamientos analizados (9,9 %) pertenecían a este grupo.
- Fernández de Palencia Espinosa y cols. (2017)<sup>214</sup> : Estudio metodológicamente idéntico al de 2015, realizado en pacientes hematológicos. Se detectaron un total de 2.061 IF potenciales (1.321 IF con Micromedex<sup>®</sup> y 740 IF con Drug Interaction Facts<sup>®</sup>) en 317 tratamientos de 58 pacientes. La prevalencia de IF fue del 74,1% con Micromedex<sup>®</sup> y del 56,8% con Drug Interaction Facts<sup>®</sup>. Los fármacos implicados con mayor frecuencia fueron: antifúngicos azólicos, inmunosupresores, antieméticos, antidepresivos, supresores de ácidos y corticosteroides. El principal factor de riesgo asociado con el aumento en la probabilidad de IF fue el aumento en el número de fármacos no antineoplásicos.
- Díaz-Carrasco y cols. (2018)<sup>215</sup>: Con la misma metodología descrita por Fernández de Palencia Espinosa, realizan un estudio en pacientes oncológicos utilizando la base de datos Lexicomp<sup>®</sup>. Se detectaron un total de 1.850 IF en 218 tratamientos. La prevalencia de tratamientos con al menos una interacción clínicamente relevante fue de un 95%, siendo del 94,5% para las de nivel C y del 26,1% para los niveles D y X. Los analgésicos opioides, antipsicóticos (butirofenonas), BZP,

pirazolonas, glucocorticoides y heparinas fueron los fármacos involucrados de forma más común en las interacciones detectadas, mientras que las interacciones con antineoplásicos fueron mínimas, destacando las relacionadas con paclitaxel y entre metamizol y diversos antineoplásicos.

En cuanto a la epidemiología de las IF en población onco-hematológica pediátrica, hay pocos datos al respecto. A continuación citamos 2 estudios:

- Fernández de Palencia Espinosa y cols. (2014)<sup>216</sup>: Estudio prospectivo, observacional y descriptivo, realizado en los pacientes de la Unidad Pediátrica Onco-hematológica. Se recogieron los tratamientos prescritos de cada paciente, dos veces por semana, durante un periodo de 3 meses y se determinó la prevalencia de IF, a través de dos bases de datos, Micromedex<sup>®</sup> y Drug Interaction Facts<sup>®</sup>. Se detectaron un total de 506 IF entre ambas bases, en los 150 tratamientos de 37 pacientes pediátricos, siendo coincidentes en 342 (67,6%) IF. La prevalencia de tratamientos con IF fue del 44,7% con Micromedex<sup>®</sup> y del 51,3% con Drug Interaction Facts<sup>®</sup>. Los fármacos implicados con mayor frecuencia fueron: amikacina, antifúngicos azoles, antieméticos y ciclosporina. El principal factor de riesgo asociado con el aumento en la probabilidad de IF fue el aumento en el número de fármacos.
- Balk y cols. (2017)<sup>217</sup>: Estudio exploratorio realizado en 73 pacientes ambulatorios de oncología pediátrica con una media de edad de 8,9 años. Se recogió la siguiente información: medicamentos prescritos, de venta libre, complementarios / alternativos y suplementos dietéticos; además de las comorbilidades de los pacientes. Las IF se detectaron mediante dos bases: Micromedex<sup>®</sup> y una base holandesa (G-Standard), obteniendo 67 IF diferentes (66 con Micromedex<sup>®</sup>, 14 con G-Standard y 13 IF en ambas). La mayoría de IF se dieron entre fármacos no antineoplásicos (25/35), y sólo un tercio entre un antineoplásico y otro fármaco (10/35). Las IF relacionadas con la prolongación del intervalo QT fueron motivo de intervención.

### **3.10 Probabilidad de las interacciones farmacológicas**

Las IF potenciales o teóricas pueden producir efectos negativos en la seguridad y eficacia del tratamiento farmacológico del paciente. La probabilidad de que se desencadene una IF clínicamente relevante dependerá de diversos factores, siendo necesario estudiar las IF en el entorno farmacoterapéutico del paciente, aumentando el conocimiento de diversos aspectos de interés terapéutico, entre los que destacan que:

- Permite conocer si la combinación de dos fármacos puede producir un efecto inesperado 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.
- Algunas IF con 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 disponible en las fuentes de información primaria y/o en las bases de datos de IF<sup>218</sup>.

### **3.10.1 Concepto de probabilidad de interacción farmacológica**

Para determinar la probabilidad, se utilizan algoritmos o escalas de probabilidad que incluyen diferentes cuestiones clínicas que, en función de la respuesta, permiten establecer si el evento está producido o no por una IF. Existen diferentes herramientas, siendo las más usadas el algoritmo de Naranjo<sup>219</sup> y la escala de probabilidades de IF (EPIF) de Horn<sup>218</sup>. Ambas escalas han sido propuestas por expertos en este área de conocimiento y son las que se utilizan con mayor frecuencia para notificar o publicar una IF en la bibliografía.

#### **3.10.1.1 Algoritmo de Naranjo<sup>219</sup>**

Clásicamente, la metodología para establecer la probabilidad de una reacción adversa debida a un medicamento se basaba en la utilización del algoritmo de Naranjo, propuesto en la década de los 80. Este algoritmo es un método sencillo que 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 17).

Entre las ventajas del algoritmo de Naranjo destacarían la sencillez para resolver el cuestionario e interpretar sus resultados. Sin embargo, este algoritmo tiene una serie de limitaciones importantes para determinar la probabilidad de una IF, al no considerar la presencia de dos fármacos en el evento, ya que está orientada a los efectos adversos generados por un sólo fármaco, y algunas de las cuestiones que propone, son difíciles de justificar en el área de las IF.

Hasta la publicación reciente de la EPIF de Horn, algoritmo de referencia en la actualidad, el de Naranjo se utilizaba tanto para identificar la probabilidad de que un fármaco produjera un efecto adverso como si dos fármacos podían interaccionar.

PREGUNTAS	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
<b>PUNTUACIÓN TOTAL</b>	<b>&gt;9:</b> RAM Definitiva <b>5-8:</b> RAM Probable <b>1-4:</b> RAM Posible <b>&lt;1:</b> RAM Dudosa		

Tabla 17. Algoritmo de Naranjo<sup>219</sup>.

### **3.10.1.2 Escala de Probabilidades de Interacciones Farmacológicas o algoritmo de Horn<sup>218</sup>**

La EPIF o algoritmo de Horn, ha sido diseñada para determinar la probabilidad de relacionar un evento con una IF. Está basada en la escala de probabilidad de efectos adversos de Naranjo, pero considerando la participación de dos fármacos en el evento, el 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.

La EPIF de Horn también se basa en diez cuestiones clínicas, recogidas en la Tabla 18, que deben responderse atribuyendo una puntuación independiente

por respuesta y una puntuación global obtenida tras la suma de todos los resultados.

PREGUNTAS*	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 Desconocido 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
<b>PUNTUACIÓN TOTAL</b>	<b>&gt;8: Altamente probable</b> <b>5-8: Probable</b> <b>2-4: Posible</b> <b>&lt;2: Dudosa</b>		

\*Directrices para la cumplimentación:

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

**Tabla 18.** Algoritmo de Horn<sup>218</sup>.

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

- 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 semivida de eliminación condicionará el momento de mayor efecto inhibitorio, y en el FO, su semivida de eliminación 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, etc.), 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.

A pesar de que la EPIF de Horn presenta un contenido mucho más aplicable a las IF que el Algoritmo de Naranjo, también presenta algunas limitaciones, como la de 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).

### 3.11 Relevancia clínica de la interacción farmacológica<sup>220</sup>

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 la 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:

- a) 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, hospitalización o anomalías congénitas.
- b) 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.
- c) 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.

- d)** 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<sup>221</sup>. 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<sup>222</sup>.

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

- a)** Bien documentadas: se ha referenciado en algún ensayo clínico publicado o en varios casos clínicos documentados.
- b)** Documentadas: se ha documentado en la ficha técnica del medicamento o en algunos casos clínicos.
- c)** 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.

- a)** 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.
- b)** 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.

- c) 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 la eficacia.
- d) Nivel IV: riesgo bajo o leve. Los efectos de la IF se consideran tolerables. No requeriría intervención.

### **3.12 Principales bases de datos de interacciones farmacológicas**

A nivel internacional, disponemos de un gran número de bases de datos de IF, con una gran heterogeneidad en el formato de cada una de ellas. La forma de clasificar la gravedad, la significación clínica y el nivel de evidencia prácticamente no coinciden en ninguna de estas bases, llegando incluso a no recogerse en alguna de ellas; y sólo en algunos casos se incluyen las referencias bibliográficas. Además estas bases están disponibles en diferentes idiomas, diferentes formatos, con acceso gratuito y de pago, etc. Todas estas cuestiones dificultan la elección de la base de datos de IF más adecuada.

En el año 2004, Robert Barrons<sup>223</sup>, profesor asociado de la Facultad de Farmacia en la Universidad Xavier de Louisiana, realizó un análisis de las bases de datos de IF con el fin de valorar su precisión, extensión y facilidad de manejo. Para evaluar la precisión de cada base se utilizaron 40 IF clínicamente relevantes y 40 IF sin relevancia clínica, calificándola en función de la suma de la sensibilidad, la especificidad y el valor predictivo positivo y negativo de cada software; la extensión se determinó en función del número de monografías de IF de la base; mientras que la facilidad de manejo se puntuó en función del tiempo necesario para determinar cinco IF importantes. La puntuación final se obtuvo de la suma de estos tres parámetros. Los resultados dieron una puntuación de 777 de un total de 800 posibles a iFacts<sup>®</sup>, de 756 a Lexi-Interact<sup>®</sup> y del 688 a Mobile Micromedex<sup>®</sup>. El autor consideró las dos primeras bases excelentes para el análisis de IF.

En el año 2009, un grupo de farmacéuticos del Servicio Andaluz de Salud<sup>224</sup> publicó un trabajo donde identificaron las bases de datos de IF disponibles y valoró su calidad estructural. Estos farmacéuticos realizaron una búsqueda bibliográfica, sin encontrar referencias fiables, por lo que decidieron establecer sus propios criterios de exclusión y calidad estructural, cuatro criterios de calidad mínima: estratificación según grado de gravedad, clasificación según nivel de evidencia, referencia bibliográfica de datos, descripción del manejo clínico; además incluyeron 11 criterios que aportaban peso ponderal. Los investigadores identificaron 54 bases, de las cuales 30 cumplían criterios de exclusión y 15 no reunían criterios mínimos, por lo que se valoraron estos criterios en las nueve bases restantes: Bot-plus<sup>®</sup> y Medinteract<sup>®</sup> (100%), Guía de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, Lexi-interact<sup>®</sup> y Medscape<sup>®</sup> (89%), Hansten (83%), Micromedex<sup>®</sup> y Stockley (78%), Drug Interactions Facts<sup>®</sup> (68%). El 92% de las bases de datos describen el mecanismo de acción, el 87% estructura la información por principio activo, el 75% declara no 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.

En el primer artículo la base de datos Lexi-Interact<sup>®</sup> obtuvo la mejor puntuación, mientras que en el segundo artículo fue calificada con la segunda mejor puntuación, no alcanzando la nota máxima sólo por no haber sido puntuada en el apartado de autoría (sólo puntuaban: universidad, administración pública o sociedad científica), aunque en el artículo indican que los autores de la misma son profesionales y expertos del sector; además en ambos artículos destacan la calidad de esta base.

### **3.12.1 Actitud ante las interacciones farmacológicas**

Las IF no son la única causa de iatrogenia que puede tener un paciente atendido en el hospital, pero es una de las causas más fáciles de controlar. Existen 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 IF, 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 IF sólo causan reacciones adversas en una minoría de pacientes, es importante conocer los factores de riesgo para poder reducir la probabilidad de aparición de la IF y la gravedad del cuadro clínico.

Frente a una posible IF, 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 IF. No debemos olvidar que la decisión de asociar medicamentos siempre debe basarse en la evidencia disponible en el momento de la toma de dicha decisión, y que en el caso de que sea necesaria una asociación que entrañe riesgo de interacción, deben tomarse las precauciones necesarias para evitarla, prevenirla o detectarla.

Citamos una serie de recomendaciones generales para manejar las IF, dadas por Cozza y cols.<sup>151</sup>:

- Evitar la prescripción de fármacos que inhiban o induzcan significativamente las isoenzimas responsables de la metabolización, siempre que sea posible.
- Prescribir fármacos que se eliminen por varias vías metabólicas.
- Prescribir fármacos que no tengan consecuencias graves si su metabolismo se encuentra aumentado o reducido.
- 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.



## **4. METODOLOGÍA**



#### **4.1 Diseño del estudio**

Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo.

#### **4.2 Población y ámbito**

Se incluyeron todos los pacientes adultos con cáncer de mama que recibieron quimioterapia adyuvante o neoadyuvante, a cargo del Servicio de Oncología Médica del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA), durante el periodo de estudio.

#### **4.3 Periodo de estudio**

Se recogieron los datos de todos los pacientes susceptibles de estudio que iniciaron tratamiento adyuvante o neoadyuvante entre el 01/01/2013 y el 31/12/2014.

#### **4.4 Variables del estudio**

##### **a) Variables de caracterización del paciente:**

- Variables demográficas: edad y sexo.
- Medidas antropométricas: peso, talla, índice de masa corporal (IMC) y superficie corporal (SC).
- Valores analíticos: creatinina sérica (mg/dL), hemoglobina (g/dL), plaquetas  $\times 10^3$  cel/ $\mu$ L, leucocitos  $\times 10^3$  cel/ $\mu$ L, neutrófilos  $\times 10^3$  cel/ $\mu$ L, aspartato-aminotransaminasa (U/L), alanino-aminotransaminasa (U/L) y bilirrubina total (mg/dL). Los valores analíticos normales quedan reflejados en la Tabla 19.
- Comorbilidades y su tratamiento asociado.
- Alergias medicamentosas del paciente.

- Factores ambientales: consumo de tabaco <sup>225</sup> (fumadores leves, moderados y severos), consumo de alcohol<sup>226</sup> (de bajo riesgo, de riesgo y perjudicial), años de tratamiento con anticonceptivos orales (ACHO), con terapia hormonal sustitutiva (THS) y para la infertilidad (si/no)
- Factores hormonales y reproductivos: edad de aparición de la menarquia, edad de comienzo de la menopausia, número de gestaciones, de abortos, de partos y de mujeres lactantes.

PARÁMETRO ANALÍTICO:	MUJER	VARÓN
Creatinina sérica (mg/dL)	0,5-0,9	0,7-1,2
Aspartato-aminotransaminasa (U/L)	5-32	5-40
Alanino-aminotransaminasa (U/L)	5-33	5-40
Hemoglobina (g/dL)	12,3-15,3	14-17,4
Plaquetas x 10 <sup>3</sup> cel/ $\mu$ L	150-350	150-350
Leucocitos x 10 <sup>3</sup> cel/ $\mu$ L	4,5-11	4,5-11
Neutrófilos x 10 <sup>3</sup> cel/ $\mu$ L	1,8-4	1,8-4
Bilirrubina total (mg/dL)	0,05-1,2	0,05-1,2

**Tabla 19.** Valores analíticos, rango de normalidad.

**b) Variables de caracterización de la enfermedad:**

- Estudio inmunohistoquímico:
  - Receptores Hormonales RE / RP.
  - Estado HER2+.
  - Ki 67.
- Clasificación TNM<sup>12</sup> y estadio de la enfermedad.

**c) Variables relacionadas con el tratamiento:**

- Esquema de tratamiento.
- Número de ciclos administrados.
- Número de fármacos totales y divididos en tres grupos:
  - Tratamiento antineoplásico: Fármacos destinados a tratar el tumor, independientemente de su mecanismo de acción (incluyendo quimioterapia clásica y anticuerpos monoclonales).

- Tratamiento sintomático y de soporte: Fármacos utilizados para prevenir o disminuir la toxicidad, y aumentar la tolerancia del tratamiento antineoplásico administrado.
- Resto de tratamientos: Todos los fármacos no incluidos en los grupos anteriores.

**d) Variables resultado:**

- Interacciones farmacológicas potenciales detectadas.
  - Se registrarán IF de nivel C, D y X.
- Reacciones adversas experimentadas durante el tratamiento, para cada ciclo, expresando su gravedad según los Common Terminology Criteria for Adverse Events versión 4.03.
- Retrasos de tratamiento: número de días que se retrasó la administración del tratamiento respecto a la periodicidad prevista en el esquema pautado, siempre que el retraso fuera mayor o igual a 7 días.
- Reducciones de dosis: porcentaje de reducción aplicado respecto a la dosis correspondiente en el esquema pautado.
- Dosis omitidas: dosis prevista en el esquema pautado que no se administró.
- Intensidad de dosis relativa (IDR) en base al método de Hryniuk y cols.<sup>227</sup>. Se calculó la IDR promedio de los antineoplásicos recibidos por el paciente.
- Respuesta patológica de los tratamientos neoadyuvantes, según los criterios de MYP<sup>51</sup>.
- SLE: tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta la recaída / recurrencia de la enfermedad o la muerte por cualquier causa.
- SG: tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta la muerte por cualquier causa.

#### **4.4.1 Procedimiento para el registro de los fármacos**

Se registraron los fármacos del esquema de quimioterapia adyuvante / neoadyuvante que recibió cada paciente, incluyendo todos los fármacos de soporte. Además se registraron el resto de fármacos que utilizó el paciente durante la administración de la quimioterapia.

Durante el registro de los fármacos se tuvieron las siguientes consideraciones:

- Los fármacos se evaluaron por principio activo, considerando las combinaciones de 2 ó más principios activos, por separado.
- Se recogieron las vías de administración de cada fármaco: oral, sublingual, parenteral (iv, im, sc), inhalatoria, tópica, etc.
- Se clasificaron por grupo terapéutico según la clasificación ATC (anatómica-terapéutica-química) de medicamentos hasta el subgrupo químico.

#### **4.5 Fuentes de datos**

Los datos se recogieron de la historia clínica del paciente tanto manual como informatizada (Selene<sup>®</sup>), del programa informático de gestión de los tratamientos antineoplásicos (Farhos Oncología<sup>®</sup>) y del programa de dispensación a pacientes externos (Sinfhos-Dipex<sup>®</sup> y Silicon<sup>®</sup>).

Tras lo descrito en el Apartado 3.12 (Principales bases de datos de interacciones farmacológicas), las IF potenciales se obtendrán utilizando la base de datos de IF Lexicomp<sup>®</sup> 228 y se clasificarán según su grado de evidencia, severidad y riesgo (ver Tablas 20, 21 y 22); y según al grupo al que pertenecen (ver Tabla 23): antineoplásicos entre sí, antineoplásico con medicación de soporte, etc.

<b>Nivel de severidad:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Leve:</b> Los efectos son considerados tolerables en la mayoría de los casos, sin necesidad de una intervención médica.</li> <li>• <b>Moderado:</b> Sería necesaria la intervención médica para tratar los efectos ocasionados.</li> <li>• <b>Grave:</b> Los efectos provocados por la IF pueden ocasionar la hospitalización, el fracaso terapéutico, lesiones permanentes o incluso la muerte.</li> </ul>

**Tabla 20.** Niveles de severidad definidos en Lexicomp®.

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

**Tabla 21.** Niveles de evidencia definidos en Lexicomp®.

<b>Nivel de riesgo:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>C: Monitorizar el tratamiento.</b> Los beneficios suelen superar los riesgos asociados al uso concomitante de ambos fármacos. Se recomienda un plan de monitorización o seguimiento del paciente para determinar posibles efectos negativos. Puede ser necesario un ajuste de dosis de uno o ambos fármacos.</li> <li>• <b>D: Considerar la modificación del tratamiento.</b> Valorar para cada paciente la relación beneficio / riesgo. Puede precisarse monitorización estrecha del paciente, cambios empíricos de dosis o elección de un agente alternativo.</li> <li>• <b>X: Evitar combinación.</b> Los riesgos asociados al uso combinado superan generalmente los beneficios. Contraindicado.</li> </ul>

**Tabla 22.** Niveles de riesgo definidos en Lexicomp®.

<b>Grupo de fármacos implicados en la IF:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Tipo 1:</b> IF entre antineoplásicos.</li> <li>• <b>Tipo 2:</b> IF entre antineoplásicos y medicación de soporte.</li> <li>• <b>Tipo 3:</b> IF entre la medicación de soporte.</li> <li>• <b>Tipo 4:</b> IF entre antineoplásicos y resto de medicación.</li> <li>• <b>Tipo 5:</b> IF entre la medicación de soporte y resto.</li> <li>• <b>Tipo 6:</b> IF entre el resto de medicación.</li> </ul>

**Tabla 23.** Tipos de IF en función de los fármacos implicados.

#### **4.6 Análisis estadístico**

##### **a) Estadística descriptiva:**

- Datos demográficos: edad, sexo, comorbilidades.
- Datos de la enfermedad.
- Tratamiento antineoplásico: fase (adyuvancia, neoadyuvancia), esquema prescrito.

- De los fármacos prescritos durante el análisis (por paciente y por esquema): número de fármacos totales, de fármacos antineoplásicos, de fármacos de soporte y del resto de tratamiento; y cuáles son los más frecuentes. De los fármacos más frecuentes se registrará el grupo terapéutico según la clasificación ATC hasta el subgrupo químico.
- Interacciones más frecuentes y graves, por parejas, recogiendo el nivel de riesgo, grado de severidad, evidencia y mecanismo de la interacción para cada una de ellas.

Para las variables cualitativas se realizará una estadística descriptiva de cada una de ellas obteniendo la distribución de frecuencias absoluta y relativa. En los casos de variables cuantitativas, se calcularán los parámetros característicos de tendencia central y dispersión: media y desviación típica, o mediana y rango intercuartílico (percentil 25 - percentil 75). Se presentarán los intervalos de confianza al 95% para las variables cuantitativas de resultados asociados a los objetivos.

#### **b) Estudio epidemiológico:**

Calcular la prevalencia de:

- Interacciones:
  - IF totales
  - IF nivel X
  - IF nivel D
- Interacciones que impliquen antineoplásicos:
  - Antineoplásico / antineoplásico
  - Antineoplásico / tratamiento de soporte
  - Antineoplásico / resto de tratamientos
- Interacciones que no impliquen antineoplásicos:
  - Tratamiento de soporte / resto de tratamientos
  - Tratamiento de soporte / tratamiento de soporte
  - Resto de tratamiento / resto de tratamiento

El cálculo de prevalencia se hará para la población global, utilizando la siguiente fórmula:

$$\text{Prevalencia de la IF estudiada} = \frac{\text{n}^{\circ} \text{ de pacientes con alguna IF del tipo estudiado}}{\text{n}^{\circ} \text{ total de pacientes}} \times 100$$

**c) Estadística inferencial:**

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

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

- Número de IF totales de nivel D detectadas por la base de datos Lexicomp®: variable dependiente numérica que indica el número de IF totales de nivel D detectadas tras el análisis de los tratamientos prescritos al paciente.
- Número de IF totales de nivel X detectadas por la base de datos Lexicomp®: variable dependiente numérica que indica el número de IF totales de nivel X detectadas tras el análisis de los tratamientos prescritos al paciente.

Las variables independientes categóricas seleccionadas fueron:

- Presencia o ausencia de comorbilidades (sí/no).
- Presencia o ausencia de alergias (sí/no).
- IDR, se definieron dos grupos:  $IDR < 85\%$  e  $IDR \geq 85\%$ .
- Tipo de cirugía realizada (radical / conservadora).
- Retrasos de tratamiento (sí / no).
- Disminución de dosis (sí / no).
- Omisión de dosis (sí / no).
- RH+ (RE+ y/o RP+) (sí / no).
- Sobreexpresión / amplificación HER2 (sí / no).
- Valor de Ki67, se definieron dos grupos:  $Ki67 < 20$  y  $Ki67 \geq 20$ .
- Ingreso hospitalario (sí / no).
- Toxicidad hematológica de cualquier grado (sí / no).
- Toxicidad hematológica grado III / IV (sí / no).
- Toxicidad no hematológica de cualquier grado (sí / no).
- Toxicidad no hematológica grado III / IV (sí / no).
- Recaída del tumor (sí / no).
- *Exitus* (sí / no).

Las variables independientes numéricas seleccionadas fueron:

- Edad (años).

- Peso (Kg).
- Talla (cm).
- Superficie corporal [SC (m<sup>2</sup>)].
- Índice de masa corporal [IMC (Kg/cm<sup>2</sup>)].
- Número de comorbilidades padecidas por el paciente.
- Número total de fármacos prescritos.
- Número total de fármacos antineoplásicos.
- Número total de fármacos de soporte.
- Número total del resto de fármacos.
- IDR (%).
- Valor de Ki67 (%).

Las pruebas estadísticas utilizadas en el análisis univariante de las variables dependientes e independientes del estudio se indican en la tabla 24. Se asumió la distribución normal para las variables numéricas y como valor estadísticamente significativo  $p < 0,05$ .

		VARIABLE DEPENDIENTE	
		Catagórica	Numérica
VARIABLE INDEPENDIENTE	Catagórica	<b>Chi-cuadrado</b> (corrección de Yates) OR (IC95%): fuerza de asociación	<b>T student</b> (para muestras independientes)
	Numérica	<b>T student</b> (para muestras independientes)	<b>Correlación bivariada</b> (coeficiente r de Pearson): fuerza de asociación

**Tabla 24.** Pruebas estadísticas utilizadas en el análisis univariante.

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 (presencia / ausencia) del evento (IF de cualquier nivel, de nivel C, D o X) en función de las variables independientes categóricas y numéricas que resultaron incluidas en el modelo. 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 (totales, de nivel C, D y X) en función de las variables independientes numéricas que resultaron incluidas en el modelo ( $p < 0,05$ ).

El análisis de la SLE y la SG de los pacientes del estudio se hizo mediante el método de Kaplan-Meier, calculando la tabla de supervivencia y su gráfico, además de calcular la media y la mediana con sus intervalos de confianza al 95%. Se comparó la probabilidad de supervivencia por diferentes variables aplicando los test de Log-Rank y Breslow.

El análisis estadístico se realizó a partir del programa informático SPSS v.20.0 para Windows<sup>®</sup>

**d) Alternativas para evitar interacciones con relevancia clínica.**

Descriptivo de las alternativas que se podrían proponer para las interacciones relevantes más frecuentes y/o graves.

**e) Identificar los puntos críticos y proponer estrategias de mejora para reducir la probabilidad de interacciones.**

#### **4.7 Aspectos éticos / protección de datos**

Este estudio obtuvo el dictamen favorable del Comité Ético de Investigación Clínica del hospital, aprobado en el acta 11/2016 el 28 de noviembre de 2016.

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

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

El contenido de la hoja de recogida de datos, así como todos los documentos generados durante el estudio y la base de datos, serán protegidos de usos no permitidos por personas ajenas a la investigación y, por tanto, serán considerados estrictamente confidenciales y no serán revelados a terceros.

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

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

## **5.RESULTADOS**



### **5.1 Análisis descriptivo de las características de la población de estudio**

Durante el periodo de estudio iniciaron quimioterapia adyuvante o neoadyuvante 273 pacientes con cáncer de mama. Las características demográficas y los principales antecedentes de los 273 pacientes incluidos se recogen en la Tabla 25, los datos analíticos al inicio del tratamiento en la Tabla 26, y los principales antecedentes ginecológicos de las 271 mujeres del estudio en la Tabla 27.

VARIABLES		n=273 pacientes
Edad mediana (años [rango]):		52 [45-60]
Peso medio (kg $\pm$ DE):		69,70 $\pm$ 12,73
Talla media (cm $\pm$ DE):		157,41 $\pm$ 9,28
Superficie corporal media (m <sup>2</sup> $\pm$ DE):		1,70 $\pm$ 0,16
Índice de masa corporal media (kg/m <sup>2</sup> $\pm$ DE):		28,60 $\pm$ 10,14
Sexo:	Mujeres (n):	271 (99,27%)
	Hombres (n):	2 (0,73%)
Comorbilidades:	No (n):	121 (44%)
	Sí (n):	152 (56%)
	Sí (Media $\pm$ DE):	2,00 $\pm$ 1,34
Alergias:	Sí (n):	27 (9,89%)
	No (n):	246 (90,11%)
Fumadores:	Leves (n):	25 (9,16%)
	Moderados (n):	14 (5,13%)
	Severos (n):	37 (13,55%)
	Cantidad de cigarrillos N/D (n):	22 (8,06%)
Consumidores de alcohol:	Bajo riesgo (n):	11 (4,03%)
	Consumo de riesgo (n):	8 (2,93%)
	Consumo perjudicial (n):	1 (0,37%)
Tratamiento previo con*:	ACHO (n):	52 (19,19%)
	Tiempo medio (años $\pm$ DE):	5,36 $\pm$ 4,91
	THS (n):	11 (4,06%)
	Tiempo medio (años $\pm$ DE):	5,10 $\pm$ 2,13
	Tratamiento infertilidad (n):	4 (1,48%)

N/D (Datos no disponibles), ACHO (Anticonceptivos Combinados Hormonales Orales), THS (Terapia Hormonal Sustitutiva) \*Cálculos realizados sobre las 271 mujeres

**Tabla 25.** Características demográficas y antecedentes de los pacientes del estudio.

DATOS	N	VALOR INICIAL MEDIO ( $\pm$ DE)
<b>Creatinina sérica (mg/dL)</b>	221	0,72 $\pm$ 0,12
<b>GOP (U/L)</b>	152	18,89 $\pm$ 7,52
<b>GPT (U/L)</b>	184	18,27 $\pm$ 12,22
<b>Hemoglobina (g/dL)</b>	235	13,60 $\pm$ 1,13
<b>Plaquetas x 10<sup>3</sup> cel/<math>\mu</math>L</b>	237	268,69 $\pm$ 71,82
<b>Leucocitos x 10<sup>3</sup> cel/<math>\mu</math>L</b>	238	7,62 $\pm$ 12,64
<b>Neutrófilos x 10<sup>3</sup> cel/<math>\mu</math>L</b>	236	3,91 $\pm$ 1,48
<b>Bilirrubina total (mg/dL)</b>	177	0,42 $\pm$ 0,20

**Tabla 26.** Valores analíticos medios de los pacientes al inicio del estudio.

VARIABLES	n=271 pacientes
<b>Mujeres premenopáusicas (n):</b>	127 (46,86%)
<b>Mujeres menopáusicas (n):</b>	133 (49,08%)
<b>N/D (n):</b>	11 (4,06%)
<b>Edad media de la menarquia (edad <math>\pm</math> DE):</b>	12,28 $\pm$ 1,60
<b>Edad media de inicio de la menopausia* (edad <math>\pm</math> DE)</b>	49,06 $\pm$ 4,91
<b>Número de mujeres nuligestas (n):</b>	34 (12,55%)
<b>Número de mujeres gestantes (n):</b>	236 (87,08%)
<b>N/D (n):</b>	1 (0,37%)
<b>Número mediano de gestaciones [rango]**</b>	2 [1-3]
<b>Número mediano de abortos [rango]**</b>	0 [0-1]
<b>Número mediano de partos [rango]**</b>	2 [2-3]
<b>Número de mujeres lactantes** (n):</b>	51 (21,61%)

N/D (Datos no disponibles), ACHO (Anticonceptivos Combinados Hormonales Orales), THS (Terapia Hormonal Sustitutiva)

\* Cálculos realizados sobre las 133 mujeres menopáusicas.

\*\*Cálculos realizados sobre las 236 pacientes gestantes

**Tabla 27.** Historia ginecológica de las mujeres del estudio.

Los pacientes incluidos presentaban un total de 304 comorbilidades, descritas en la Tabla 28, siendo las tres comorbilidades más frecuentes dislipemia en 65 pacientes (23,81%), hipertensión arterial en 62 (22,71%) y síndrome ansioso-depresivo en 45 (16,48%). Los cinco subgrupos químicos, según la clasificación ATC, más prescritos para su tratamiento fueron: derivados de BZP (N05BA) en 78 pacientes (28,57%), inhibidores de la bomba de protones (A02BC) en 76 (27,84%), inhibidores de la HMG CoA reductasa (C10AA) en 59 (21,61%), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (N06AB) en 35 (12,82%) y hormonas tiroideas (H03AA) en 27 (9,89%).

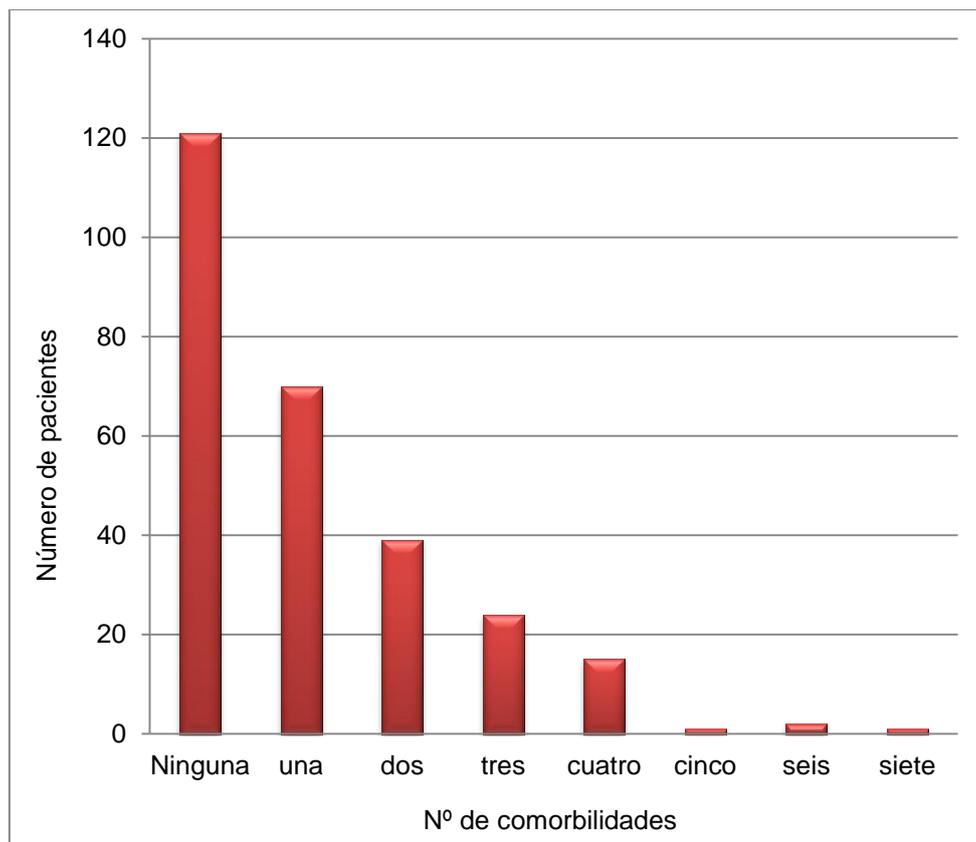
COMORBILIDADES	NÚMERO	COMORBILIDADES	NÚMERO
<b>Endocrinas:</b>	<b>112</b>	<b>Digestivas:</b>	<b>14</b>
Dislipemia	65	Hernia de hiato	7
Hipotiroidismo	24	Gastritis	4
Hipertiroidismo	2	Dispepsia	1
Diabetes mellitus tipo 2	20	Esófago de Barrett	1
Hiperglucemia	1	Colon irritable	1
<b>Cardiovasculares:</b>	<b>73</b>	<b>Otorrinolaringológicas:</b>	<b>6</b>
Hipertensión arterial	62	Vértigo	6
Arritmia cardíaca	5	<b>Respiratorias:</b>	<b>6</b>
Insuficiencia venosa crónica	3	Asma	5
Insuficiencia cardíaca	1	EPOC	1
Trombosis venosa profunda	1	<b>Neurológicas:</b>	<b>6</b>
Miocardopatía hipertrófica	1	Migraña	5
<b>Trastornos mentales:</b>	<b>48</b>	Cefalea	1
Síndrome ansioso-depresivo	45	<b>Oculares:</b>	<b>3</b>
Esquizofrenia	1	Glaucoma	3
Trastorno bipolar	1	<b>Hematológicas:</b>	<b>2</b>
Psicosis	1	Anemia ferropénica	2
<b>Enfermedades reumáticas y musculoesqueléticas:</b>	<b>29</b>	<b>Dermatológicas:</b>	<b>2</b>
Artrosis	12	Psoriasis	2
Osteoporosis	6	<b>Renales:</b>	<b>1</b>
Hernias discales	5	Insuficiencia renal crónica leve	1
Osteopenia	2	<b>Infeciosas:</b>	<b>1</b>
Fibromialgia	2	VIH	1
Ciatalgia	1	<b>Ginecológicas:</b>	<b>1</b>
		Endometriosis	1
		<b>Autoinflamatorias hereditarias</b>	<b>1</b>
		Fiebre mediterránea familiar	1

**Tabla 28.** Comorbilidades de los pacientes incluidos en el estudio.

La mediana de comorbilidades en el global de la población fue de 1 [0-2] y en los 152 pacientes con alguna comorbilidad fue de 2 [1-3] comorbilidades / persona. La distribución en número y porcentaje de pacientes fue la siguiente:

- Ninguna comorbilidad: 121 (44,32%)
- Una comorbilidad: 70 (25,64%)
- Dos comorbilidades: 39 (14,29%)

- Tres comorbilidades: 24 (8,79%)
- Cuatro comorbilidades: 15 (5,49%)
- Cinco comorbilidades: 1 (0,37%)
- Seis comorbilidades: 2 (0,73%)
- Siete comorbilidades: 1 (0,37%)



**Figura 4.** Distribución de los pacientes del estudio en función del número de comorbilidades que padecen.

## **5.2 Análisis descriptivo de las características de los tumores de mama padecidos por los pacientes**

Las características tumorales quedan reflejadas en la Tabla 29. El tumor fue primario en 263 (96,34%) pacientes y sólo en 10 (3,66%) ocasiones se trató de una recidiva de un tumor previo. El tamaño de tumor (T) mayoritario, según

la clasificación TNM, fue el T1 en 124 (45,42%) tumores, seguido de T2 en 114 (41,76%), y la afectación ganglionar (N) fue N0 en 120 (43,96%) tumores y N1 en 108 (39,56%). Por las características del estudio ningún paciente tuvo metástasis. El estadio IIA fue el más frecuente con 89 casos (32,60%).

VARIABLES		n=273 pacientes número (%)
Clasificación TNM	T1:	124 (45,42%)
	T2:	114 (41,76%)
	T3:	25 (9,16%)
	T4:	10 (3,66%)
	N0:	120 (43,96%)
	N1:	108 (39,56%)
	N2:	29 (10,62%)
	N3:	16 (5,86%)
	M0:	273 (100%)
Estadificación del tumor	Estadio IA:	53 (19,41%)
	Estadio IB:	12 (4,40%)
	Estadio IIA:	89 (32,60%)
	Estadio IIB:	61 (22,34%)
	Estadio IIIA:	33 (12,09%)
	Estadio IIIB:	9 (3,30%)
	Estadio IIIC:	16 (5,86%)
Receptores hormonales*	RE+ y/o RP+:	190 (69,60%)
	RE- y RP-:	83 (30,403%)
Receptor HER2 sobreexpresado o amplificado (HER2+):		61 (22,34%)
Tumor triple negativo (RE- y RP- / HER2 -):		59 (21,61%)
Tumor RE+ y/o RP+ / HER2 +:		37 (13,55%)
Tumor RE+ y/o RP+ / HER2 -:		153 (56,04%)
Tumor RE-, RP- / HER2 +:		24 (8,79%)
Ki67 %	<20% (favorable):	105 (38,46%)
	≥20% (no favorable):	150 (54,95%)
	N/D:	18 (6,59%)
Tumor	Primario:	263 (96,34%)
	Recidiva:	10 (3,66%)
Mama afectada	Izquierda:	129 (47,25%)
	Derecha:	132 (48,35%)
	Ambas:	8 (2,93%)
	N/D:	4 (1,47%)
Mama afectada en la recidiva	Misma mama:	5 (50%)
	Mama diferente:	5 (50%)

RE+ (Receptor de estrógeno positivo); RP+ (Receptor de progesterona positivo); HER2 (Receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano); N/D (Datos no disponibles) \* Valor favorable (positivo): ≥5%, no favorable (negativo): <5%.

**Tabla 29.** Características de los tumores.

El análisis de IHQ determinó que en 190 casos (69,60%) de cáncer de mama los receptores de estrógeno y/o de progesterona fueron positivos, que en 61 (22,34%) había sobreexpresión o amplificación del receptor HER2 y que en 59 (21,61%) el tumor era triple negativo. Respecto a la tasa de crecimiento celular, 150 (54,95%) tumores presentaron tasas no favorables (Ki67  $\geq$ 20%<sup>229</sup>). Utilizando estos valores, los tumores se clasificaron en los subtipos moleculares recogidos en la Tabla 30.

SUBTIPO MOLECULAR	n = 273
Luminal A	85 (31,14%)
Luminal B	105 (38,46%)
HER2 positivo	24 (8,79%)
Triple negativo	59 (21,61%)

Luminal A: RE y/o RP + / HER2- / Ki67<20, Luminal B: RE y/o RP + / HER2- / Ki67 $\geq$ 20 o RE y/o RP + / HER2+, HER2 positivo: RE y/o RP - / HER2+, triple negativo: RE y/o RP - / HER2-

**Tabla 30.** Clasificación de los tumores en subtipos moleculares basados en IHQ.

### **5.3 Análisis descriptivo de los tratamientos recibidos por los pacientes**

La quimioterapia adyuvante fue la que se empleó de manera mayoritaria, en un total de 201 (73,63%) pacientes, frente a 66 (24,18%) que recibieron quimioterapia neoadyuvante; los 6 (2,20%) pacientes restantes recibieron ambos tipos de quimioterapia dentro del Ensayo Clínico Neoeribulin (eribulina en neoadyuvancia, seguido de doxorrubicina y ciclofosfamida en adyuvancia). La respuesta patológica de los 72 pacientes que recibieron neoadyuvancia fue completa en 21 (29,17%), clasificada con G5 según el sistema de MYP.

Respecto al tipo de cirugía, la conservadora se realizó en 156 (57,14%) ocasiones, por las 116 (42,49%) en las que se optó por una cirugía radical; en una paciente no se realizó cirugía por negativa de la misma.

La Tabla 31 recoge el tipo de cirugía y de tratamiento que recibieron los pacientes, y la Tabla 32 la respuesta patológica de los tratamientos neoadyuvantes.

VARIABLES		n=273 pacientes número (%)
Tipo de cirugía	Cirugía conservadora:	156 (57,14%)
	Cirugía radical:	116 (42,49%)
	Sin cirugía:	1 (0,37%)
Tipo de tratamiento	Neoadyuvante:	66 (24,18%)
	Adyuvante:	201 (73,63)
	Ambos*:	6 (2,20%)

\* Ensayo NEOERIBULIN: 4 ciclos de eribulina en neoadyuvancia, seguido de 4 ciclos de doxorubicina y ciclofosfamida en adyuvancia.

**Tabla 31.** Tipo de cirugía y de tratamiento que reciben los pacientes.

Respuesta patológica de los tratamientos neoadyuvantes		n=72 pacientes
Respuesta patológica local:	G5:	21 (29,17%)
	G4:	11 (15,28%)
	G3:	16 (22,22%)
	G2:	12 (16,67%)
	G1:	9 (12,50%)
	Biopsia N/D:	3 (4,17%)
Respuesta patológica ganglionar	A:	25 (34,72%)
	B:	9 (12,50%)
	C:	15 (20,83%)
	D:	20 (27,78%)
	Biopsia N/D:	3 (4,17%)

N/D (Datos no disponibles)

**Tabla 32.** Respuesta patológica local según el sistema de MYP y ganglionar de los tratamientos neoadyuvantes.

### 5.3.1 Esquemas de quimioterapia adyuvante / neoadyuvante

La quimioterapia adyuvante / neoadyuvante de la población de estudio se basó en los 29 esquemas de tratamiento que se describen a continuación:

1. **AC x 4 → Paclitaxel x 12:** 4 ciclos de doxorubicina (o adriamicina) 60 mg/m<sup>2</sup> iv día 1 + ciclofosfamida 600 mg/m<sup>2</sup> iv día 1, cada 21 días; seguido de 12 ciclos de paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> iv semanal.
2. **AC x 4 → Paclitaxel x 8:** 4 ciclos de doxorubicina 60 mg/m<sup>2</sup> iv día 1 + ciclofosfamida 600 mg/m<sup>2</sup> iv día 1, cada 21 días; seguido de 8 ciclos de paclitaxel 100 mg/m<sup>2</sup> iv semanal.
3. **AC x 4 → Paclitaxel x 12 + Tzb\* (trastuzumab):** 4 ciclos de doxorubicina 60 mg/m<sup>2</sup> iv día 1 + ciclofosfamida 600 mg/m<sup>2</sup> iv día 1, cada 21 días; seguido de 12 ciclos de paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> iv semanal + trastuzumab iv semanal (dosis de 2 mg/kg, con dosis de carga de 4 mg/kg día 1 del primer ciclo) o trastuzumab iv cada 21 días (dosis de 6 mg/kg, con dosis de carga de 8 mg/kg día 1 del primer ciclo).
4. **AC x 4 → Paclitaxel x 8 + Tzb\*:** 4 ciclos de doxorubicina 60 mg/m<sup>2</sup> iv día 1 + ciclofosfamida 600 mg/m<sup>2</sup> iv día 1, cada 21 días; seguido de 12 ciclos de paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> iv semanal + trastuzumab 2 mg/kg iv semanal (dosis de carga de 4mg/kg día 1 del primer ciclo).
5. **TC x 4:** 4 ciclos de docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> iv día 1 + ciclofosfamida 600 mg/m<sup>2</sup> iv día 1, cada 21 días.
6. **TC x 4 + Tzb\*:** 4 ciclos de docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> iv día 1 + ciclofosfamida 600 mg/m<sup>2</sup> iv día 1, cada 21 días; seguidos de trastuzumab 6 mg/kg iv día 1 (dosis de carga de 8 mg/kg día 1 del primer ciclo), cada 21 días.
7. **TC x 6:** 6 ciclos de docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> iv día 1 + ciclofosfamida 600 mg/m<sup>2</sup> iv día 1, cada 21 días.
8. **TC x 6 + Tzb\*:** 6 ciclos de docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> iv día 1 + ciclofosfamida 600 mg/m<sup>2</sup> iv día 1, cada 21 días; seguidos de trastuzumab 6 mg/kg iv día 1 (dosis de carga de 8 mg/kg día 1 del primer ciclo), cada 21 días.
9. **AC x 4:** 4 ciclos de doxorubicina 60 mg/m<sup>2</sup> iv día 1 + ciclofosfamida 600 mg/m<sup>2</sup> iv día 1, cada 21 días.

10. **AC x 4 → Tzb\***: 4 ciclos de doxorubicina 60 mg/m<sup>2</sup> iv día 1 + ciclofosfamida 600 mg/m<sup>2</sup> iv día 1, cada 21 días; seguidos de trastuzumab 6 mg/kg iv día 1 (dosis de carga de 8 mg/kg día 1 del primer ciclo), cada 21 días.
11. **AC x 6**: 6 ciclos de doxorubicina 60 mg/m<sup>2</sup> iv día 1 + ciclofosfamida 600 mg/m<sup>2</sup> iv día 1, cada 21 días.
12. **TAC x 6**: 6 ciclos de docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> iv día 1 + doxorubicina 50 mg/m<sup>2</sup> iv día 1 + ciclofosfamida 500 mg/m<sup>2</sup> iv día 1, cada 21 días.
13. **TAC x 6 → Tzb\***: 6 ciclos de docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> iv día 1 + doxorubicina 50 mg/m<sup>2</sup> iv día 1 + ciclofosfamida 500 mg/m<sup>2</sup> iv día 1, cada 21 días; seguidos de trastuzumab 6 mg/kg iv día 1 (dosis de carga de 8 mg/kg día 1 del primer ciclo), cada 21 días.
14. **FEC-90 x 6**: 6 ciclos de fluorouracilo (5-FU) 600 mg/m<sup>2</sup> día 1 + epirubicina 90 mg/m<sup>2</sup> día 1+ ciclofosfamida 600 mg/m<sup>2</sup> día 1, cada 21 días.
15. **FEC-90 x 6 → Tzb\***: 6 ciclos de fluorouracilo (5-FU) 600 mg/m<sup>2</sup> día 1 + epirubicina 90 mg/m<sup>2</sup> día 1+ ciclofosfamida 600 mg/m<sup>2</sup> día 1, cada 21 días; seguidos de trastuzumab 600 mg s.c. día 1 cada 21 días.
16. **FEC-90 x 3 → Paclitaxel x 12**: 3 ciclos de fluorouracilo (5-FU) 600 mg/m<sup>2</sup> iv día 1 + epirubicina 90 mg/m<sup>2</sup> iv día 1+ ciclofosfamida 600 mg/m<sup>2</sup> iv día 1, cada 21 días; seguido de 12 ciclos de paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> iv semanal.
17. **FEC-90 x 4 → Paclitaxel x 12**: 4 ciclos de fluorouracilo (5-FU) 600 mg/m<sup>2</sup> iv día 1 + epirubicina 90 mg/m<sup>2</sup> iv día 1+ ciclofosfamida 600 mg/m<sup>2</sup> iv día 1, cada 21 días; seguido de 12 ciclos de paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> iv semanal.
18. **FEC-75 x 3 → Paclitaxel x 12 + Tzb\***: 3 ciclos de fluorouracilo (5-FU) 500 mg/m<sup>2</sup> iv día 1 + epirubicina 75 mg/m<sup>2</sup> iv día 1 + ciclofosfamida 500 mg/m<sup>2</sup> iv día 1, cada 21 días; seguido de 12 ciclos de paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> iv semanal + trastuzumab 2 mg/kg iv semanal (dosis de carga de 4 mg/kg día 1 del primer ciclo).
19. **CMF x 6**: 6 ciclos de ciclofosfamida 600 mg/m<sup>2</sup> iv día 1 + metotrexate 40 mg/m<sup>2</sup> iv día 1 + 5-FU 600 mg/m<sup>2</sup> iv día 1, cada 21 días.

20. **EC KAITLIN:** AC x 4 → Paclitaxel x 12 + Pertuzumab 420 mg iv día 1 (dosis de carga de 840 mg día 1 del primer ciclo) + trastuzumab\* 6 mg/kg iv día 1 (dosis de carga de 8 mg/kg día 1 del primer ciclo), ambos cada 21 días.
21. **EC NEOERIBULIN:** 4 ciclos neoadyuvantes de eribulina 1,23 mg/m<sup>2</sup> (equivalentes a 1,4 mg/m<sup>2</sup> de eribulina mesilato) iv días 1 y 8 cada 21 días; seguidos de AC x 4 adyuvante.
22. **EC OPTI-HER-HEART:** 6 ciclos de trastuzumab 2 mg/kg iv días 1, 8 y 15 (dosis de carga de 4mg/kg día 1 del primer ciclo) + Pertuzumab 420 mg iv día 1 (dosis de carga de 840 mg día 1 del primer ciclo) + Doxorubicina liposomal 50 mg/m<sup>2</sup> iv día 1 + Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> iv días 1, 8 y 15, cada 21 días.
23. **ET x 6:** 6 ciclos de epirubicina 100 mg/m<sup>2</sup> iv día 1 + docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> iv, cada 21 días.
24. **EC-90 x 3 → Docetaxel-100 x 3:** 3 ciclos de epirubicina 90 mg/m<sup>2</sup> iv día 1 + ciclofosfamida 600 mg/m<sup>2</sup> iv día 1, cada 21 días; seguidos de 3 ciclos de docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> iv día 1 cada 21 días.
25. **AC x 3 → Docetaxel-75 x 3:** 3 ciclos de doxorubicina 60 mg/m<sup>2</sup> iv día 1 + ciclofosfamida 600 mg/m<sup>2</sup> iv día 1, cada 21 días; seguido de 3 ciclos de docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> día 1 cada 21 días
26. **AC x 4 → Docetaxel-100 x 4:** 4 ciclos de doxorubicina 60 mg/m<sup>2</sup> iv día 1 + ciclofosfamida 600 mg/m<sup>2</sup> iv día 1, cada 21 días; seguido de 4 ciclos de docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> día 1 cada 21 días.
27. **FEC-90 x 3 → Docetaxel-100 x 3:** 3 ciclos de fluorouracilo (5-FU) 600 mg/m<sup>2</sup> iv día 1 + epirubicina 90 mg/m<sup>2</sup> iv día 1 + ciclofosfamida 600 mg/m<sup>2</sup> iv día 1, cada 21 días; seguido de 3 ciclos de docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> iv día 1 cada 21 días.
28. **FEC-75 x 3 + Tzb → Paclitaxel x 12 + Tzb\*:** FEC-75 x 3 + paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> x 12 + trastuzumab 2 mg/kg iv semanal (dosis de carga de 4 mg/kg día 1 del primer ciclo).
29. **Paclitaxel 80 + Tzb\*:** 12 ciclos de paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> iv semanal + trastuzumab 2 mg/kg iv semanal (dosis de carga de 4 mg/kg día 1 del primer ciclo).

*\*Trastuzumab se administró durante un año.*

De estos 29 esquemas, los cinco esquemas de quimioterapia más utilizados fueron:

- **AC x 4 → Paclitaxel x 12** en 67 tratamientos adyuvantes y 34 neoadyuvantes.
- **TC x 4** en 34 tratamientos adyuvantes.
- **TAC x 6** en 20 tratamientos adyuvantes y 5 neoadyuvantes.
- **AC x 4 → Paclitaxel x 12 + Tzb** en 12 tratamientos adyuvantes y 13 neoadyuvantes.
- **AC x 4 + Paclitaxel x 8** en 19 tratamientos adyuvantes.

Estos cinco esquemas representaron el 74% de todos los tratamientos del estudio. La Figura 5 recoge el número de pacientes que reciben cada uno de los esquemas de quimioterapia.

Resultados

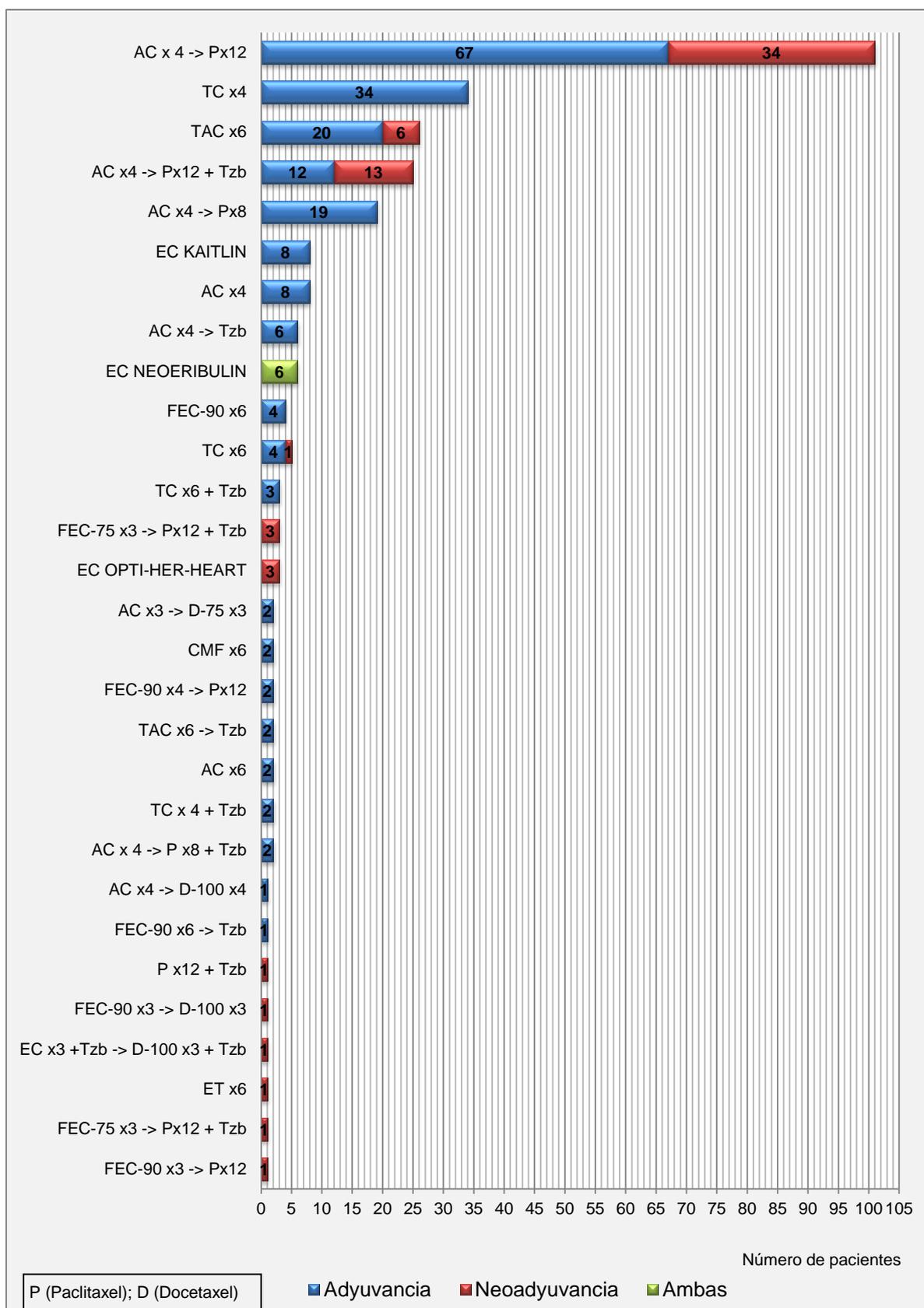


Figura 5. Número de pacientes que reciben cada uno de los esquemas.

### 5.3.2 Pacientes que cambiaron el esquema de quimioterapia inicial

La mayoría de pacientes completaron el esquema de quimioterapia inicial, aunque en algunos casos fue necesario reducir la dosis de quimioterapia, retrasar algún ciclo del tratamiento o incluso omitirlo, por los efectos secundarios de la misma, como se describe más adelante. Sin embargo, en ocho ocasiones se produjo un cambio de esquema (Tabla 33).

Nº pacientes	Esquema inicial	Ciclos administrados	Esquema cambio	Motivo
3	AC x 4 → P x 12	AC x 1	FEC-75 x 3 + Tzb → P x 12 + Tzb	Sobreexpresión de HER2
1	TAC x 6	TAC x 1	AC x 3 → P x 12	Mala tolerancia (ingreso por fiebre neutropénica)
1	AC x 4	AC x 1	EC x 3	Epigastralgia y toxicidad digestiva
1	TC x 6	TC x 3	P x 12	Toxicidad pulmonar por docetaxel
1	AC x 4 → P x 12	AC x 4 → P x 2	P-175 x 2	Problema con las vías
1	AC x 4 → P x 12	AC x 4 → P x 2	D-100 x 4*	RAM a paclitaxel

P (Paclitaxel); D (Docetaxel).

\*con pauta de desensibilización.

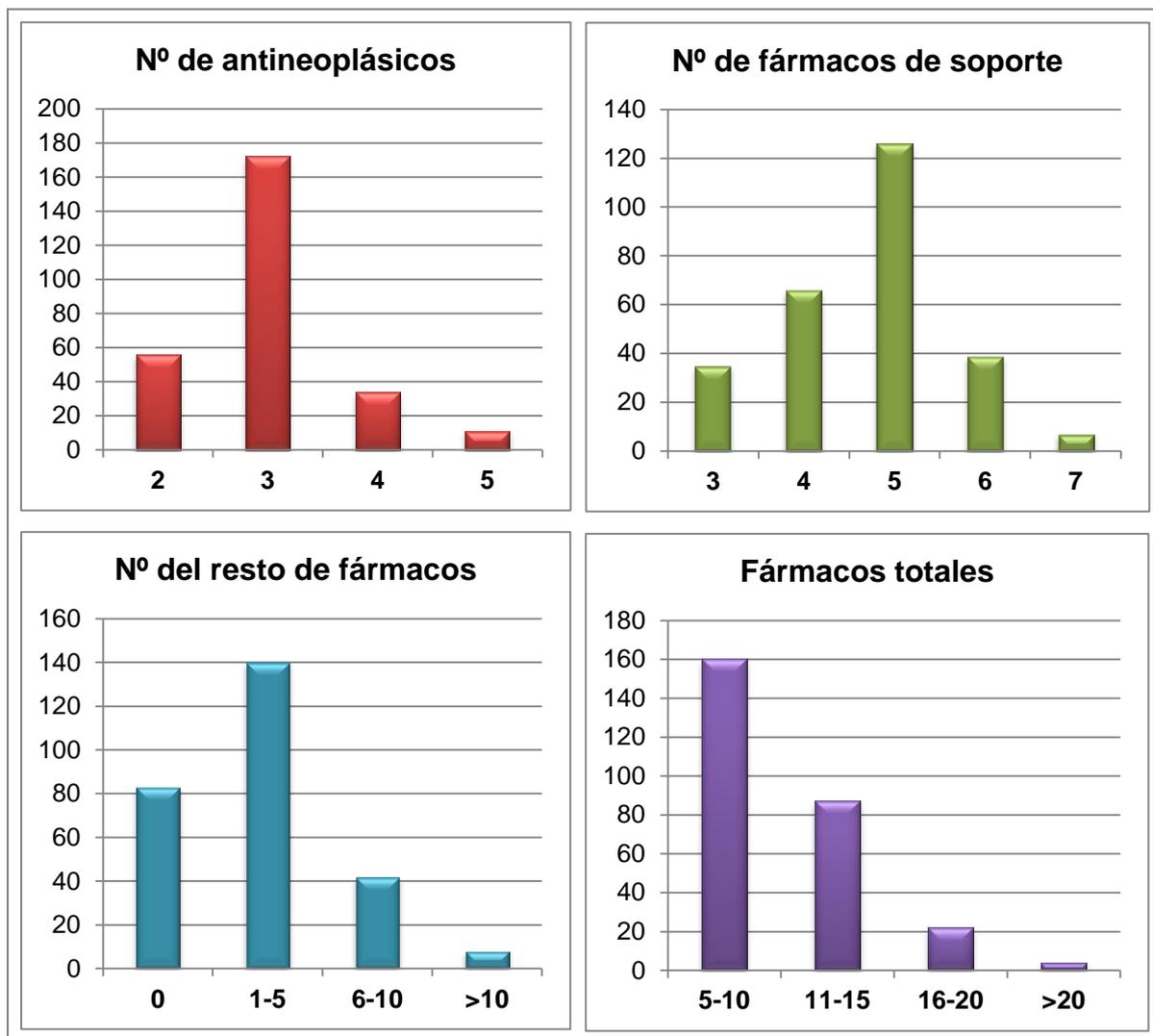
**Tabla 33.** Cambios de esquema recogidos en el estudio: esquema inicial (número de pacientes y ciclos administrados), esquema de cambio y motivos.

Los pacientes que cambiaron de esquema de tratamiento (Tabla 33) fueron clasificados en función del esquema inicial, excepto en el caso de los tres pacientes donde se detectó sobreexpresión de proteína HER2, que fueron clasificados en función del nuevo esquema.

### 5.4 Análisis descriptivo de los fármacos prescritos

Durante el periodo de estudio se prescribieron un total de 2.842 fármacos: 819 antineoplásicos, 1.282 fármacos de soporte y 741 del resto de fármacos. La mediana de fármacos totales utilizados por los pacientes fue de 10 [8-12], siendo la mediana de fármacos antineoplásicos de 3 [3-3], de fármacos de

soporte de 5 [4-5] y del resto de fármacos de 1 [0-4]. La Figura 6 y la Tabla 34 representan la distribución de los pacientes del estudio según el número de fármacos prescritos (antineoplásicos, de soporte, resto de fármacos y totales). En ellas se observa que todos los pacientes recibieron como mínimo dos fármacos antineoplásicos y tres fármacos de soporte.



**Figura 6.** Distribución de los pacientes según el número de fármacos prescritos (antineoplásicos, de soporte, resto de fármacos y totales).

Nº de antineoplásicos:	Nº pacientes:	Nº de fármacos del resto de medicamentos:	Nº pacientes:
2 antineoplásicos	56 (20,51%)	0 fármacos	83 (30,40%)
3 antineoplásicos	172 (63,00%)	1-5 fármacos	140 (51,28%)
4 antineoplásicos	34 (12,45%)	6-10 fármacos	42 (15,38%)
5 antineoplásicos	11 (4,03%)	>10 fármacos	8 (2,93%)
Nº de fármacos de soporte:	Nº pacientes:	Nº de fármacos totales:	Nº pacientes:
3 fármacos	35 (12,82%)	5-10 fármacos	160 (58,61%)
4 fármacos	66 (24,18%)	11-15 fármacos	87 (31,87%)
5 fármacos	126 (46,15%)	16-20 fármacos	22 (8,06%)
6 fármacos	39 (14,29%)	>20 fármacos	4 (1,47%)
7 fármacos	7 (2,56%)		

**Tabla 34.** Distribución de los pacientes según el número de fármacos prescritos (antineoplásicos, de soporte, resto de fármacos y totales).

Todos los fármacos antineoplásicos y de soporte prescritos se encuentran descritos en las Tablas 35 y 36, respectivamente. La Tabla 37 muestra los 20 fármacos más prescritos del grupo resto de medicamentos. Todos los fármacos de este tercer grupo se recogen en el Anexo I. En todas las Tablas se muestran los medicamentos prescritos (número y porcentaje con respecto al total de pacientes) y el grupo terapéutico, según la clasificación ATC, hasta el subgrupo químico al que pertenecen.

Medicación antineoplásica*	Número pacientes (N = 273)	Porcentaje (%)	Grupo terapéutico (clasificación ATC)
Ciclofosfamida	268	98,17	L01AA
Doxorrubicina	211	77,29	L01DB
Paclitaxel	160	58,61	L01CD
Docetaxel	79	28,94	L01CD
Trastuzumab	48	17,58	L01XC
Epirubicina	16	5,86	L01DB
Fluorouracilo	15	5,49	L01BC
Pertuzumab	11	4,03	L01XC
Eribulina	6	2,20	L01XX
Doxorrubicina liposomal	3	1,10	L01DB
Metotrexato	2	0,73	L01BA

\*Toda intravenosa (excepto un caso donde se administró trastuzumab subcutáneo)

**Tabla 35.** Fármacos antineoplásicos prescritos.

Medicación de soporte	Número pacientes (N = 273)	Porcentaje (%)	Grupo terapéutico (clasificación ATC)
Dexametasona iv y vo	273	100	H02AB
Ondansetrón iv	267	97,80	A04AA
Dexclorfeniramina iv	168	61,54	R06AB
Ranitidina iv	168	61,54	A02BA
Fosaprepitant iv	121	44,32	A04AD
Filgrastim sc	101	37,00	L03AA
Aprepitant vo	100	36,63	A04AD
Metoclopramida iv y vo	54	19,78	A03FA
Nistatina vb	13	4,76	A07AA
Epoetin alfa sc	6	2,20	B03XA
Palonosetrón iv	3	1,10	A04AA
Ranitidina vo	2	0,73	A02BA
Lenograstim sc	2	0,73	L03AA
Lidocaína vb	2	0,73	N01BB
Granisetron vo	1	0,37	A04AA
Domperidona vo	1	0,37	A03FA

iv (vía intravenosa); vb (vía bucal); vo (vía oral); sc (vía subcutánea).

**Tabla 36.** Fármacos de soporte prescritos.

Resto de medicación	Número pacientes (N = 273)	Porcentaje (%)	Grupo terapéutico (clasificación ATC)
Omeprazol vo	59	21,61	A02BC
Lorazepam vo	46	16,85	N05BA
L-tiroxina vo	27	9,89	H03AA
AAS vo	25	9,16	B01AC
Atorvastatina vo	25	9,16	C10AA
Paracetamol vo	19	6,96	N02BE
Bromazepam vo	16	5,86	N05BA
Escitalopram vo	16	5,86	N06AB
Metformina vo	16	5,86	A10BA
Olmesartán vo	16	5,86	C09CA
Simvastatina vo	15	5,49	C10AA
Bisoprolol vo	14	5,13	C07AB
Ibuprofeno vo	14	5,13	M01AE
Hidroclorotiazida vo	13	4,76	C03AA
Condroitín sulfato vo	12	4,40	M01AX
Rosuvastatina vo	12	4,40	C10AA
Amlodipino vo	11	4,03	C08CA
Colecalciferol vo	11	4,03	A11CC
Alprazolam vo	10	3,66	N05BA
Venlafaxina vo	10	3,66	N06AX

vo (vía oral).

**Tabla 37.** Los 20 fármacos más prescritos a los pacientes del resto de fármacos.

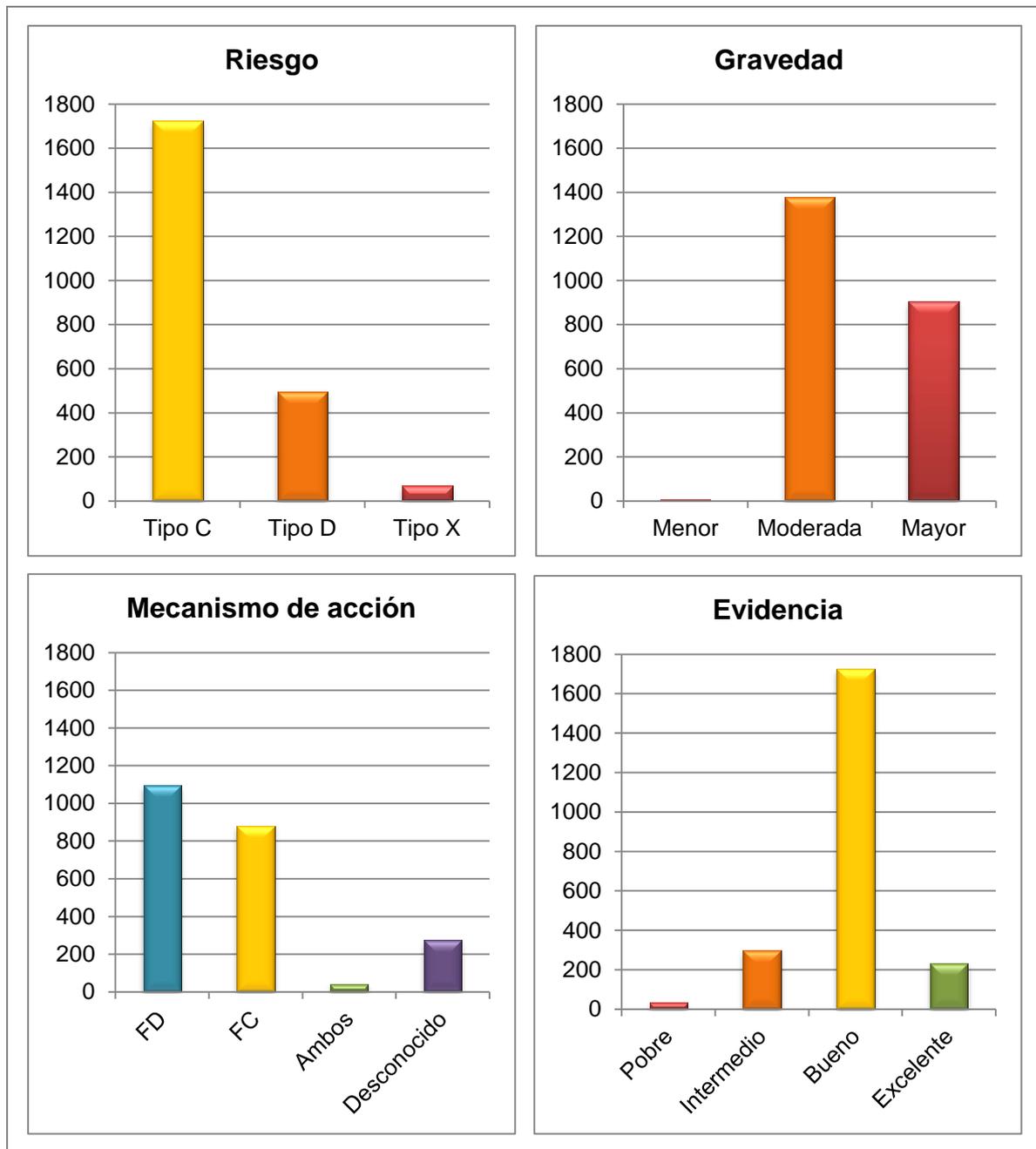
### **5.5 Análisis descriptivo de las interacciones potenciales detectadas**

Tras el análisis de los 273 pacientes del estudio, mediante la base de datos Lexicomp<sup>®</sup>, se encontraron un total de 2.287 IF potenciales, agrupadas en 575 parejas de fármacos, con una mediana de 5 [4-10] IF potenciales por paciente.

Desglosando las IF obtenidas según el nivel de riesgo, el nivel de severidad, la evidencia disponible y el mecanismo de acción, se obtuvieron:

- En función del nivel de riesgo:
  - Nivel de riesgo C: 1.723 (75,34%) IF
  - Nivel de riesgo D: 496 (21,69%) IF
  - Nivel de riesgo X: 68 (2,97%) IF
  
- Dependiendo del nivel de severidad:
  - Gravedad menor: 6 (0,26%) IF
  - Gravedad moderada: 1.377 (60,21%) IF
  - Gravedad mayor: 904 (39,53%) IF
  
- En función del nivel de evidencia o documentación:
  - Pobre: 34 (1,48%) IF
  - Intermedio: 296 (12,95%) IF
  - Bueno: 1.724 (75,38%) IF
  - Excelente: 233 (10,19%) IF
  
- Según su mecanismo de acción:
  - Farmacodinámico (FD): 1.094 (47,84%) IF
  - Farmacocinético (FC): 880 (38,48%) IF
  - Ambos (FD y FC): 41 (1,79%) IF
  - Desconocido: 272 (11,89%) IF

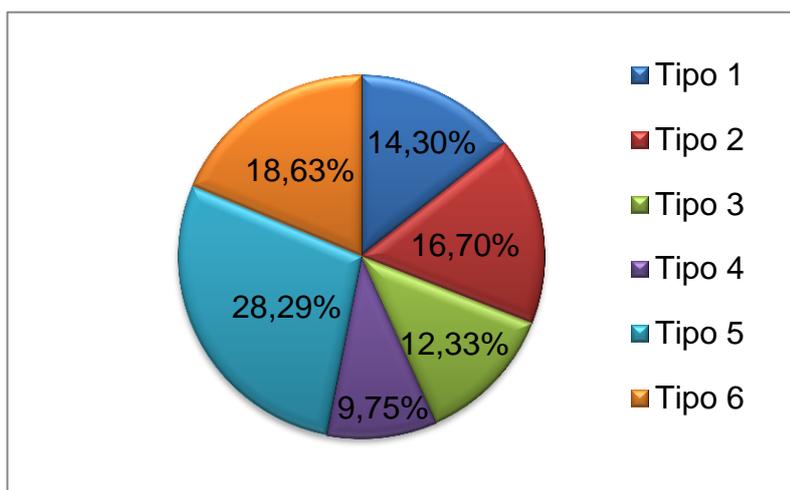
La Figura 7 representa las 2.287 IF desglosadas en función del nivel de riesgo, de la gravedad, del mecanismo de acción y del nivel de evidencia o documentación.



**Figura 7.** Número de IF recogidas en función del riesgo, gravedad, mecanismo de acción y evidencia disponible.

Como se describe en el apartado anterior, la medicación utilizada por los pacientes se clasificó en tres grupos (antineoplásica, de soporte y resto de medicación), clasificándose las IF en función de los grupos implicados en seis tipos:

- Tipo 1: 327 IF
- Tipo 2: 382 IF
- Tipo 3: 282 IF
- Tipo 4: 223 IF
- Tipo 5: 647 IF
- Tipo 6: 426 IF



**Figura 8.** Distribución de las IF potenciales obtenidas en el estudio en función del tipo de fármacos implicados.

*Tipo 1: IF entre antineoplásicos; Tipo 2: IF entre antineoplásicos y medicación de soporte; Tipo 3: IF entre la medicación de soporte; Tipo 4: IF entre antineoplásicos y resto de medicación; Tipo 5: IF entre la medicación de soporte y resto; Tipo 6: IF entre el resto de medicación.*

En la Figura 8 se representa el porcentaje de distribución de estos 6 tipos de IF. Se observa que las IF causadas por la terapia oncológica (medicación antineoplásica y de soporte) (IF tipo 1, 2 y 3), representan el 43,33% de las IF, mientras que las IF que se producen al incluir el resto de medicación (IF tipo 4, 5 y 6) un 56,67% del total. Las IF causadas por al menos un fármaco antineoplásico (IF tipo 1, 2 y 4) representan un 40,75% del total y las originadas por al menos un fármaco de soporte (IF tipo 2, 3 y 5) constituyen un 57,32% del total.

La Tabla 38 recoge todas las IF tipo 1, la 39 las tipo 2, la 40 las tipo 3, y las Tablas 41, 42 y 43 las IF potenciales más frecuentes del tipo 4, 5 y 6,

respectivamente. En los Anexos II, III y IV se recogen todas las IF potenciales de estos tres últimos grupos. En la Tabla 44 se recogen todas las IF de nivel de riesgo X. En todas las Tablas y en los Anexos II, III y IV se recoge: nivel de severidad (a excepción de la Tabla 44, donde se sustituye por el tipo de IF), gravedad, evidencia científica, mecanismo de acción de la IF, breve descripción de la misma y frecuencia de pacientes que la presentan.

PAREJAS DE FÁRMACOS	R	G	E	MA	RESUMEN	n
Doxorrubicina - ciclofosfamida	C	3	3	2	Ciclofosfamida puede aumentar el efecto cardiotoxico de las antraciclinas	211
Paclitaxel - trastuzumab	C	2	3	0	Trastuzumab puede disminuir la concentración sérica de paclitaxel (convencional) y paclitaxel (convencional) puede aumentar la concentración sérica de trastuzumab	43
Doxorrubicina - docetaxel	D	3	4	3	Los derivados de taxano pueden aumentar: los efectos adversos / tóxicos, la concentración sérica y la formación de metabolitos tóxicos de las antraciclinas en el tejido cardiaco	27
Epirubicina - ciclofosfamida	C	3	3	2	Ciclofosfamida puede aumentar el efecto cardiotoxico de las antraciclinas	15
Ciclofosfamida - trastuzumab	C	3	3	2	Trastuzumab puede aumentar el efecto neutropénico de los inmunosupresores	10
Docetaxel - trastuzumab	C	3	3	2	Trastuzumab puede aumentar el efecto neutropénico de los inmunosupresores	7
Epirubicina - trastuzumab	D	3	2	2	Trastuzumab puede aumentar el efecto cardiotoxico de las antraciclinas	4
Doxorrubicina liposomal - paclitaxel	D	3	4	3	Los derivados de taxano pueden aumentar: los efectos adversos / tóxicos, la concentración sérica y la formación de metabolitos tóxicos de las antraciclinas en el tejido cardiaco	3
Doxorrubicina liposomal - trastuzumab	D	3	2	2	Trastuzumab puede aumentar el efecto cardiotoxico de las antraciclinas	3
Fluorouracil - trastuzumab	C	3	3	2	Trastuzumab puede aumentar el efecto neutropénico de los inmunosupresores	3
Epirubicina - docetaxel	D	3	4	3	Los derivados de taxano pueden aumentar: los efectos adversos / tóxicos, la concentración sérica y la formación de metabolitos tóxicos de las antraciclinas en el tejido cardiaco	1

- **R (Riesgo):** C: Monitorización del tratamiento; D: Considerar modificación del tratamiento; X: Evitar combinación.
- **G (Gravedad):** Menor: 1; Moderada: 2; Mayor: 3
- **E (Evidencia):** Pobre: 1; Regular: 2; Buena: 3; Excelente: 4
- **MA (Mecanismo de acción):** Desconocido: 0; Farmacocinético (FC): 1; Farmacodinámico (FD): 2; FC y FD: 3

**Tabla 38.** IF potenciales del tipo 1 (antineoplásicos entre sí) obtenidas tras el análisis de los tratamientos con Lexicomp®.

PAREJAS DE FÁRMACOS	R	G	E	MA	RESUMEN	n
Doxorrubicina - fosaprepitant	C	2	4	1	Fosaprepitant puede aumentar la concentración sérica de los sustratos del CYP3A4	130
Ciclofosfamida - filgrastim	C	3	3	0	Filgrastim puede aumentar los efectos adversos / tóxicos de la ciclofosfamida; especialmente, el riesgo de toxicidad pulmonar	100
Doxorrubicina - aprepitant	D	3	3	1	Los inhibidores moderados del CYP3A4 pueden aumentar la concentración sérica de doxorrubicina (convencional)	80
Dexametasona - trastuzumab	C	3	3	1	Trastuzumab puede aumentar el efecto neutropénico de los inmunosupresores	50
Ondansetrón - fluorouracil	C	2	3	2	Los agentes prolongadores del intervalo QTc de riesgo indeterminado pueden aumentar el efecto de los agentes prolongadores QTc de riesgo moderado	15
Lenograstim - doxorrubicina	D	3	3	2	Los agentes antineoplásicos pueden disminuir el efecto terapéutico de lenograstim	2
Lenograstim - ciclofosfamida	D	3	3	0	Lenograstim puede aumentar los efectos adversos / tóxicos de la ciclofosfamida; especialmente, el riesgo de toxicidad pulmonar. Ciclofosfamida puede disminuir el efecto terapéutico de lenograstim	2
Lenograstim - docetaxel	D	3	3	2	Los agentes antineoplásicos pueden disminuir el efecto terapéutico de lenograstim	2
Hierro sacarosa - paclitaxel	C	2	3	2	Los agentes reductores de la presión arterial pueden aumentar el efecto de los agentes asociados a la hipotensión	1

- **R (Riesgo):** C: Monitorización del tratamiento; D: Considerar modificación del tratamiento; X: Evitar combinación.
- **G (Gravedad):** Menor: 1; Moderada: 2; Mayor: 3
- **E (Evidencia):** Pobre: 1; Regular: 2; Buena: 3; Excelente: 4
- **MA (Mecanismo de acción):** Desconocido: 0; Farmacocinético (FC): 1; Farmacodinámico (FD): 2; FC y FD: 3

**Tabla 39.** IF potenciales del tipo 2 (antineoplásicos y medicación de soporte) obtenidas tras el análisis de los tratamientos con Lexicomp®.

PAREJAS DE FÁRMACOS	R	G	E	MA	RESUMEN	n
Dexametasona - fosaprepitant	D	2	3	1	Fosaprepitant puede aumentar la concentración sérica de los corticosteroides sistémicos. El metabolito activo aprepitant probablemente es el responsable de este efecto	133
Dexametasona - aprepitant	D	3	3	1	Aprepitant puede aumentar la concentración sérica de los corticosteroides sistémicos	89
Ondansetrón - metoclopramida	C	2	3	2	Los agentes prolongadores del intervalo QTc de riesgo indeterminado pueden aumentar el efecto de los agentes prolongadores QTc de riesgo moderado	51
Metoclopramida - dexclorfeniramina	C	2	3	2	Los agentes anticolinérgicos pueden disminuir el efecto terapéutico de los agentes gastrointestinales (procinéticos)	6
Domperidona - ondansetrón	X	3	2	2	Los agentes con riesgo moderado de prolongación del intervalo QTc pueden aumentar el efecto de los agentes prolongadores QTc de mayor riesgo	1
Granisetron - ondansetrón	D	3	3	2	Los agentes con riesgo moderado de prolongación del intervalo QTc pueden aumentar el efecto de otros agentes prolongadores QTc de riesgo moderado	1
Domperidona - metoclopramida	D	3	3	2	Los agentes prolongadores del intervalo QTc de riesgo indeterminado pueden aumentar el efecto de los agentes prolongadores QTc de riesgo moderado	1

- **R (Riesgo):** C: Monitorización del tratamiento; D: Considerar modificación del tratamiento; X: Evitar combinación.
- **G (Gravedad):** Menor: 1; Moderada: 2; Mayor: 3
- **E (Evidencia):** Pobre: 1; Regular: 2; Buena: 3; Excelente: 4
- **MA (Mecanismo de acción):** Desconocido: 0; Farmacocinético (FC): 1; Farmacodinámico (FD): 2; FC y FD: 3

**Tabla 40.** IF potenciales del tipo 3 (medicación de soporte entre sí) obtenidas tras el análisis de los tratamientos con Lexicomp®.

PAREJAS DE FÁRMACOS	R	G	E	MA	RESUMEN	n
Doxorrubicina - atorvastatina	D	3	3	1	Los inhibidores de la gp-P / ABCB1 (atorvastatina) pueden aumentar la concentración sérica de doxorrubicina (convencional)	19
Paclitaxel - atorvastatina	C	2	3	1	Los inhibidores de la gp-P / ABCB1 (atorvastatina) pueden aumentar la concentración sérica de los sustratos de gp-P / ABCB1 (paclitaxel) y mejorar la distribución de estos sustratos en células / tejidos / órganos específicos donde la gp-P está presente en grandes cantidades (por ejemplo, cerebro, linfocitos T, testículos, etc.)	16
Ciclofosfamida - hidroclorotiazida	C	2	3	0	Tiazida y diuréticos tiazídicos pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de ciclofosfamida; especialmente, la granulocitopenia	12
Paclitaxel - olmesartán	C	2	3	2	Los agentes reductores de la presión arterial pueden aumentar el efecto de los agentes asociados a la hipotensión	11
Ciclofosfamida - metamizol	X	3	3	2	Dipirona puede aumentar los efectos adversos / tóxicos de los agentes mielosupresores; especialmente, el riesgo de agranulocitosis y pancitopenia	9
Doxorrubicina - metamizol	X	3	3	2	Dipirona puede aumentar los efectos adversos / tóxicos de los agentes mielosupresores; especialmente, el riesgo de agranulocitosis y pancitopenia	8
Paclitaxel - bisoprolol	C	2	3	2	Los agentes reductores de la presión arterial pueden aumentar el efecto de los agentes asociados a la hipotensión	8
Paclitaxel - metamizol	X	3	3	2	Dipirona puede aumentar los efectos adversos / tóxicos de los agentes mielosupresores; especialmente, el riesgo de agranulocitosis y pancitopenia	7
Paclitaxel - amlodipino	C	2	3	2	Los agentes reductores de la presión arterial pueden aumentar el efecto de los agentes asociados a la hipotensión	7
Paclitaxel - enalapril	C	2	3	2	Los agentes reductores de la presión arterial pueden aumentar el efecto de los agentes asociados a la hipotensión	7
Paclitaxel - hidroclorotiazida	C	2	3	2	Los agentes reductores de la presión arterial pueden aumentar el efecto de los agentes asociados a la hipotensión	7
Docetaxel - atorvastatina	C	2	3	1	Los inhibidores de la gp-P / ABCB1 (atorvastatina) pueden aumentar la concentración sérica de los sustratos de gp-P / ABCB1 (docetaxel) y mejorar la distribución de estos sustratos en células / tejidos / órganos específicos donde la gp-P está presente en grandes cantidades (por ejemplo, cerebro, linfocitos T, testículos, etc.)	6

- **R (Riesgo):** C: Monitorización del tratamiento; D: Considerar modificación del tratamiento; X: Evitar combinación.
- **G (Gravedad):** Menor: 1; Moderada: 2; Mayor: 3
- **E (Evidencia):** Pobre: 1; Regular: 2; Buena: 3; Excelente: 4
- **MA (Mecanismo de acción):** Desconocido: 0; Farmacocinético (FC): 1; Farmacodinámico (FD): 2; FC y FD: 3

**Tabla 41.** IF potenciales más frecuentes del tipo 4 (antineoplásicos y resto de medicación) obtenidas tras el análisis de los tratamientos con Lexicomp®.

PAREJAS DE FÁRMACOS	R	G	E	MA	RESUMEN	n
Dexclorfeniramina - lorazepam	C	2	2	2	Los depresores del SNC pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de otros depresores del SNC	28
AAS - dexametasona	C	2	2	0	Los salicilatos pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de los corticosteroides (sistémicos), especialmente ulceración gastrointestinal y sangrado. Los corticosteroides (sistémicos) pueden disminuir la concentración sérica de salicilatos y su retirada puede producir toxicidad por salicilatos	26
Dexametasona - atorvastatina	C	2	3	1	Los inhibidores de la gp-P / ABCB1 (atorvastatina) pueden aumentar la concentración sérica de los sustratos de gp-P / ABCB1 (dexametasona) y mejorar la distribución de estos sustratos en células / tejidos / órganos específicos donde la gp-P está presente en grandes cantidades (por ejemplo, cerebro, linfocitos T, testículos, etc.)	25
Ondansetrón - atorvastatina	C	2	3	1	Los inhibidores de la gp-P / ABCB1 (atorvastatina) pueden aumentar la concentración sérica de los sustratos de gp-P / ABCB1 (ondansetrón) y mejorar la distribución de estos sustratos en células / tejidos / órganos específicos donde la gp-P está presente en grandes cantidades (por ejemplo, cerebro, linfocitos T, testículos, etc.)	24
Ranitidina - atorvastatina	C	2	3	1	Los inhibidores de la gp-P / ABCB1 (atorvastatina) pueden aumentar la concentración sérica de los sustratos de gp-P / ABCB1 (ranitidina) y mejorar la distribución de estos sustratos en células / tejidos / órganos específicos donde la gp-P está presente en grandes cantidades (por ejemplo, cerebro, linfocitos T, testículos, etc.)	17
Metformina - dexametasona	C	2	3	2	Los agentes asociados a la hiperglucemia pueden disminuir el efecto terapéutico de los agentes antidiabéticos	16
Escitalopram - ondansetrón	X	3	2	2	Los agentes con riesgo moderado de prolongación del intervalo QTc pueden aumentar el efecto de los agentes prolongadores QTc de mayor riesgo	15
Hidroclorotiazida - dexametasona	C	2	2	2	Los corticosteroides (sistémicos) pueden aumentar el efecto hipokalémico de las tiazida y diuréticos tiazídicos	13
Ibuprofeno - dexametasona	C	2	3	2	Los corticosteroides (sistémicos) pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de los AINEs (no selectivos)	13
Metformina - ondansetrón	C	2	2	1	Ondansetrón puede aumentar la concentración sérica de metformina	13
Atorvastatina - fosaprepitant	C	2	4	1	Fosaprepitant puede aumentar la concentración sérica de los sustratos del CYP3A4	12
Bromazepam - dexclorfeniramina	C	2	2	2	Los depresores del SNC pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de otros depresores del SNC	11

- **R (Riesgo):** C: Monitorización del tratamiento; D: Considerar modificación del tratamiento; X: Evitar combinación.
- **G (Gravedad):** Menor: 1; Moderada: 2; Mayor: 3
- **E (Evidencia):** Pobre: 1; Regular: 2; Buena: 3; Excelente: 4
- **MA (Mecanismo de acción):** Desconocido: 0; Farmacocinético (FC): 1; Farmacodinámico (FD): 2; FC y FD: 3

**Tabla 42.** IF potenciales más frecuentes del tipo 5 (medicación de soporte y resto) obtenidas tras el análisis de los tratamientos con Lexicomp®.

PAREJAS DE FÁRMACOS	R	G	E	MA	RESUMEN	n
Colecalciferol - calcio, carbonato	C	2	3	1	Las sales de calcio pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de los análogos de la vitamina D	8
Metformina - AAS	C	2	3	2	Los salicilatos pueden aumentar el efecto de los agentes hipoglucemiantes	8
Escitalopram - omeprazol	D	3	4	1	Omeprazol puede aumentar la concentración sérica de escitalopram	7
Escitalopram - lorazepam	C	2	3	2	Los depresores del SNC pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de los ISRS; especialmente, el riesgo de deterioro psicomotor	6
Atorvastatina - omeprazol	C	3	1	1	Los inhibidores de la bomba de protones pueden aumentar la concentración sérica de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa	6
Simvastatina - omeprazol	C	3	1	1	Los inhibidores de la bomba de protones pueden aumentar la concentración sérica de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa	5
Colecalciferol - hidroclorotiazida	C	2	3	2	Las tiazidas y diuréticos tiazídicos pueden aumentar el efecto hipercalcémico de los análogos de la vitamina D	4
Rosuvastatina - omeprazol	C	3	1	1	Los inhibidores de la bomba de protones pueden aumentar la concentración sérica de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa	4
L-tiroxina - escitalopram	C	2	3	0	Los ISRS pueden disminuir el efecto terapéutico de los productos tiroideos y aumentar la dosis requerida de estos productos	4
Simvastatina - amlodipino	D	3	3	1	Amlodipino puede aumentar la concentración sérica de simvastatina	3
Calcio, carbonato - hidroclorotiazida	C	2	3	1	Las tiazidas y los diuréticos tiazídicos pueden disminuir la excreción de las sales de calcio. El uso continuado concomitante puede resultar en alcalosis metabólica	3
Zolpidem - bromazepam	D	3	3	2	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor del SNC de zolpidem	3
Rosuvastatina - pantoprazol	C	3	1	1	Los inhibidores de la bomba de protones pueden aumentar la concentración sérica de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa	3
Hierro, sulfato - omeprazol	C	2	2	1	Los inhibidores de la bomba de protones pueden disminuir la absorción de las sales de hierro	3
Glimepirida - AAS	C	2	3	2	Los salicilatos pueden aumentar el efecto de los agentes hipoglucemiantes	3
Enalapril - AAS	C	2	3	2	Los salicilatos pueden aumentar el efecto nefrotóxico de los IECAs y disminuir su efecto terapéutico	3

- **R (Riesgo):** C: Monitorización del tratamiento; D: Considerar modificación del tratamiento; X: Evitar combinación.
- **G (Gravedad):** Menor: 1; Moderada: 2; Mayor: 3
- **E (Evidencia):** Pobre: 1; Regular: 2; Buena: 3; Excelente: 4
- **MA (Mecanismo de acción):** Desconocido: 0; Farmacocinético (FC): 1; Farmacodinámico (FD): 2; FC y FD: 3

**Tabla 43.** IF potenciales más frecuentes del tipo 6 (resto de medicación entre sí) obtenidas tras el análisis de los tratamientos con Lexicomp®.

PAREJAS DE FÁRMACOS	T	G	E	MA	RESUMEN	n
<b>Ondansetrón con:</b>						
Domperidona	3	3	2	2	Los agentes con riesgo moderado de prolongación del intervalo QTc pueden aumentar el efecto de los agentes prolongadores QTc de mayor riesgo	1
Escitalopram	5	3	2	2		15
Fluoxetina	5	3	2	2		8
Sulpirida	5	3	2	2		2
Flupentixol	5	3	2	2		1
Paliperidona	5	3	2	2		1
Ivabradina	5	3	3	2	Ivabradina puede aumentar el efecto de las agentes con riesgo moderado de prolongación del intervalo QTc	1
<b>Metamizol con:</b>						
Ciclofosfamida	4	3	3	2	Dipirona puede aumentar los efectos adversos / tóxicos de los agentes mielosupresores; especialmente, el riesgo de agranulocitosis y pancitopenia	9
Doxorrubicina	4	3	3	2		8
Paclitaxel	4	3	3	2		7
Epirubicina	4	3	3	2		1
Fluorouracil	4	3	3	2		1
Dexketoprofeno	6	3	3	2	Dexketoprofeno puede aumentar los efectos adversos / tóxicos de los AINEs	1
Etoricoxib	6	3	3	2	Los AINEs pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de los AINEs (inhibidores de la COX-2)	1
<b>Otras parejas de IF:</b>						
Escitalopram - sulpirida	6	3	2	2	Los agentes con riesgo alto de prolongación del intervalo QTc pueden aumentar el efecto de otros agentes prolongadores QTc con riesgo alto	1
Fluoxetina - paliperidona	6	3	2	2		1
Escitalopram - efavirenz	6	3	2	2		1
Fluoxetina - ivabradina	6	3	3	2	Ivabradina puede aumentar el efecto de los agentes prolongador del intervalo QTc de mayor riesgo	1
Aprepitant - diltiazem	5	3	3	1	Los inhibidores moderados de CYP3A4 pueden aumentar la concentración sérica de aprepitant	2
Dexclorfeniramina - ipratropio (inhalación oral)	5	3	3	2	Ipratropio (inhalación oral) puede aumentar el efecto anticolinérgico de los agentes anticolinérgicos	1
Risedrónico, ácido - ranitidina	5	3	3	1	Los antagonistas H2 pueden aumentar la concentración sérica de risedronato. Esto se aplica específicamente al risedronato de liberación retardada	1
Trimetazidina - metoclopramida	5	3	3	2	Metoclopramida puede aumentar los efectos adversos / tóxicos de la trimetazidina	1
Celecoxib - ibuprofeno	6	3	3	2	Los AINEs pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de los AINEs (inhibidores de la COX-2)	1
Sucralfato - colecalciferol	6	3	3	1	Los análogos de la vitamina D pueden aumentar la concentración sérica de sucralfato; concretamente, la absorción del aluminio que contiene el sucralfato, conduciendo a un aumento en la concentración sérica de aluminio	1

- **T (Tipo):** 3: IF entre la medicación de soporte; 4: IF entre antineoplásicos y resto de medicación; 5: IF entre la medicación de soporte y resto; 6: IF entre el resto de medicación
- **G (Gravedad):** Menor: 1; Moderada: 2; Mayor: 3
- **E (Evidencia):** Pobre: 1; Regular: 2; Buena: 3; Excelente: 4
- **MA (Mecanismo de acción):** Desconocido: 0; Farmacocinético (FC): 1; Farmacodinámico (FD): 2; FC y FD: 3

**Tabla 44.** IF con nivel de riesgo X detectadas tras el análisis de los tratamientos con Lexicomp®.

De las 68 IF con nivel de riesgo X recogidas en el estudio (Tabla 44):

- Ondansetrón estuvo implicado en 29 IF (42,65%), todas ellas entre agentes prolongadores del intervalo QT.
- Metamizol participó en 28 IF (41,18%), aumentando 26 de estas IF (38,23%), el riesgo de mielosupresión de agentes antineoplásicos (ciclofosfamida, doxorubicina, paclitaxel, epirubicina y fluorouracil), especialmente, el riesgo de agranulocitosis y pancitopenia.
- Las IF con nivel de riesgo X más frecuentes fueron las prolongadoras del intervalo QT, con 33 casos (48,53%), seguidas de las IF entre metamizol y los antineoplásicos (38,23%).

#### **5.6 Análisis descriptivo de la toxicidad detectada en los pacientes durante la administración de la quimioterapia**

Durante la administración de la quimioterapia 272 (99,63%) pacientes tuvieron toxicidad en al menos un ciclo de tratamiento, de uno o más tipos, siendo de grado 3 o 4 en 73 (26,74%) pacientes. No hubo ningún caso de toxicidad grado 5.

Las toxicidades de cualquier grado más frecuentes fueron anemia en 235 casos (86,08%), leucopenia en 182 (66,67%) y alopecia en 175 (64,10%). Las toxicidades de grado 3 o 4 más frecuentes fueron neutropenia en 32 (11,72%) casos, leucopenia en 15 (5,49%) y neuropatía periférica en 11 (4,03%). En la Tabla 45 se recogen todas las toxicidades experimentadas por los pacientes del estudio clasificadas según el grado.

Tipo de toxicidad	Número de pacientes en función del grado de toxicidad		
	Cualquier grado	Grado I/II	Grado III/IV
Elevación creatinina	30	30	0
Elevación GOT	96	95	1
Elevación GPT	135	134	4
Anemia	235	235	4
Trombopenia	33	29	4
Leucopenia	182	178	15
Neutropenia	127	121	32
Elevación bilirrubina	3	2	1
Náuseas	112	112	4
Vómitos	30	30	0
Astenia	130	126	10
Alopecia	175	175	0
Mucositis	119	115	8
Neuropatía periférica	93	92	11
Ungueal	38	37	1
Diarrea	57	57	1
Mialgias	55	55	2
Estreñimiento	11	11	0
Ocular	7	7	0
Epigastralgia	15	13	2
Disgeusia	12	12	0
Cutánea	24	24	4
Edemas	5	5	0
Cefaleas	3	3	0
Esofagitis	2	2	0
Odinofagia	2	2	0
Sofocos	2	2	0
Anorexia	2	2	0
Hiporexia	1	1	0
Pancreatitis	1	1	0
Dispepsia	1	1	0
Pirosis	1	1	0
Periodontitis	1	1	0
Síncope	1	1	0
Reacción infusional	1	1	0
Tos seca	1	1	0

**Tabla 45.** Toxicidad detectada en los pacientes durante la administración de la quimioterapia.

## **5.7 Análisis descriptivo de las reducciones, retrasos y omisiones de dosis sufridas por los pacientes durante la administración de la quimioterapia**

### **5.7.1 Retrasos en la administración del ciclo**

Los efectos adversos obligaron a retrasar ( $\geq 7$  días) al menos un ciclo en 95 (34,80%) pacientes, afectando a 126 (4,13%) ciclos de los 3048 administrados. La neutropenia fue el principal motivo de retraso durante la administración de esquemas basados en antraciclinas, mientras que la neuropatía y la neutropenia fueron los motivos principales durante la administración de paclitaxel. En la Tabla 46 se recogen todos los retrasos de dosis sufridos por los pacientes, separados en función de los fármacos antineoplásicos administrados. En la Tabla 47 se indican los motivos del retraso.

Fármacos	Nº pacientes	Ciclos totales	Media de ciclos por paciente $\pm$ DE	Nº pacientes con algún retraso	Ciclos con retraso*	Días totales de retraso	Retraso medio por ciclo (días) $\pm$ DE
AC	184	718	3,90 $\pm$ 0,53	43	51	407	7,98 $\pm$ 4,79
Paclitaxel 80	105	1223	11,64 $\pm$ 1,70	29	37	310	8,37 $\pm$ 4,52
TC	40	165	4,13 $\pm$ 1,50	4	4	31	7,75 $\pm$ 0,83
Paclitaxel 80 + Tzb ( $\pm$ Pzb <sup>a</sup> )	38	451	11,86 $\pm$ 0,33	8	10	117	11,70 $\pm$ 13,94
TAC	28	159	5,68 $\pm$ 1,17	8	9	72	8,00 $\pm$ 4,28
Paclitaxel 100	19	152	8,00 $\pm$ 0,00	5	6	42	7,00 $\pm$ 2,80
FEC-90	9	44	4,88 $\pm$ 1,29	2	3	21	7,00 $\pm$ 3,50
Eribulina	6	24	4 $\pm$ 0,00	1	1**	7	7,00 $\pm$ 2,61
TC + Tzb	5	23	4,60 $\pm$ 1,50	1	1	7	7,00 $\pm$ 0,00
Docetaxel 100	3	11	3,67 $\pm$ 0,47	0	0	0	0
FEC-75 + Tzb	3	9	3 $\pm$ 0,00	0	0	0	0
OPTIHER-HER	3	6	6 $\pm$ 0,00	0	0	0	0
Paclitaxel 100 + Tzb	2	15	7,5 $\pm$ 0,50	1	2	29	14,50 $\pm$ 0,00
CMF	2	12	6 $\pm$ 0,00	1	1	7	7,00 $\pm$ 3,50
Docetaxel 75	2	6	3,00 $\pm$ 0,00	0	0	0	0
Docetaxel 100 + Tzb	1	3	3,00 $\pm$ 0,00	0	0	0	0
FEC-75	1	3	3,00 $\pm$ 0,00	0	0	0	0
EC	1	3	3,00 $\pm$ 0,00	0	0	0	0
EC+Tzb	1	3	3,00 $\pm$ 0,00	1	1	7	7,00 $\pm$ 0,00
ET	1	6	6,00 $\pm$ 0,00	0	0	0	0

<sup>a</sup>El grupo de paclitaxel 80 + Tzb ( $\pm$  Pzb) consta de 30 pacientes con paclitaxel 80 + Tzb y 8 pacientes con paclitaxel 80 + Tzb + Pzb.\*Se consideró retraso en la administración de un ciclo si la fecha programada para su administración se retrasaba un periodo  $\geq$  7 días con respecto a la pauta prevista.

\*\*Retraso en el día +8.

**Tabla 46.** Cifras de los retrasos de dosis en función de los fármacos antineoplásicos implicados.

Fármacos	Motivos de retraso del tratamiento	Nº de pacientes	Nº de ciclos
AC <sup>a</sup>	Neutropenia G3	5	10
	Neutropenia G2	5	6
	Fiebre neutropénica grado 3/4	7	7
	Mucositis G3	2	2
	Fiebre neutropénica grado 3/4 y anemia G3	1	1
	Fiebre no neutropénica	1	1
	Pancitopenia post-quimioterapia y fiebre neutropénica	1	1
	Dolor abdominal postquimioterapia	1	1
	Retirada implante mamario (seroma con signos infecciosos)	1	1
	Seroma local que precisó drenaje	1	1
	Seroma infectado y celulitis axilar	1	1
	Absceso dental	1	1
	Neumonía	1	1
	Días festivos	2	2
	No se indicó motivo	15	15
Paclitaxel 80 <sup>b</sup>	Neuropatía G3	3	3
	Neutropenia G3	3	3
	Neutropenia G2	2	2
	Náuseas G3	1	2
	Faringitis y febrícula	1	1
	Trombopenia G2	1	1
	Dolor precordial	1	1
	Infección respiratoria	1	1
	Odinofagia y tos productiva	1	1
	Intervención urgente: eventración de ileostomía previa (evento no relacionado con la quimioterapia)	1	1
	Parestesias G3	1	1
	Gripe	2	2
	Fibrilación auricular revertida con amiodarona	1	1
	Astenia y mialgias G3	1	1
	Astenia G3	1	1
	Fiebre no neutropénica con foco respiratorio	1	1
	Toxicidad cutánea G3	1	1
	Celulitis en 2º dedo de la mano derecha	1	1
	Reacción infusional con enrojecimiento y fiebre	1	1
	Síncope	1	1
Neuropatía periférica y toxicidad cutánea	1	1	
Días festivos	1	1	
No se indicó motivo	7	8	
TC	Mucositis neutropénica grado 2	1	1
	Toxicidad pulmonar por docetaxel	1	1
	Días festivos	2	2

<sup>a</sup> 2 pacientes tuvieron toxicidad en 2 ciclos con motivos diferentes (uno tuvo neutropenia G2 y después fiebre neutropénica; el otro no se indicó el motivo del primer retraso y el segundo coincidió con periodo vacacional).

<sup>b</sup> 6 pacientes tuvieron toxicidad en 2 ciclos con motivos diferentes (uno astenia G3 y después neutropenia G3; otro neutropenia G2 que progresó a G3; otro astenia + mialgias G3 y después gripe; otro FA y después síncope; otro gripe y neuropatía; otro dolor precordial y después neuropatía periférica y toxicidad cutánea).

**Tabla 47.** Motivos del retraso del tratamiento en función de los fármacos antineoplásicos implicados.

Fármacos	Motivos de retraso del tratamiento	Nº de pacientes	Nº de ciclos
Paclitaxel 100 <sup>c</sup>	Neutropenia grado 4 afebril	1	1
	Neutropenia G2	1	1
	Neuropatía G3	1	1
	Neuropatía G2	1	1
	Catarro	1	1
	No se indicó motivo	1	1
TAC	Neutropenia grado 3/4	3	4
	Mala tolerancia del tratamiento	1	1
	Herpes zóster	1	1
	No se indicó motivo	3	3
Paclitaxel 80 + Tzb (± Pzb) <sup>d</sup>	Síndrome febril de probable origen vírico	2	2
	Neutropenia G2	1	1
	Infección respiratoria afebril	1	1
	Herpes zóster	1	1
	Fibrilación auricular que revirtió con amiodarona	1	1
	Días festivos	1	1
	No se indicó motivo	3	3
FEC-90	Neutropenia grado 3	2	3
Eribulina	Toxicidad hematológica	1	1
TC + Tzb	Síncope vagal con pérdida de esfínter	1	1
Paclitaxel 100 + Tzb	Neutropenia G3	1	2
CMF	Neutropenia grado 2	1	1
EC+Tzb	Fiebre neutropénica grado 3/4	1	1

<sup>c</sup> 1 paciente tuvo toxicidad en 2 ciclos con motivos diferentes (neutropenia G4 y neuropatía G2).

<sup>d</sup> 2 pacientes tuvieron toxicidad en 2 ciclos con motivos diferentes (el paciente con infección respiratoria afebril y el del herpes zóster, tuvieron un 2 retraso en el que no se indicó el motivo).

\*El grupo de paclitaxel 80 + Tzb (± Pzb) consta de 30 pacientes con paclitaxel 80 + Tzb y 8 pacientes con paclitaxel 80 + Tzb + Pzb.

**Tabla 47.** Motivos del retraso del tratamiento en función de los fármacos antineoplásicos implicados (continuación).

### 5.7.2 Reducciones de la dosis de quimioterapia

Los efectos adversos también obligaron a disminuir la dosis de al menos un ciclo en 55 (20,15%) pacientes, afectando a 259 (8,50%) ciclos de los 3048 administrados. Los motivos principales de reducción de dosis de los esquemas basados en antraciclinas fueron mucositis y neutropenia, mientras que la neuropatía periférica lo fue durante la administración de paclitaxel. En la Tabla 48 se recogen todas las disminuciones de dosis sufridas por los pacientes, separadas en función de los fármacos antineoplásicos administrados. En la Tabla 49 se indican los motivos de la reducción.

FÁRMACOS		Nº pacientes	Ciclos totales	Media de ciclos por paciente $\pm$ DE	Pacientes con alguna Reducción de dosis	Nº Ciclos con con	Media de ciclos $\pm$ DE con con	Reducción media (%) $\pm$ DE
AC	Doxorrubicina	184	718	3,9 $\pm$ 0,53	16	27	1,69 $\pm$ 0,92	21,92 $\pm$ 5,29
	Ciclofosfamida	184	718	3,9 $\pm$ 0,53	15	26	1,73 $\pm$ 0,93	21,61 $\pm$ 5,29
Paclitaxel 80		105	1223	11,64 $\pm$ 1,7	23	102	4,43 $\pm$ 2,46	22,99 $\pm$ 5,82
TC	Docetaxel	40	165	4,13 $\pm$ 1,50	5	9	1,80 $\pm$ 0,98	22,53 $\pm$ 2,41
	Ciclofosfamida	40	165	4,13 $\pm$ 1,50	4	6	1,50 $\pm$ 0,87	23,43 $\pm$ 2,54
Paclitaxel 80 + Tzb ( $\pm$ Pzb <sup>a</sup> )*		38	451	11,86 $\pm$ 0,33	8	30	3,75 $\pm$ 2,33	22,77 $\pm$ 5,54
TAC	Docetaxel	28	159	5,68 $\pm$ 1,17	5	14	2,80 $\pm$ 1,47	23,89 $\pm$ 2,25
	Doxorrubicina	28	159	5,68 $\pm$ 1,17	4	12	3,00 $\pm$ 1,58	24,25 $\pm$ 2,49
	Ciclofosfamida	28	159	5,68 $\pm$ 1,17	4	12	3,00 $\pm$ 1,58	23,92 $\pm$ 2,18
Paclitaxel 100		19	152	8,00 $\pm$ 0,00	4	11	2,75 $\pm$ 1,48	24,34 $\pm$ 3,66
FEC-90	Fluorouracilo	9	44	4,88 $\pm$ 1,29	0	0	-	-
	Epirubicina	9	44	4,88 $\pm$ 1,29	0	0	-	-
	Ciclofosfamida	9	44	4,88 $\pm$ 1,29	0	0	-	-
Eribulina		6	24	4 $\pm$ 0,00	1	3	3,00 $\pm$ 0,00	30,58 $\pm$ 0,00
TC + Tzb*	Docetaxel	5	23	4,60 $\pm$ 1,50	0	0	-	-
	Ciclofosfamida	5	23	4,60 $\pm$ 1,50	0	0	-	-
Docetaxel 100		3	11	3,67 $\pm$ 0,47	0	0	-	-
FEC-75 + Tzb*	Fluorouracilo	3	9	3 $\pm$ 0,00	0	0	-	-
	Epirubicina	3	9	3 $\pm$ 0,00	0	0	-	-
	Ciclofosfamida	3	9	3 $\pm$ 0,00	0	0	-	-
OPTIHER-HER*	Doxorrubicina liposomal	3	6	6 $\pm$ 0,00	1	2	2,00 $\pm$ 0,00	19,54 $\pm$ 0,00
	Paclitaxel <sup>b</sup>	3	18	18 $\pm$ 0,00	1	5	5,00 $\pm$ 0,00	12,86 $\pm$ 0,00
Paclitaxel 100 + Tzb*		2	15	7,5 $\pm$ 0,50	0	0	-	-
CMF	Ciclofosfamida	2	12	6 $\pm$ 0,00	0	0	-	-
	Metotrexate	2	12	6 $\pm$ 0,00	0	0	-	-
	Fluorouracilo	2	12	6 $\pm$ 0,00	0	0	-	-
Docetaxel 75		2	6	3,00 $\pm$ 0,00	0	0	-	-
Docetaxel 100 + Tzb*		1	3	3,00 $\pm$ 0,00	0	0	-	-
FEC-75	Fluorouracilo	1	3	3 $\pm$ 0,00	0	0	-	-
	Epirubicina	1	3	3 $\pm$ 0,00	0	0	-	-
	Ciclofosfamida	1	3	3 $\pm$ 0,00	0	0	-	-
EC	Epirubicina	1	3	3 $\pm$ 0,00	0	0	-	-
	Ciclofosfamida	1	3	3 $\pm$ 0,00	0	0	-	-
EC+ Tzb*	Epirubicina	1	3	3 $\pm$ 0,00	0	0	-	-
	Ciclofosfamida	1	3	3 $\pm$ 0,00	0	0	-	-
ET	Epirubicina	1	6	6 $\pm$ 0,00	0	0	-	-
	Docetaxel	1	6	6 $\pm$ 0,00	0	0	-	-

\*La Tabla no incluye los anticuerpos Tzb y Pzb, ya que en ambos casos no hubo ninguna reducción de dosis.

<sup>a</sup>El grupo de paclitaxel 80 + Tzb ( $\pm$  Pzb) consta de 30 pacientes con paclitaxel 80 + Tzb y 8 pacientes con paclitaxel 80 + Tzb + Pzb

<sup>b</sup>Los seis ciclos de paclitaxel (días 1, 8 y 15) cada 21 días, se consideraron como 18 ciclos semanales.

**Tabla 48.** Cifras de las reducciones de dosis en función de los fármacos antineoplásicos implicados.

Fármacos		Motivo disminución de dosis	Nº pacientes	Nº Ciclos
AC <sup>a</sup>	Doxorrubicina Ciclofosfamida	Mucositis G3	4	10
		Mucositis G2	2	2
		Neutropenia G3	1	1
		Neutropenia G2	1	1
		Diarrea G3	1	1
		Astenia y náuseas G3	1	1
		Fiebre neutropénica	1	2
		Neutropenia G3 a pesar de G-CSF	1	3
		Neutropenia G2 a pesar de G-CSF	1	3
		Neutropenia G1 a pesar de G-CSF (con ingreso)	1	1
		Toxicidad gastrointestinal	1	1
		Toxicidad dermatológica y gástrica	1	1
Paclitaxel 80 <sup>b</sup>		Neuropatía periférica G3	6	21
		Neuropatía periférica G2	7	21
		Parestesias G3	1	4
		Astenia G3	2	8
		Anemia G2	1	4
		Toxicidad cutánea G3	1	7
		Neutropenia G2	2	8
		Astenia y mialgias G3	1	10
		Neuropatía periférica G2 y toxicidad cutánea G3	1	4
		Toxicidad cutánea G2 y neuropatía periférica G2	1	2
		Fiebre neutropénica G3	1	5
		Toxicidad hepática	1	8
TC <sup>c</sup>	Docetaxel Ciclofosfamida	Fiebre neutropénica y artromialgias G3	1	3
		Mucositis G3	1	3
		Astenia y mucositis G3	1	1
		Astenia G3	1	1
		Deterioro clínico por infección de herida quirúrgica	1	1
Paclitaxel 80 + Tzb (± Pzb)*		Neuropatía G2	3	8
		Neutropenia G3	1	8
		Toxicidad hematológica y astenia G3	1	3
		Toxicidad cutánea	1	1
		Anemia G2 a pesar de EPO-alfa e hierro sacarosa	1	4
		Anemia G2	1	6

<sup>a</sup>Todos los pacientes con AC disminuyeron la dosis de doxorrubicina y ciclofosfamida, excepto un paciente con mucositis G3, que sólo disminuyó la de doxorrubicina.

<sup>b</sup>Todos los pacientes con paclitaxel 80 disminuyeron la dosis por un único motivo, excepto dos: uno redujo la dosis en 5 ciclos por fiebre neutropénica y posteriormente en otros 5 ciclos por neutropenia G2; mientras que otro redujo la dosis en 2 ciclos por toxicidad cutánea G2 y neuropatía periférica G2, volviendo a reducir dosis por aumento de la neuropatía periférica a G3.

<sup>c</sup>Todos los pacientes con TC disminuyeron la dosis de docetaxel y ciclofosfamida, excepto un paciente con fiebre neutropénica y artromialgias G3, que sólo disminuyó docetaxel.

El grupo de paclitaxel 80 + Tzb (± Pzb) consta de 30 pacientes con paclitaxel 80 + Tzb y 8 pacientes con paclitaxel 80 + Tzb + Pzb.

**Tabla 49.** Motivos de las reducciones de dosis en función de los fármacos antineoplásicos implicados.

Fármacos		Motivo disminución de dosis	Nº pacientes	Nº Ciclos
TAC <sup>d</sup>	Docetaxel Doxorrubicina Ciclofosfamida	Fiebre neutropénica G4	1	5
		Sepsis neutropénica a pesar de G-CSF	1	4
		Neutropenia G2	1	2
		Neuropatía periférica G2	1	2
		No indican motivo	1	1
Paclitaxel 100 <sup>e</sup>		Neuropatía periférica G2	3	8
		Neuropatía periférica G3	1	2
		Dermatitis atópica	1	1
Eribulina		Toxicidad hematológica G3	1	3
OPTIHER-HER	Doxorrub-lip Paclitaxel <sup>f</sup>	Toxicidad dérmica G3	1	2
		Toxicidad dérmica G3	1	5

Doxorrub-lip (Doxorrubicina liposomal).

<sup>d</sup>Todos los pacientes con TAC disminuyeron la dosis de docetaxel, doxorrubicina y ciclofosfamida, excepto un paciente con neurotoxicidad G2, que sólo disminuyó la de docetaxel.

<sup>e</sup>Todos los pacientes con paclitaxel 100 disminuyeron la dosis por un único motivo, excepto uno que redujo la dosis en 3 ciclos por neuropatía G2 y posteriormente en otros 2 ciclos por aumentar a G3 a pesar de la reducción previa.

<sup>f</sup>Los seis ciclos de paclitaxel (días 1, 8 y 15) cada 21 días, se consideraron como 18 ciclos semanales.

**Tabla 50.** Motivos de las reducciones de dosis en función de los fármacos antineoplásicos implicados (continuación).

### 5.7.3 Omissiones de la dosis de quimioterapia prevista

Los efectos adversos obligaron a omitir al menos una dosis en 34 (12,45%) pacientes, omitiéndose un total de 79 dosis. En la Tabla 50 se recogen todas las omisiones de dosis de los pacientes del estudio, separadas en función de los fármacos antineoplásicos administrados. En la Tabla 51 se describen los motivos de la omisión.

Fármacos		Nº pacientes	Ciclos totales	Media de ciclos por paciente $\pm$ DE	Nº pacientes con alguna omisión de dosis	Nº Ciclos omitidos	Media de ciclos omitidos $\pm$ DE
AC	Doxorrubicina	184	718	3,9 $\pm$ 0,53	8	8	1 $\pm$ 0,00
	Ciclofosfamida	184	718	3,9 $\pm$ 0,53	8	8	1 $\pm$ 0,00
Paclitaxel 80		105	1223	11,64 $\pm$ 1,7	8	28	3,50 $\pm$ 3,39
TC	Docetaxel	40	165	4,13 $\pm$ 1,50	1	2	2,00 $\pm$ 0,00
	Ciclofosfamida	40	165	4,13 $\pm$ 1,50	1	2	2,00 $\pm$ 0,00
Paclitaxel 80 + Tzb ( $\pm$ Pzb <sup>a</sup> )*		38	451	11,86 $\pm$ 0,33	8	10	1,25 $\pm$ 0,43
TAC	Docetaxel	28	159	5,68 $\pm$ 1,17	1	2	2,00 $\pm$ 0,00
	Doxorrubicina	28	159	5,68 $\pm$ 1,17	2	6	3,00 $\pm$ 1,00
	Ciclofosfamida	28	159	5,68 $\pm$ 1,17	1	2	2,00 $\pm$ 0,00
Paclitaxel 100		19	152	8,00 $\pm$ 0,00	1	1	1,00 $\pm$ 0,00
FEC-90	Fluorouracilo	9	44	4,88 $\pm$ 1,29	0	-	-
	Epirubicina	9	44	4,88 $\pm$ 1,29	0	-	-
	Ciclofosfamida	9	44	4,88 $\pm$ 1,29	0	-	-
TC + Tzb*	Docetaxel	5	23	4,60 $\pm$ 1,50	2	3	1,50 $\pm$ 0,50
	Ciclofosfamida	5	23	4,60 $\pm$ 1,50	2	3	1,50 $\pm$ 0,50
Eribulina		6	24	4 $\pm$ 0,00	0	-	-
Docetaxel 100		3	11	3,67 $\pm$ 0,47	0	-	-
FEC-75 + Tzb*	Fluorouracilo	3	9	3 $\pm$ 0,00	0	-	-
	Epirubicina	3	9	3 $\pm$ 0,00	0	-	-
	Ciclofosfamida	3	9	3 $\pm$ 0,00	0	-	-
OPTIHER-HER*	Doxorrubicina liposomal	3	6	6 $\pm$ 0,00	0	-	-
	Paclitaxel <sup>b</sup>	3	18	18 $\pm$ 0,00	2	4	2,00 $\pm$ 1,00
Paclitaxel 100 + Tzb*		2	15	7,5 $\pm$ 0,50	0	-	-
CMF	Ciclofosfamida	2	12	6 $\pm$ 0,00	0	-	-
	Metotrexate	2	12	6 $\pm$ 0,00	0	-	-
	Fluorouracilo	2	12	6 $\pm$ 0,00	0	-	-
Docetaxel 75		2	6	3,00 $\pm$ 0,00	0	-	-
Docetaxel 100 + Tzb*		1	3	3,00 $\pm$ 0,00	0	-	-
FEC-75	Fluorouracilo	1	3	3 $\pm$ 0,00	0	-	-
	Epirubicina	1	3	3 $\pm$ 0,00	0	-	-
	Ciclofosfamida	1	3	3 $\pm$ 0,00	0	-	-
EC	Epirubicina	1	3	3 $\pm$ 0,00	0	-	-
	Ciclofosfamida	1	3	3 $\pm$ 0,00	0	-	-
EC+ Tzb*	Epirubicina	1	3	3 $\pm$ 0,00	0	-	-
	Ciclofosfamida	1	3	3 $\pm$ 0,00	0	-	-
ET	Epirubicina	1	6	6 $\pm$ 0,00	0	-	-
	Docetaxel	1	6	6 $\pm$ 0,00	0	-	-

<sup>a</sup>El grupo de paclitaxel 80 + Tzb ( $\pm$  Pzb) consta de 30 pacientes con paclitaxel 80 + Tzb y 8 pacientes con paclitaxel 80 + Tzb + Pzb

<sup>b</sup>Los seis ciclos de paclitaxel (días 1, 8 y 15) cada 21 días, se consideraron como 18 ciclos semanales.

\*La tabla no incluye los anticuerpos Tzb y Pzb, ya que en ambos casos no hubo omisiones de dosis.

**Tabla 50.** Cifras de las omisiones de dosis en función de los fármacos antineoplásicos implicados.

Fármacos		Motivo de la omisión de dosis	Nº pacientes	Nº Ciclos
AC	Doxorrubicina Ciclofosfamida	Negativa de la paciente	1	1
		Astenia G3	1	1
		Progresión	1	1
		N/D	5	5
Paclitaxel 80		Malestar general y clínica respiratoria	1	1
		Explosión implante mamario y malla biológica	1	2
		Negativa de la paciente por la toxicidad gastrointestinal	1	11
		Neuropatía periférica G3	2	7
		Anemia G2	1	1
		N/D	2	6
TC	Docetaxel Ciclofosfamida	Ingreso por neutropenia afebril y mucositis G3	1	2
Paclitaxel 80 + Tzb*		Neuropatía G3	1	1
		Toxicidad hematológica y astenia G3	1	1
		Toxicidad cutánea	1	2
		Hepatotoxicidad	1	2
		Febrícula sin foco claro	1	1
		N/D	3	3
TAC	Docetaxel Doxorrubicina Ciclofosfamida	Ingreso por neutropenia afebril y mucositis G3 (se omiten 4 dosis de doxorrubicina y 2 del resto)	1	4
		Extrasístoles y dolor torácico (sólo doxorrubicina)	1	2
Paclitaxel 100		Toxicidad dérmica	1	1
TC + Tzb	Docetaxel Ciclofosfamida Trastuzumab	Astenia G3 y mucositis G4	1	2
		Problemas de cicatrización en herida quirúrgica	1	1
OPTIHER-HER	Doxorrub-lip Paclitaxel <sup>a</sup>	Toxicidad dérmica G3	2	2
		Neutropenia G3	1	1
		Fiebre e hipotensión previa a la administración	1	1

Doxorrub-lip (Doxorrubicina liposomal). N/D (Datos no disponibles).

<sup>a</sup>Los seis ciclos de paclitaxel (días 1, 8 y 15) cada 21 días, se consideraron como 18 ciclos semanales. En todos los casos se omitió sólo la dosis de paclitaxel. Una paciente omitió tres dosis por tres motivos diferentes.

\*El grupo de paclitaxel 80 + Tzb (± Pzb) consta de 30 pacientes con paclitaxel 80 + Tzb y 8 pacientes con paclitaxel 80 + Tzb + Pzb

**Tabla 51.** Motivos de la omisión de dosis en función de los fármacos antineoplásicos implicados.

### 5.8 Análisis descriptivo de la IDR recibida por los pacientes

Los pacientes del estudio recibieron una IDR media de  $93,90 \pm 8,40\%$ , siendo superior al 85% en 244 (89,38%) pacientes. En la Tabla 52 se describe la IDR global y de los esquemas de quimioterapia utilizados con más frecuencia en el estudio, diferenciando si el tratamiento se administra de manera adyuvante o neoadyuvante.

ESQUEMA DE QUIMIOTERAPIA		IDR				
TIPO:	INTENCIÓN:	<85%	≥85%	Total	Media ± DE	
Todos los esquemas	Adyuvante	21	180	201	93,66 ± 7,18	
	Neoadyuvante	8	58	66	95,08 ± 11,06	
	Ambos*	Neoadyuvante	1	5	6	97,34 ± 6,31
		Adyuvante	2	4	6	89,38 ± 9,31
		IDR-combinada**	0	6	6	93,36 ± 5,25
AC x 4 + P80 x12	Adyuvante	3	64	67	94,03 ± 4,69	
	Neoadyuvante	3	31	34	95,52 ± 7,65	
TC x 4	Adyuvante	4	30	34	94,34 ± 5,89	
	Neoadyuvante	0	0	0	NP	
TAC x 6	Adyuvante	4	16	20	92,75 ± 10,30	
	Neoadyuvante	0	6	6	93,44 ± 5,07	
AC x4 + P x12 + Tzb	Adyuvante	2	10	12	92,06 ± 7,71	
	Neoadyuvante	4	9	13	93,52 ± 18,65	
AC x4 + P x8	Adyuvante	1	18	19	93,11 ± 4,59	
	Neoadyuvante	0	0	0	NP	

P (Paclitaxel) \*EC NEOERIBULIN (4 ciclos neoadyuvantes de eribulina; seguidos de AC x 4 adyuvante)

\*\*IDR-combinada: promedio de la IDR neoadyuvante y adyuvante recibida por el paciente

**Tabla 52.** IDR recibida por los pacientes del estudio.

### 5.9 Análisis descriptivo de las causas de ingreso hospitalario

De los 273 pacientes del estudio, 56 (20,51%) sufrieron al menos un ingreso hospitalario durante el tratamiento, con una estancia mediana de 5 [3-7] días. No se recogieron las ocasiones en las que el paciente acudió a urgencias, sin ser necesario cursar el ingreso hospitalario.

Los ingresos hospitalarios se distribuyeron de la siguiente forma:

- Ningún ingreso: 217 (79,49%)
- Un ingreso: 48 (17,58%)
- Dos ingresos: 7 (2,56%)
- Tres ingresos: 1 (0,37%)

La principal causa de ingreso fue la fiebre neutropénica con 44 casos (67,69%) de los 65 totales, aunque en seis ocasiones sumado a otros motivos. En la Tabla 53 se recogen todos los motivos de ingreso de los pacientes del estudio.

CAUSAS DE INGRESO HOSPITALARIO	Nº de pacientes
Fiebre neutropénica G4	10
Fiebre neutropénica G3	6
Fiebre neutropénica (grado N/D)	22
Fiebre neutropénica G4 y anemia G3	1
Fiebre neutropénica G3 y mucositis G3	1
Fiebre neutropénica G3, astenia G3 y mucositis G4	1
Fiebre neutropénica G4 y plaquetopenia G3	1
Fiebre neutropénica, mucositis y anemia G3	1
Fiebre neutropénica y pancitopenia post-quimioterapia	1
Fiebre no neutropénica	7
Neutropenia G4	1
Neutropenia G3	1
Epigastralgia	2
Retirada del implante mamario (seroma con signos infecciosos)	2
Mucositis neutropénica G4	1
Mucositis neutropénica G2	1
Neutropenia afebril y mucositis G3	1
Sepsis neutropénica de alto riesgo	1
Infección vías respiratorias altas	1
Tromboembolismo pulmonar masivo	1
Lesiones eritematosas de origen no conocido	1
N/D	1
<b>TOTAL</b>	<b>65</b>

N/D (Datos no disponibles)

**Tabla 53.** Causas de ingreso hospitalario de los pacientes del estudio.

### 5.10 Análisis descriptivo de los casos de recaída y de *exitus*

A finales de enero de 2018 se realizó un corte para evaluar la situación de los pacientes. Durante este periodo sufrieron recaída de la enfermedad 31 pacientes, lo que supone un 11,00% de los pacientes del estudio, y se produjeron 13 casos de *exitus*, un 4,76% del total. Los casos de progresión y *exitus* se desglosan en función del estadio clínico (Tabla 54), subtipo molecular (Tabla 55), IDR (Tabla 56), intención del tratamiento (Tabla 57), edad de los pacientes (Tabla 58) y presencia o ausencia de IF de nivel C, D y X (Tabla 59).

Estadio clínico		Número totales de pacientes	Pacientes con progresión de la enfermedad	Número de <i>exitus</i>
Estadio I:	IA	53	3 (5,66%)	0
	IB	12	1 (8,33%)	0
Estadio II:	IIA	89	7 (7,87%)	5 (5,62%)
	IIB	61	4 (6,56%)	0
Estadio III:	IIIA	33	6 (18,18%)	3 (9,09%)
	IIIB	9	5 (55,56%)	3 (33,33%)
	IIIC	16	5 (31,25%)	2 (12,5%)

**Tabla 54.** Progresión de la enfermedad y casos de *exitus* de la población de estudio, clasificados según el estadio clínico del tumor.

Subtipo molecular	Número totales de pacientes	Pacientes con progresión de la enfermedad	Número de <i>exitus</i>
Luminal A	85	3 (3,53%)	1 (1,18%)
Luminal B	105	11 (10,48%)	3 (2,86%)
HER2 positivo	24	4 (16,66%)	1 (4,16%)
Triple negativo	59	13 (22,03%)	8 (13,56%)

**Tabla 55.** Progresión de la enfermedad y casos de *exitus* de la población de estudio, clasificados según el subtipo molecular del tumor.

IDR	Número totales de pacientes	Pacientes con progresión de la enfermedad	Número de <i>exitus</i>
<85	31	6 (19,35%)	2 (6,45%)
≥85	242	25 (10,33%)	11 (4,55%)

**Tabla 56.** Progresión de la enfermedad y casos de *exitus* de la población de estudio, clasificados según la IDR.

Tipo de tratamiento	Número total de pacientes	Pacientes con progresión de la enfermedad	Número de <i>exitus</i>
<b>Adyuvante</b>	201	13 (6,47%)	6 (2,99%)
<b>Neoadyuvante</b>	66	17 (25,76%)	6 (9,09%)
<b>Ambos</b>	6	1 (16,67%)	1 (16,67%)

**Tabla 57.** Progresión de la enfermedad y casos de *exitus* de la población de estudio, clasificados según la intención del tratamiento.

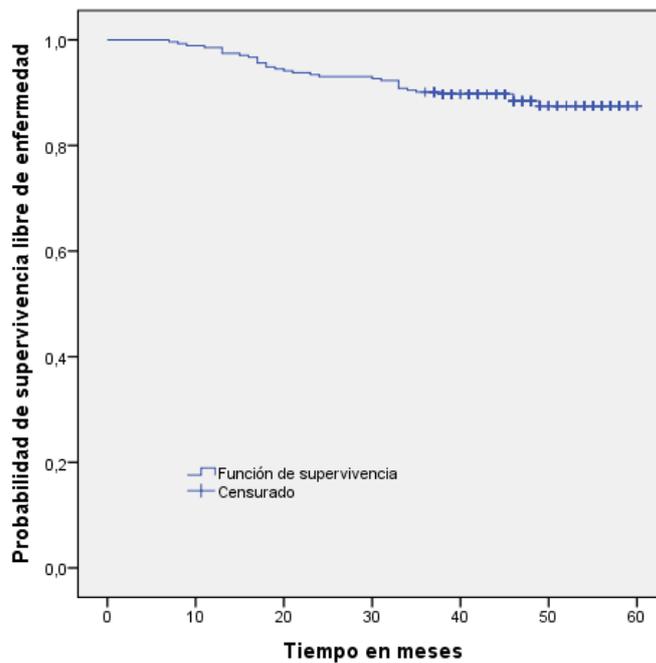
Edad	Número total de pacientes	Pacientes con progresión de la enfermedad	Número de <i>exitus</i>
<b>&lt;35</b>	10	1 (10%)	0
<b>35-50</b>	115	13 (11,30%)	6 (5,22%)
<b>51-65</b>	142	12 (8,45%)	4 (2,82%)
<b>&gt;65</b>	6	5 (83,33%)	3 (50,00%)

**Tabla 58.** Progresión de la enfermedad y casos de *exitus* de la población de estudio, clasificados según la edad del paciente.

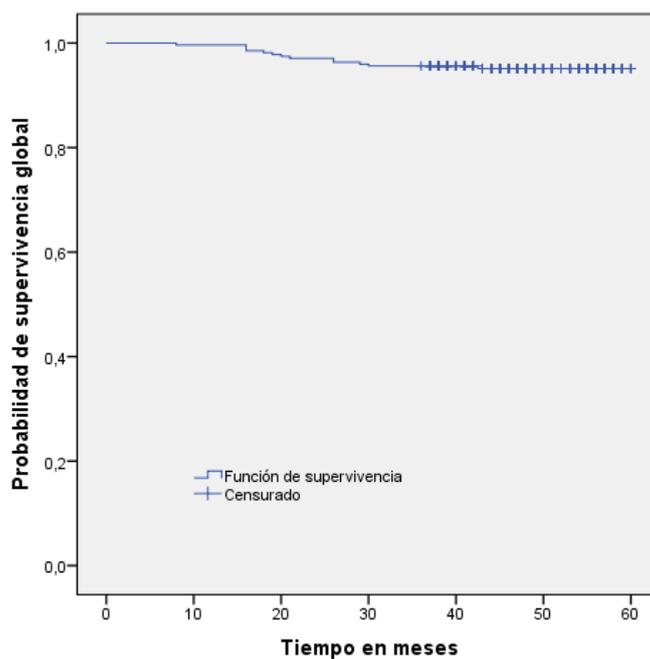
Tipo de IF (si/no)	Número total de pacientes	Pacientes con progresión de la enfermedad	Número de <i>exitus</i>
<b>Nivel C</b>	Si	273	31 (11,36%)
	No	0	-
<b>Nivel D</b>	Si	243	27 (11,11%)
	No	30	4 (13,33%)
<b>Nivel X</b>	Si	40	7 (17,50%)
	No	233	24 (10,30%)

**Tabla 59.** Progresión de la enfermedad y casos de *exitus* de la población de estudio, clasificados según la presencia de IF (nivel C, D o X).

Tras el análisis de supervivencia de Kaplan-Meier realizado para este periodo de seguimiento, no se alcanzó la mediana de supervivencia ni para la SLE, ni para la SG. En la Figura 9 se representa la SLE de los pacientes del estudio y en la Figura 10 la SG.

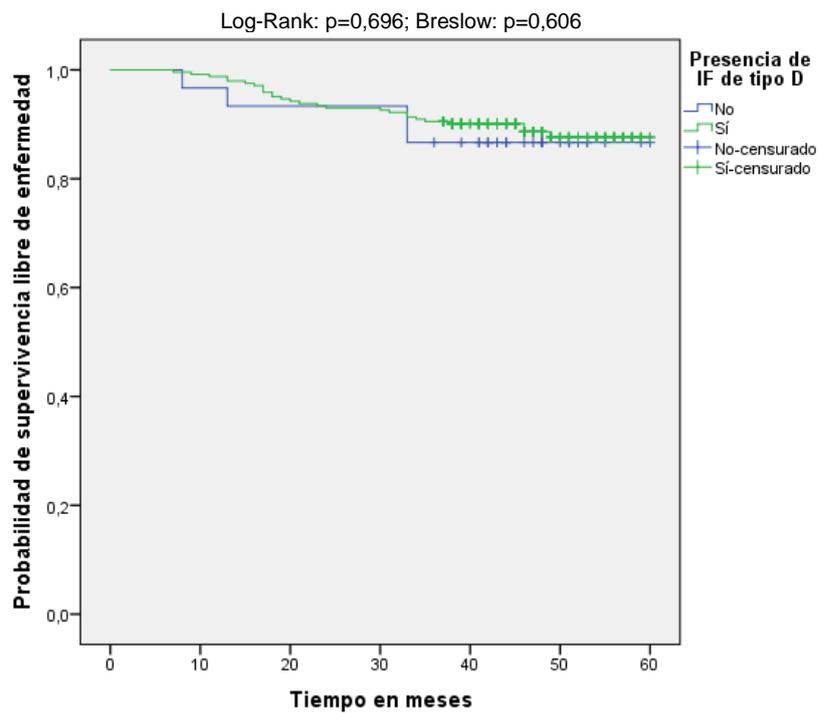


**Figura 9.** SLE de los pacientes del estudio obtenida mediante el método de Kaplan-Meier.



**Figura 10.** SG de los pacientes del estudio obtenida mediante el método de Kaplan-Meier.

Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas al comparar la SLE y la SG en función de la presencia o ausencia de IF de tipo D, ni para las de tipo X. Estos resultados vienen reflejados en las Figuras 11, 12, 13 y 14.



**Figura 11.** SLE en función de la presencia o ausencia de IF de tipo D.

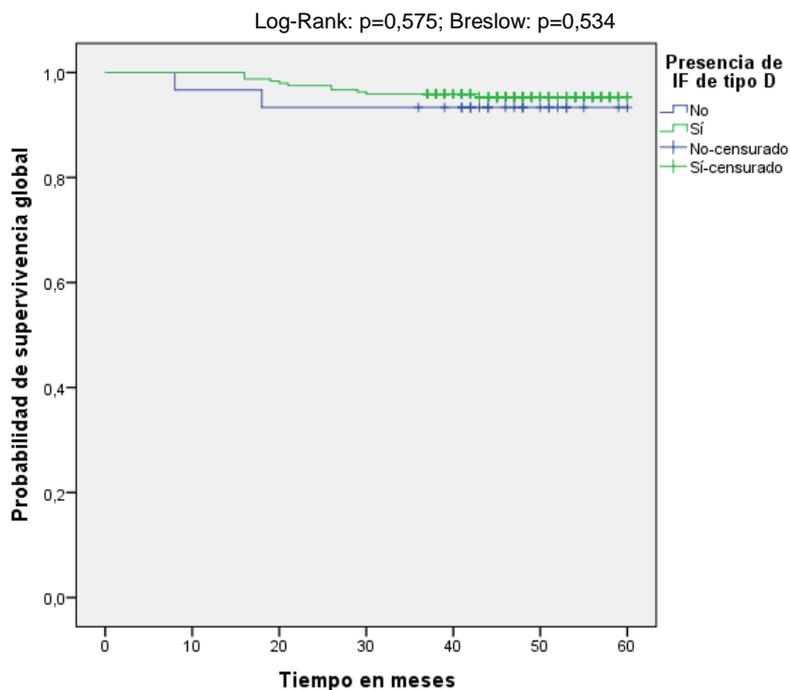


Figura 12. SG en función de la presencia o ausencia de IF de tipo D.

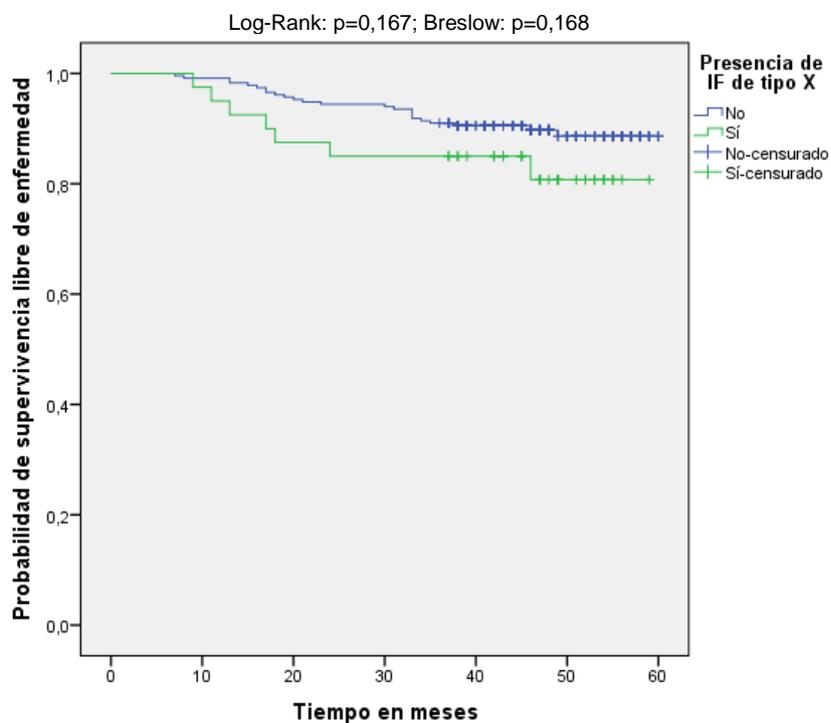
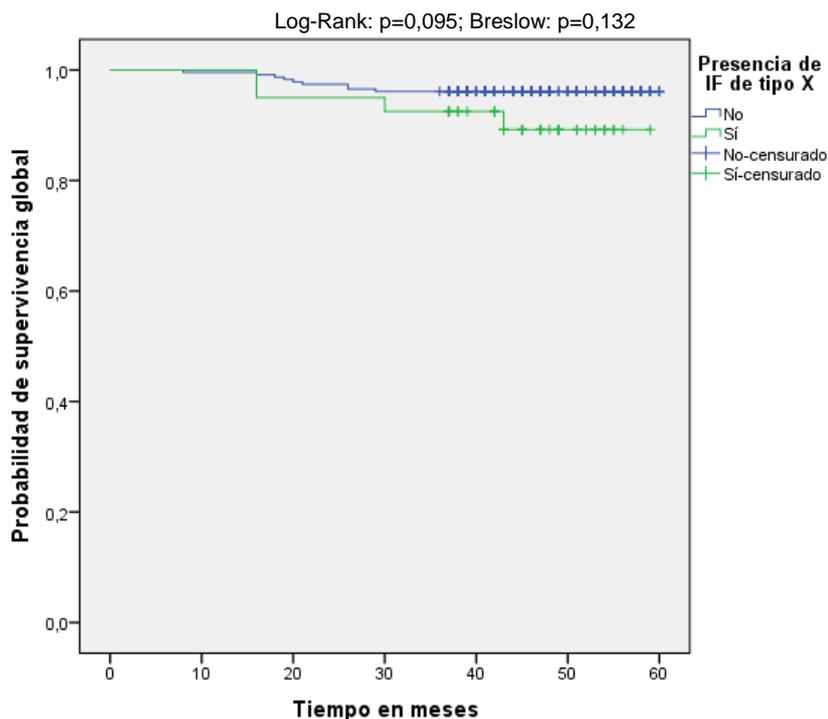


Figura 13. SLE en función de la presencia o ausencia de IF de tipo X.



**Figura 14.** SG en función de la presencia o ausencia de IF de tipo X.

### 5.11 Análisis epidemiológico de las interacciones farmacológicas detectadas

Se calculó la prevalencia de las interacciones potenciales detectadas por la base de datos para la población global.

#### 5.11.1 Prevalencia de IF de cualquier nivel de riesgo

- Prevalencia de IF (niveles C, D y X): 100%

#### 5.11.2 Prevalencia de IF en función del nivel de riesgo

- Prevalencia de IF de nivel de riesgo C: 100%
- Prevalencia de IF de nivel de riesgo D: 89,01%
- Prevalencia de IF de nivel de riesgo X: 14,65%

**5.11.3 Prevalencia de pacientes con alguna IF en función de los fármacos implicados**

- Prevalencia de IF de tipo 1 (entre antineoplásicos): 84,89%
- Prevalencia de IF de tipo 2 (entre antineoplásicos y medicación de soporte): 91,94%
- Prevalencia de IF de tipo 3 (entre la medicación de soporte): 98,17%
- Prevalencia de IF de tipo 4 (entre antineoplásicos y resto de medicación): 33,70%
- Prevalencia de IF de tipo 5 (entre la medicación de soporte y resto): 52,75%
- Prevalencia de IF de tipo 6 (entre el resto de medicación): 35,16%

**5.11.4 Prevalencia de IF de riesgo X, en función del tipo de fármacos implicados**

- Prevalencia de IF de tipo 1 y riesgo X: 0,00%
- Prevalencia de IF de tipo 2 y riesgo X: 0,00%
- Prevalencia de IF de tipo 3 y riesgo X: 0,37%
- Prevalencia de IF de tipo 4 y riesgo X: 9,52%
- Prevalencia de IF de tipo 5 y riesgo X: 12,09%
- Prevalencia de IF de tipo 6 y riesgo X: 2,93%

## **5.12 Análisis de los factores de riesgo asociados a las IF potenciales (presencia y número)**

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.

### **5.12.1 Análisis univariante de la variable dependiente categórica: presencia / ausencia de IF (nivel D y nivel X)**

En el análisis univariante, las variables independientes categóricas se intentaron asociar a la variable dependiente categórica mediante el test Chi-cuadrado, mientras que las variables independientes numéricas mediante la prueba *t* de Student.

Todos los pacientes tenían como mínimo una IF potencial de nivel C, por lo que no se realizaron pruebas en función de la variable categórica dependiente presencia / ausencia de IF potenciales totales, ni de las de nivel C.

#### **5.12.1.1 Variable dependiente categórica dicotómica: presencia / ausencia de IF de nivel D**

En la Tabla 60 se presentan los resultados del análisis univariante de la variable dependiente categórica dicotómica presencia / ausencia de IF de nivel de riesgo D, en relación a las variables independientes categóricas, mientras que la Tabla 61 refleja este análisis para las variables independientes numéricas.

Variable dependiente categórica	Variable independiente categórica		Sin IF	Con IF	OR (IC95%)	p
Presencia de IF del nivel D	Comorbilidades	No	15	106	1,292 (0,605-2,762)	0,507
		Sí	15	137		
	Alergias	No	30	0	1,125 (1,076-1,176)	0,110
		Sí	216	27		
	IDR	<85	5	26	1,669 (0,588-4,736)	0,505
		≥85	25	217		
	Cirugía	Conservadora	19	137	1,324 (0,604-2,902)	0,483
		Radical	11	105		
	Retrasos de tratamiento	No	25	153	2,941 (1,088-7,954)	0,027
		Sí	5	90		
	Disminución de dosis	No	27	191	2,450 (0,715-8,396)	0,142
		Sí	3	52		
	Omisión de dosis	No	27	212	1,316 (0,377-4,598)	0,890
		Sí	3	31		
	RH+ (RE o RP+)	No	9	74	0,979 (0,428-2,239)	0,959
		Sí	21	169		
	Sobreexpresión HER2	No	24	188	1,170 (0,455-3,007)	0,744
		Sí	6	55		
	Ki67	<20	6	99	0,394 (0,152-1,018)	0,048
		≥20	20	130		
	Ingresos	No	20	197	0,467 (0,205-1,065)	0,065
		Sí	10	46		
	Toxicidad hematológica	No	6	18	3,125 (1,132-8,625)	0,0504
		Sí	24	225		
	Toxicidad hematológica III/IV	No	28	205	2,595 (0,593-11,352)	0,300
		Sí	2	38		
	Toxicidad no hematológica	No	2	28	1,264 (0,271-5,892)	1,000
		Sí	13	230		
Toxicidad no hematológica III/IV	No	27	204	1,7210 (0,497-5,952)	0,550	
	Sí	3	39			
Progresión	No	26	216	0,813 (0,263-2,506)	0,955	
	Sí	4	27			
Exitus	No	28	232	0,664 (0,140-3,149)	0,948	
	Sí	2	11			

**Tabla 60.** Resultados del análisis univariante de la variable dependiente categórica dicotómica presencia / ausencia de IF de nivel D en los pacientes del estudio con relación a las variables independientes categóricas.

Las variables independientes categóricas que se asociaron de forma estadísticamente significativa con una mayor probabilidad de presentar IF de

nivel de riesgo D, en el análisis univariante, fueron: sufrir retraso en la administración del tratamiento y presentar unos niveles de Ki67 < 20%. Ver Tabla 60.

Variable dependiente categórica	Variable independiente numérica	Sin IF nivel D (media ± DE)	Con IF nivel D (media ± DE)	P
Presencia de IF de nivel D	Edad (años)	56,53 ± 10,53	52,05 ± 10,65	0,030
	Peso (Kg)	69,03 ± 12,24	69,78 ± 12,82	0,763
	Talla (cm)	158,37 ± 10,37	157,29 ± 9,158	0,549
	SC (m <sup>2</sup> )	1,70 ± 0,17	1,70 ± 0,16	0,945
	IMC (Kg/cm <sup>2</sup> )	27,67 ± 4,85	28,73 ± 10,61	0,588
	Nº comorbilidades	0,87 ± 1,14	1,14 ± 1,36	0,286
	Nº de fármacos totales	8,20 ± 2,91	10,68 ± 3,44	0,0002
	Nº de fármacos antineoplásicos totales	2,20 ± 0,41	3,10 ± 0,67	<0,0001
	Nº de fármacos de soporte totales	3,67 ± 0,71	4,82 ± 0,90	<0,0001
	Nº de fármacos del resto totales	2,33 ± 2,67	2,76 ± 3,20	0,483
	IDR (%)	92,39 ± 8,96	94,10 ± 8,33	0,294
	Ki67 (%)	30,73 ± 17,87	29,03 ± 22,76	0,713

**Tabla 61.** Resultados del análisis univariante de la variable dependiente categórica dicotómica presencia / ausencia de IF de nivel D en los pacientes del estudio con relación a las variables independientes numéricas.

Las variables independientes numéricas que se asociaron de forma estadísticamente significativa con una mayor probabilidad de presentar IF de nivel de riesgo D, en el análisis univariante, fueron: menor edad de las pacientes, y mayor número de fármacos totales, antineoplásicos y de soporte. Ver Tabla 61.

#### **5.12.1.2 Variable dependiente categórica dicotómica: presencia / ausencia de IF de nivel X**

En la Tabla 62 se presentan los resultados del análisis univariante de la variable dependiente categórica dicotómica presencia / ausencia de IF de nivel X, en relación a las variables independientes categóricas, mientras que la Tabla 63 refleja este análisis para las variables independientes numéricas.

Variable dependiente categórica	Variable independiente categórica	Sin IF	Con IF	OR (IC95%)	p	
Presencia de IF de nivel X	Comorbilidades	No	118	3	12,655	<0,0001
		Sí	115	37	(3,795-42,196)	
	Alergias	No	211	22	1,370	0,755
		Sí	35	5	(0,487-3,856)	
	IDR	<85	26	5	0,879	1,000
		≥85	207	35	(0,316-2,443)	
	Cirugía	Conservadora	139	17	2,022	0,040
		Radical	93	23	(1,025-3,990)	
	Retrasos de tratamiento	No	152	26	1,010	0,977
		Sí	81	14	(0,500-2,042)	
	Disminución de dosis	No	185	33	0,818	0,651
		Sí	48	7	(0,341-1,962)	
	Omisión de dosis	No	201	38	0,331	0,198
		Sí	32	2	(0,076-1,438)	
	RH+ (RE o RP+)	No	70	13	0,892	0,755
		Sí	163	27	(0,435-1,830)	
	Sobreexpresión HER2	No	178	55	0,571	0,227
		Sí	35	6	(0,228-1,432)	
	Ki67	<20	85	20	0,543	0,085
		≥20	133	17	(0,269-1,096)	
	Ingresos	No	184	33	0,797	0,609
		Sí	49	7	(0,332-1,910)	
	Toxicidad hematológica	No	23	1	4,271	0,223
		Sí	210	39	(0,560-32,558)	
	Toxicidad hematológica III/IV	No	199	34	1,033	0,946
		Sí	34	6	(0,403-2,647)	
	Toxicidad no hematológica	No	12	3	0,670	0,820
		Sí	221	37	(0,180-2,487)	
Toxicidad no hematológica III/IV	No	197	34	0,966	0,942	
	Sí	36	6	(0,378-2,467)		
Progresión	No	209	33	1,847	0,291	
	Sí	24	7	(0,737-4,628)		
Exitus	No	224	36	2,765	0,200	
	Sí	9	4	(0,809-9,454)		

**Tabla 62.** Resultados del análisis univariante de la variable dependiente categórica dicotómica presencia / ausencia de IF de nivel X en los pacientes del estudio con relación a las variables independientes categóricas.

Las variables independientes categóricas que se asociaron de forma estadísticamente significativa con una mayor probabilidad de presentar IF de nivel de riesgo X, en el análisis univariante, fueron: presencia de comorbilidades y cirugía radical. Ver Tabla 62.

Variable dependiente categórica	Variable independiente numérica	Sin IF nivel C (media ± DE)	Con IF nivel C (media ± DE)	P
IF nivel X	Edad (años)	52,01 ± 10,78	55,63 ± 9,89	0,048
	Peso (Kg)	69,40 ± 12,79	71,43 ± 12,49	0,354
	Talla (cm)	157,56 ± 9,70	156,50 ± 6,38	0,505
	SC (m <sup>2</sup> )	1,67 ± 0,17	1,71 ± 0,15	0,636
	IMC (Kg/cm <sup>2</sup> )	28,49 ± 10,77	29,33 ± 5,13	0,633
	Nº comorbilidades	0,95 ± 1,25	2,08 ± 1,49	<0,0001
	Nº de fármacos totales	9,88 ± 3,19	13,50 ± 3,44	<0,0001
	Nº de fármacos antineoplásicos totales	2,99 ± 0,713	3,05 ± 0,64	0,627
	Nº de fármacos de soporte totales	4,63 ± 0,961	5,08 ± 0,83	0,03
	Nº de fármacos del resto totales	2,26 ± 2,88	5,38 ± 3,30	<0,0001
	IDR (%)	93,84 ± 8,62	94,33 ± 7,09	0,730
	Ki67 (%)	29,74 ± 21,89	26,03 ± 24,56	0,349

**Tabla 63.** Resultados del análisis univariante de la variable dependiente categórica dicotómica presencia / ausencia de IF de nivel X en los pacientes del estudio con relación a las variables independientes numéricas.

Las variables independientes numéricas que se asociaron de forma estadísticamente significativa con una mayor probabilidad de presentar IF de nivel de riesgo X fueron: mayor edad, mayor número de comorbilidades, y mayor número de fármacos totales, de soporte y del resto de medicamentos. Ver tabla 63.

**5.12.2 Análisis multivariante de la variable dependiente categórica: presencia / ausencia de IF de nivel D y de nivel X**

En el análisis multivariante, se recurrió a la regresión logística para obtener la ecuación que determine la probabilidad de que un paciente tenga interacciones de nivel D y de nivel X.

Las variables independientes que resultaron significativas en este análisis fueron:

- Ki67 <20%, nº de fármacos antineoplásicos totales y nº de fármacos de soporte totales, para la presencia de IF de nivel D.
- Nº de fármacos de soporte totales y nº de fármacos del resto totales, para la aparición de IF de nivel X.

En las Tablas 64 y 65 se recogen los resultados obtenidos en este análisis. En la Figura 15 las curvas COR.

Variable dependiente	Variable independiente		Sin IF	Con IF	Unadjusted OR (IC95%)	Unadjusted p value	Adjusted OR (IC95%)	Adjusted p value
Presencia de IF de nivel D	Retrasos de tratamiento	No	25	153	2,94 (1,09-7,95)	0,027	-	-
		Sí	5	90				
	Ki67	<20	6	99	0,39 (0,15-1,02)	0,048	3,60 (1,17-11,10)	0,026
		≥20	20	130				
	Edad (años)		56,53 ± 10,53	52,05 ± 10,65	-	0,030	-	-
	Nº de fármacos totales		8,20 ± 2,91	10,68 ± 3,44	-	0,0002	-	-
	Nº de fármacos antineoplásicos totales		2,20 ± 0,41	3,10 ± 0,67	-	<0,0001	8,75 (2,65-28,73)	0,0003
Nº de fármacos de soporte totales		3,67 ± 0,71	4,82 ± 0,90	-	<0,0001	2,091 (1,00-4,37)	0,0495	

**Tabla 64.** Resultados del análisis multivariante de la variable dependiente categórica dicotómica presencia / ausencia de IF de nivel D.

Variable dependiente	Variable independiente		Sin IF	Con IF	Unadjusted OR (IC95%)	Unadjusted p value	Adjusted OR (IC95%)	Adjusted p value
Presencia de IF de nivel X	Comorbilidades	No	118	3	12,66 (3,80-42,20)	<0,0001	-	-
		Sí	115	37				
	Cirugía	Conservadora	139	17	2,02 (1,03-3,99)	0,040	-	-
		Radical	93	23				
	Edad (años)		52,01 ± 10,78	55,63 ± 9,89	-	0,048	-	-
	Nº comorbilidades		0,95 ± 1,25	2,08 ± 1,49	-	<0,0001	-	-
	Nº de fármacos totales		9,88 ± 3,19	13,50 ± 3,44	-	<0,0001	-	-
	Nº de fármacos de soporte totales		4,63 ± 0,961	5,08 ± 0,83	-	0,03	1,646 (1,12-2,42)	0,011
Nº de fármacos del resto totales		2,26 ± 2,88	5,38 ± 3,30	-	<0,0001	1,307 (1,18-1,45)	<0,0001	

**Tabla 65.** Resultados del análisis multivariante de la variable dependiente categórica dicotómica presencia / ausencia de IF de nivel X.

## Resultados

La probabilidad que tenía un paciente de sufrir un IF de nivel D, se ajustó a la siguiente ecuación:

$$RL (\text{Probabilidad IF tipo D}) = \frac{1}{1 + \exp (-7,011 + 2,169 \times n^{\circ} \text{ fcos antineoplásicos} \times 0,738 \times n^{\circ} \text{ fcos soporte} + 1,281 \times \text{Ki67} < 20 *)}$$

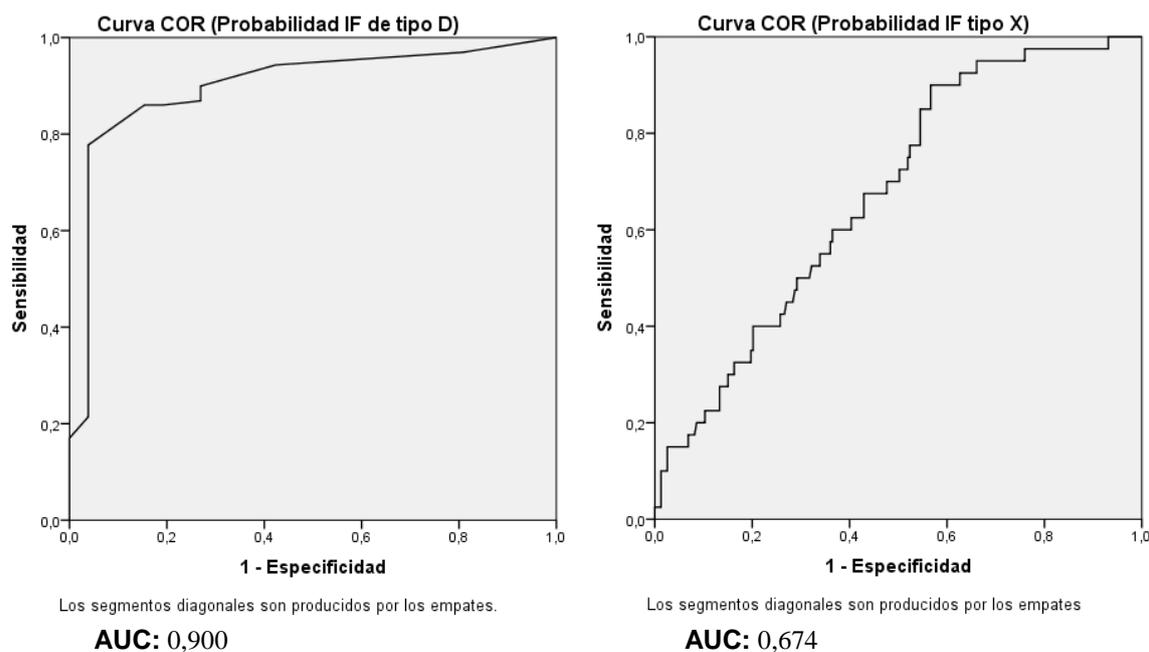
\*Ki67: <20 =1, ≥20 =0

$r^2$  (Nagelkerke)= 0,416

La probabilidad que tenía un paciente de sufrir un IF de nivel X, se ajustó a la siguiente ecuación:

$$RL (\text{Probabilidad IF tipo X}) = \frac{1}{1 + \exp (5,154 - 0,499 \times n^{\circ} \text{ fcos soporte} - 0,268 \times n^{\circ} \text{ fcos resto})}$$

$r^2$  (Nagelkerke)= 0,215



**Figura 15.** Representación curvas COR de los eventos estudiados.

### **5.12.3 Análisis univariante de la variable dependiente numérica: nº de IF (totales, nivel C, nivel D, nivel X)**

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

#### **5.12.3.1 Variable dependiente numérica: nº de IF totales**

En la Tabla 66 se presentan los resultados del análisis univariante de la variable dependiente número de IF totales, en relación a las variables independientes categóricas, mientras que la Tabla 67 refleja este análisis para las variables independientes numéricas.

Variable dependiente numérica	Variable independiente categórica		n	IF media ± DE	p
Nº de IF totales	Comorbilidades	Sí	152	11,57 ± 8,55	<0,0001
		No	121	4,36 ± 2,35	
	Alergias	Sí	28	10,36 ± 8,27	0,139
		No	245	8,15 ± 7,36	
	IDR	<85	31	9,68 ± 8,55	0,304
		≥85	242	8,21 ± 7,33	
	Cirugía	Radical	116	9,52 ± 8,39	0,037
		Conservadora	156	7,54 ± 6,64	
	Retrasos de tratamiento	Sí	95	7,76 ± 7,09	0,075
		No	178	9,53 ± 8,06	
	Disminución de dosis	Sí	55	10,47 ± 8,64	0,02
		No	218	7,85 ± 7,07	
	Omisión de dosis	Sí	34	10,85 ± 8,65	0,039
		No	239	8,03 ± 7,24	
	RH+ (RE o RP+)	Sí	190	8,52 ± 7,94	0,631
		No	83	8,05 ± 6,31	
	Sobreexpresión HER2	Sí	61	8,80 ± 5,65	0,546
		No	212	8,25 ± 7,93	
	Ki67	≥20	150	7,61 ± 6,75	0,046
		<20	105	9,62 ± 8,59	
	Ingresos	Sí	56	8,35 ± 7,63	0,922
		No	217	8,46 ± 6,92	
	Toxicidad hematológica	Sí	249	8,71 ± 7,70	<0,0001
		No	24	4,88 ± 2,82	
	Toxicidad hematológica III/IV	Sí	40	9,50 ± 7,85	0,305
		No	233	8,18 ± 7,41	
	Toxicidad no hematológica	Sí	258	10,27 ± 7,61	0,315
		No	15	8,27 ± 7,46	
Toxicidad no hematológica III/IV	Sí	42	9,90 ± 7,67	0,150	
	No	231	8,10 ± 7,42		
Progresión	Sí	31	8,06 ± 5,86	0,805	
	No	242	8,42 ± 7,66		
Exitus	Sí	13	9,15 ± 8,09	0,728	
	No	260	8,34 ± 7,46		

**Tabla 66.** Resultados del análisis univariante de la variable dependiente numérica número de IF totales de los pacientes del estudio con relación a las variables independientes categóricas.

Las variables independientes categóricas que se relacionaron, de forma estadísticamente significativa, con un mayor número de IF totales fueron: cirugía radical, niveles Ki67 < 20, presencia de comorbilidades, necesidad de reducir u omitir dosis de tratamiento, y presencia de toxicidad hematológica. Ver Tabla 66.

Variable dependiente numérica	Variable independiente (VI) numérica	Media VI $\pm$ DE	IF media $\pm$ DE	r	p
Nº de IF totales	Edad (años)	52,54 $\pm$ 10,71	8,38 $\pm$ 7,47	0,401	<0,0001
	Peso (Kg)	69,70 $\pm$ 12,73		0,243	<0,0001
	Talla (cm)	157,41 $\pm$ 9,28		-1,11	0,068
	SC (m <sup>2</sup> )	1,70 $\pm$ 0,16		0,147	0,015
	IMC (Kg/cm <sup>2</sup> )	28,60 $\pm$ 10,14		0,148	0,015
	Nº comorbilidades	1,11 $\pm$ 1,34		0,746	<0,0001
	Nº de fármacos totales	10,41 $\pm$ 3,47		0,829	<0,0001
	Nº de fármacos antineoplásicos totales	3,00 $\pm$ 0,70		0,134	0,027
	Nº de fármacos de soporte totales	4,70 $\pm$ 0,95		0,219	0,00027
	Nº de fármacos del resto totales	2,71 $\pm$ 3,14		0,819	<0,0001
	IDR (%)	93,90 $\pm$ 8,40		-0,113	0,063
	Ki67 (%)	29,20 $\pm$ 22,29		-0,100	0,111

**Tabla 67.** Resultados del análisis univariante de la variable dependiente numérica número de IF totales de los pacientes del estudio con relación a las variables independientes numéricas.

Las variables independientes numéricas que se relacionaron, de forma estadísticamente significativa, con un mayor número de IF totales fueron: edad, peso, SC, IMC, número de comorbilidades, número de fármacos totales y de los tres grupos estudiados (antineoplásicos, soporte y del resto). En todos los casos existió una correlación positiva. Ver Tabla 67.

### 5.12.3.2 Variable dependiente numérica: nº de IF C

En la Tabla 68 se presentan los resultados del análisis univariante de la variable dependiente número de IF de nivel C, en relación a las variables independientes categóricas, mientras que la Tabla 69 refleja este análisis para las variables independientes numéricas.

Variable dependiente numérica	Variable independiente categórica	n	IF media ± DE	p	
Nº de IF de nivel C	Comorbilidades	Sí	152	9,10 ± 7,14	<0,0001
		No	121	2,81 ± 1,929	
	Alergias	Sí	27	8,22 ± 8,88	0,235
		No	246	6,10 ± 5,94	
	IDR	<85	31	7,35 ± 6,87	0,328
		≥85	242	6,18 ± 6,23	
	Cirugía	Radical	116	7,26 ± 6,87	0,038
		Conservadora	156	5,62 ± 5,79	
	Retrasos de tratamiento	Sí	95	7,36 ± 6,79	0,045
		No	178	5,75 ± 5,97	
	Disminución de dosis	Sí	55	8,15 ± 7,12	0,031
		No	218	5,85 ± 6,01	
	Omisión de dosis	Sí	34	8,71 ± 6,91	0,018
		No	239	5,97 ± 6,15	
	RH+ (RE o RP+)	Sí	190	6,39 ± 6,67	0,742
		No	83	6,12 ± 5,40	
	Sobreexpresión HER2	Sí	61	7,05 ± 4,99	0,300
		No	212	6,10 ± 6,63	
	Ki67	≥20	150	5,70 ± 5,72	0,069
		<20	105	7,25 ± 7,22	
	Ingresos	Sí	56	6,61 ± 6,04	0,694
		No	217	6,24 ± 6,38	
	Toxicidad hematológica	Sí	249	6,58 ± 6,50	<0,0001
		No	24	3,50 ± 2,41	
	Toxicidad hematológica III/IV	Sí	40	7,33 ± 6,40	0,272
		No	233	6,14 ± 6,28	
	Toxicidad no hematológica	Sí	258	7,87 ± 6,77	0,326
		No	15	6,22 ± 6,28	
Toxicidad no hematológica III/IV	Sí	42	7,81 ± 6,63	0,094	
	No	231	6,04 ± 6,22		
Progresión	Sí	31	6,03 ± 4,97	0,794	
	No	242	6,35 ± 6,46		
Exitus	Sí	13	6,62 ± 6,60	0,859	
	No	260	6,30 ± 6,30		

**Tabla 68.** Resultados del análisis univariante de la variable dependiente numérica número de IF de nivel C de los pacientes del estudio con relación a las variables independientes categóricas.

Las variables independientes categóricas que se relacionaron, de forma estadísticamente significativa, con un mayor número de IF de nivel de riesgo C fueron: presencia de comorbilidades, cirugía radical, necesitar retrasar, reducir u omitir dosis de tratamiento, y presentar toxicidad hematológica. Ver Tabla 68.

Variable dependiente numérica	Variable independiente (VI) numérica	Media VI $\pm$ DE	IF media $\pm$ DE	r	P
Nº de IF de nivel C	Edad (años)	52,54 $\pm$ 10,71	6,31 $\pm$ 6,30	0,437	<0,0001
	Peso (Kg)	69,70 $\pm$ 12,73		0,262	<0,0001
	Talla (cm)	157,41 $\pm$ 9,28		-1,21	0,046
	SC (m <sup>2</sup> )	1,70 $\pm$ 0,16		0,157	0,009
	IMC (Kg/cm <sup>2</sup> )	28,60 $\pm$ 10,14		0,165	0,006
	Nº comorbilidades	1,11 $\pm$ 1,34		0,766	<0,0001
	Nº de fármacos totales	10,41 $\pm$ 3,47		0,836	<0,0001
	Nº de fármacos antineoplásicos totales	3,00 $\pm$ 0,70		0,119	0,05
	Nº de fármacos de soporte totales	4,70 $\pm$ 0,95		0,206	0,001
	Nº de fármacos del resto totales	2,71 $\pm$ 3,14		0,835	<0,0001
	IDR (%)	93,90 $\pm$ 8,40		-1,18	0,051
	Ki67 (%)	29,20 $\pm$ 22,29		-1,04	0,099

**Tabla 69.** Resultados del análisis univariante de la variable dependiente numérica número de IF de nivel C de los pacientes del estudio con relación a las variables independientes numéricas.

Las variables independientes numéricas que se relacionaron, de forma estadísticamente significativa, con un mayor número de IF de nivel de riesgo C fueron: edad, peso, talla, SC, IMC, número de comorbilidades, número de fármacos totales y de los tres grupos estudiados (antineoplásicos, soporte y del resto). A excepción de la talla, todas presentaron una correlación positiva. Ver Tabla 69.

### 5.12.3.3 Variable dependiente numérica: nº de IF D

En la Tabla 70 se presentan los resultados del análisis univariante de la variable dependiente número de IF de nivel de riesgo D, en relación a las variables independientes categóricas, mientras que la Tabla 71 refleja este análisis para las variables independientes numéricas.

Variable dependiente numérica	Variable independiente categórica		n	IF media ± DE	p
Nº de IF del nivel D	Comorbilidades	Sí	152	2,06 ± 1,71	0,001
		No	121	1,51 ± 1,05	
	Alergias	Sí	27	2,41 ± 2,45	0,183
		No	246	1,75 ± 1,32	
	IDR	<85	31	2,16 ± 2,41	0,385
		≥85	242	1,77 ± 1,32	
	Cirugía	Radical	116	1,85 ± 1,67	0,721
		Conservadora	156	1,79 ± 1,33	
	Retrasos de tratamiento	Sí	95	1,86 ± 1,45	0,706
		No	178	1,79 ± 1,50	
	Disminución de dosis	Sí	55	2,13 ± 2,10	0,081
		No	218	1,74 ± 1,27	
	Omisión de dosis	Sí	34	2,09 ± 2,17	0,254
		No	239	1,78 ± 1,36	
	RH+ (RE o RP+)	Sí	190	1,91 ± 1,61	0,135
		No	83	1,61 ± 1,10	
	Sobreexpresión HER2	Sí	61	1,66 ± 1,09	0,335
		No	212	1,86 ± 1,57	
	Ki67	≥20	150	1,72 ± 1,38	0,106
		<20	105	2,03 ± 1,65	
	Ingresos	Sí	56	1,63 ± 1,26	0,277
		No	217	1,87 ± 1,53	
	Toxicidad hematológica	Sí	42	1,93 ± 1,472	0,595
		No	231	1,80 ± 1,48	
	Toxicidad hematológica III/IV	Sí	40	1,85 ± 1,53	0,878
		No	233	1,81 ± 1,47	
	Toxicidad no hematológica	Sí	258	1,81 ± 1,50	0,754
		No	15	1,93 ± 1,22	
Toxicidad no hematológica III/IV	Sí	42	1,93 ± 1,47	0,595	
	No	231	1,80 ± 1,48		
Progresión	Sí	31	1,55 ± 0,96	0,284	
	No	242	1,85 ± 1,53		
Exitus	Sí	13	1,62 ± 0,961	0,616	
	No	260	1,83 ± 1,50		

**Tabla 70.** Resultados del análisis univariante de la variable dependiente numérica número de IF de nivel D de los pacientes del estudio con relación a las variables independientes categóricas.

Sólo una variable independiente categórica se relacionó, de forma estadísticamente significativa, con un mayor número de IF de nivel de riesgo D, la presencia de comorbilidades. Ver tabla 70.

Variable dependiente numérica	Variable independiente (VI) numérica	Media VI $\pm$ DE	IF media $\pm$ DE	r	p
Nº de IF del nivel D	Edad (años)	52,54 $\pm$ 10,71	1,82 $\pm$ 1,48	0,076	0,209
	Peso (Kg)	69,70 $\pm$ 12,73		0,055	0,367
	Talla (cm)	157,41 $\pm$ 9,28		-0,035	0,562
	SC (m <sup>2</sup> )	1,70 $\pm$ 0,16		0,036	0,550
	IMC (Kg/cm <sup>2</sup> )	28,60 $\pm$ 10,14		0,021	0,729
	Nº comorbilidades	1,11 $\pm$ 1,34		0,359	<0,0001
	Nº de fármacos totales	10,41 $\pm$ 3,47		0,433	<0,0001
	Nº de fármacos antineoplásicos totales	3,00 $\pm$ 0,70		0,170	0,005
	Nº de fármacos de soporte totales	4,70 $\pm$ 0,95		0,145	0,016
	Nº de fármacos del resto totales	2,71 $\pm$ 3,14		0,396	<0,0001
	IDR (%)	93,90 $\pm$ 8,40		-0,086	0,156
	Ki67 (%)	29,20 $\pm$ 22,29		0,043	0,497

**Tabla 71.** Resultados del análisis univariante de la variable dependiente numérica número de IF de nivel D de los pacientes del estudio con relación a las variables independientes numéricas.

Las variables independientes numéricas que se relacionaron, de forma estadísticamente significativa, con un mayor número de IF de nivel de riesgo D fueron: número de comorbilidades, número de fármacos totales y de los tres grupos de fármacos estudiados (antineoplásicos, soporte y del resto). En todos los casos existió una correlación positiva. Ver Tabla 71.

#### 5.12.3.4 Variable dependiente numérica: nº de IF X

En la Tabla 72 se presentan los resultados del análisis univariante de la variable dependiente número de IF de nivel X, en relación a las variables independientes categóricas, mientras que la Tabla 73 refleja este análisis para las variables independientes numéricas.

Variable dependiente numérica	Variable independiente categórica		n	IF media ± DE	p
Nº de IF de nivel X	Comorbilidades	Sí	152	0,41 ± 0,931	<0,0001
		No	121	0,04 ± 0,30	
	Alergias	Sí	27	0,30 ± 0,82	0,729
		No	246	0,24 ± 0,74	
	IDR	<85	31	0,16 ± 0,37	0,487
		≥85	242	0,26 ± 0,78	
	Cirugía	Radical	116	0,41 ± 1,00	0,007
		Conservadora	156	0,13 ± 0,44	
	Retrasos de tratamiento	Sí	95	0,31 ± 0,89	0,364
		No	178	0,22 ± 0,66	
	Disminución de dosis	Sí	55	0,20 ± 0,65	0,586
		No	218	0,26 ± 0,77	
	Omisión de dosis	Sí	34	0,06 ± 0,24	0,001
		No	239	0,28 ± 0,79	
	RH+ (RE o RP+)	Sí	190	0,22 ± 0,67	0,348
		No	83	0,31 ± 0,88	
	Sobreexpresión HER2	Sí	61	0,10 ± 0,30	0,005
		No	212	0,29 ± 0,83	
	Ki67	≥20	150	0,19 ± 0,65	0,125
		<20	105	0,34 ± 0,89	
	Ingresos	Sí	56	0,23 ± 0,81	0,849
		No	217	0,25 ± 0,73	
	Toxicidad hematológica	Sí	249	0,26 ± 0,76	0,394
		No	24	0,13 ± 0,61	
	Toxicidad hematológica III/IV	Sí	40	0,33 ± 0,24	0,487
		No	233	0,24 ± 0,73	
	Toxicidad no hematológica	Sí	258	0,24 ± 0,70	0,508
		No	15	0,47 ± 1,30	
	Toxicidad no hematológica III/IV	Sí	42	0,17 ± 0,44	0,437
		No	231	0,26 ± 0,79	
Progresión	Sí	31	0,48 ± 1,15	0,219	
	No	242	0,22 ± 0,67		
Exitus	Sí	13	0,92 ± 1,66	0,150	
	No	260	0,22 ± 0,66		

**Tabla 72.** Resultados del análisis univariante de la variable dependiente numérica número de IF de nivel X de los pacientes del estudio con relación a las variables independientes categóricas.

Las variables independientes categóricas que se relacionaron, de forma estadísticamente significativa, con un mayor número de IF de nivel de riesgo X fueron: presencia de comorbilidades, cirugía radical, necesitar omitir dosis de tratamiento y presentan sobreexpresión HER2. Ver tabla 72.

Variable dependiente numérica	Variable independiente (VI) numérica	Media VI $\pm$ DE	IF media $\pm$ DE	r	p
Nº de IF de nivel X	Edad (años)	52,54 $\pm$ 10,71	0,25 $\pm$ 0,75	0,176	0,004
	Peso (Kg)	69,70 $\pm$ 12,73		0,108	0,075
	Talla (cm)	157,41 $\pm$ 9,28		-0,014	0,816
	SC (m <sup>2</sup> )	1,70 $\pm$ 0,16		0,080	0,187
	IMC (Kg/cm <sup>2</sup> )	28,60 $\pm$ 10,14		0,047	0,441
	Nº comorbilidades	1,11 $\pm$ 1,34		0,288	<0,0001
	Nº de fármacos totales	10,41 $\pm$ 3,47		0,380	<0,0001
	Nº de fármacos antineoplásicos totales	3,00 $\pm$ 0,70		0,000	1,000
	Nº de fármacos de soporte totales	4,70 $\pm$ 0,95		0,159	0,009
	Nº de fármacos del resto totales	2,71 $\pm$ 3,14		0,371	<0,0001
	IDR (%)	93,90 $\pm$ 8,40		0,040	0,511
	Ki67 (%)	29,20 $\pm$ 22,29		-0,044	0,484

**Tabla 73.** Resultados del análisis univariante de la variable dependiente numérica número de IF de nivel X de los pacientes del estudio con relación a las variables independientes numéricas.

Las variables independientes numéricas que se relacionaron, de forma estadísticamente significativa, con un mayor número de IF de nivel de riesgo X fueron: edad, número de comorbilidades, número de fármacos totales y de los grupos de soporte y del resto de medicamentos. En todos los casos existió una correlación positiva. Ver Tabla 73.

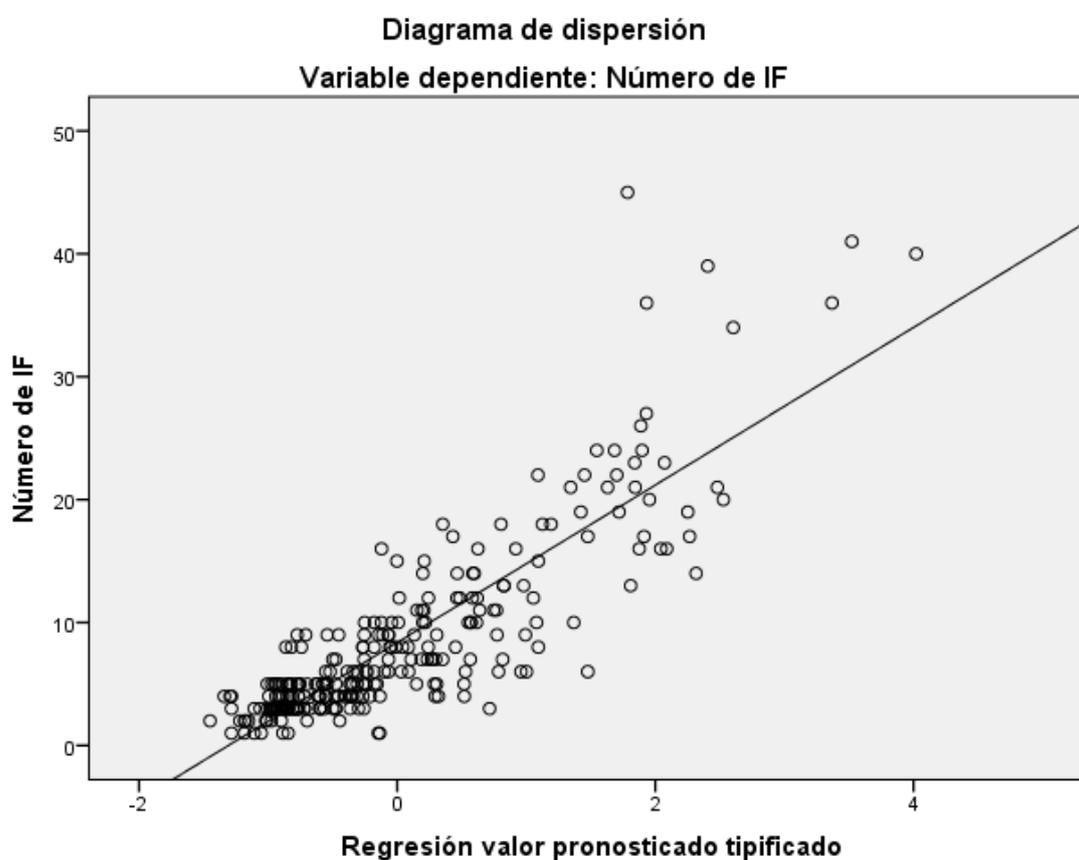
#### 5.12.4 Análisis multivariante de la variable dependiente numérica: nº de IF (totales, tipo C, tipo D, tipo X)

En el análisis multivariante se recurrió al modelo de regresión lineal para obtener la ecuación que determine el nº de IF (totales, tipo C, tipo D, tipo X) que presentará un sujeto en base a las variables independientes.

**a) Ecuación de la variable dependiente numérica: nº de IF totales**

$$Y = -0,071 \times \text{Edad} + 1,425 \times \text{n}^\circ \text{ comorbilidades} + 2,062 \times \text{n}^\circ \text{ antineoplásicos} + 1,624 \times \text{n}^\circ \text{ fcos del resto}$$

Siendo  $p=0,009$ ,  $p<0,0001$ ,  $p<0,0001$  y  $p<0,0001$ ;  $r^2=0,731$ .

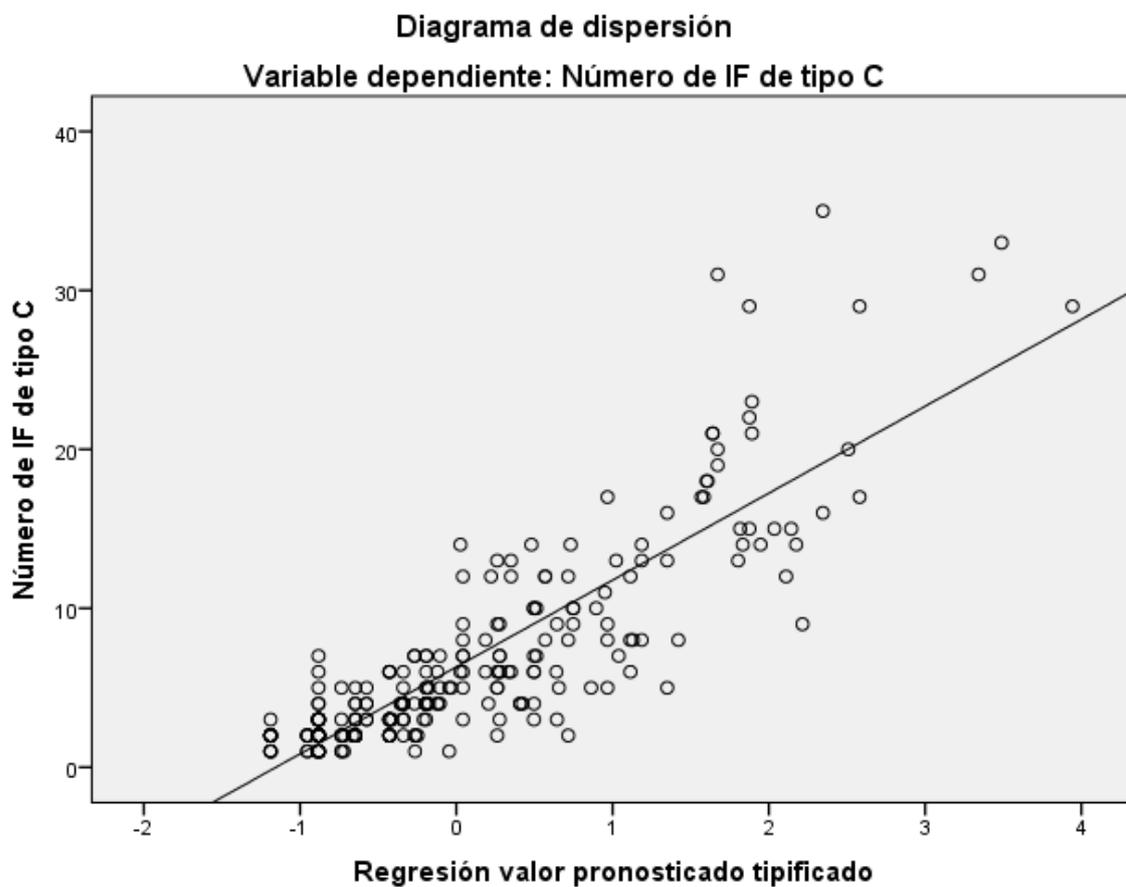


**Figura 16.** Diagrama de dispersión de la variable dependiente número de IF frente al valor pronosticado tipificado predicho.

**b) Ecuación de la variable dependiente numérica: nº de IF de tipo C**

$$Y = -3,547 + 1,197 x n^{\circ} \text{ comorbilidades} + 1,679 x n^{\circ} \text{ antineoplásicos} \\ + 1,286 x n^{\circ} \text{ fcos del resto}$$

Siendo  $p < 0,0001$ ,  $p < 0,0001$  y  $p < 0,0001$ ;  $r^2 = 0,749$ .

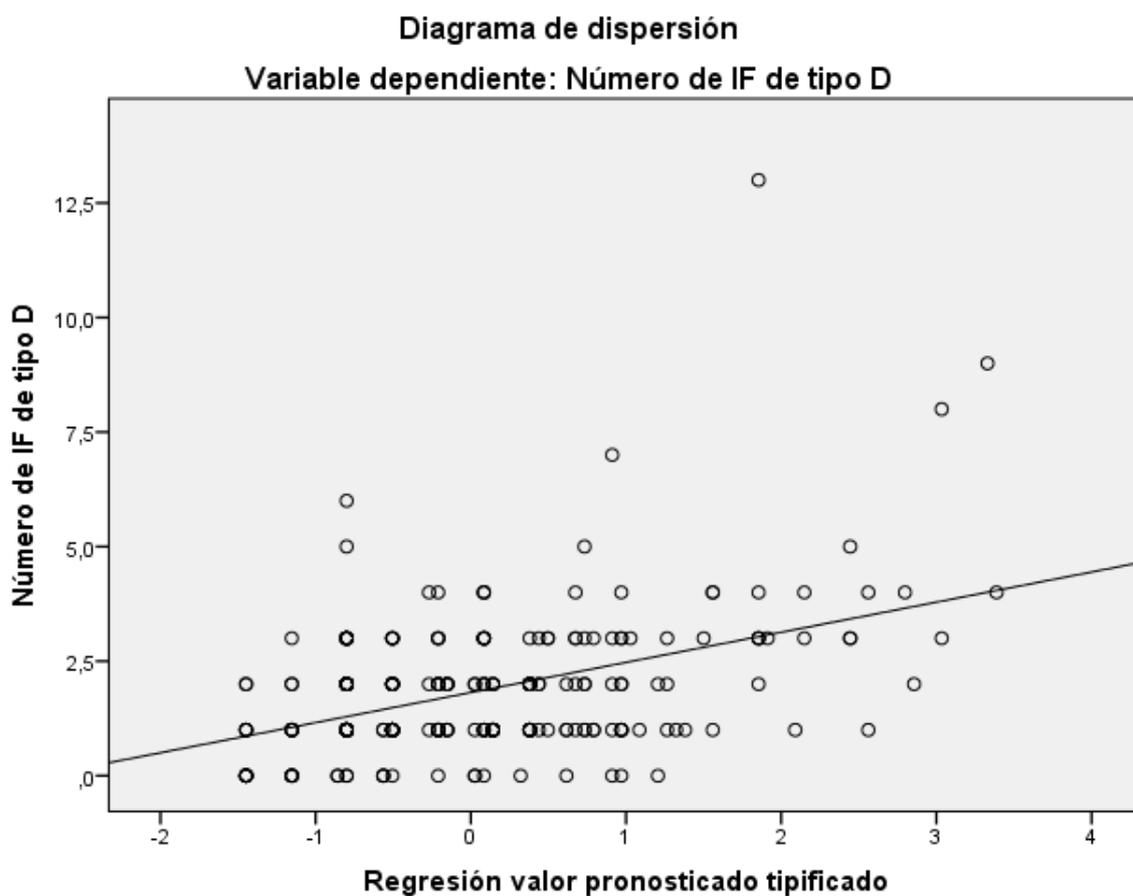


**Figura 17.** Diagrama de dispersión de la variable dependiente número de IF de tipo C frente al valor pronosticado tipificado predicho.

**c) Ecuación de la variable dependiente numérica: nº de IF de tipo D**

$$Y = 0,426 \times n^{\circ} \text{ de antineoplásicos} + 0,194 \times n^{\circ} \text{ fcos del resto}$$

Siendo  $p=0,0003$ ,  $p<0,0001$ ;  $r^2=0,192$ .

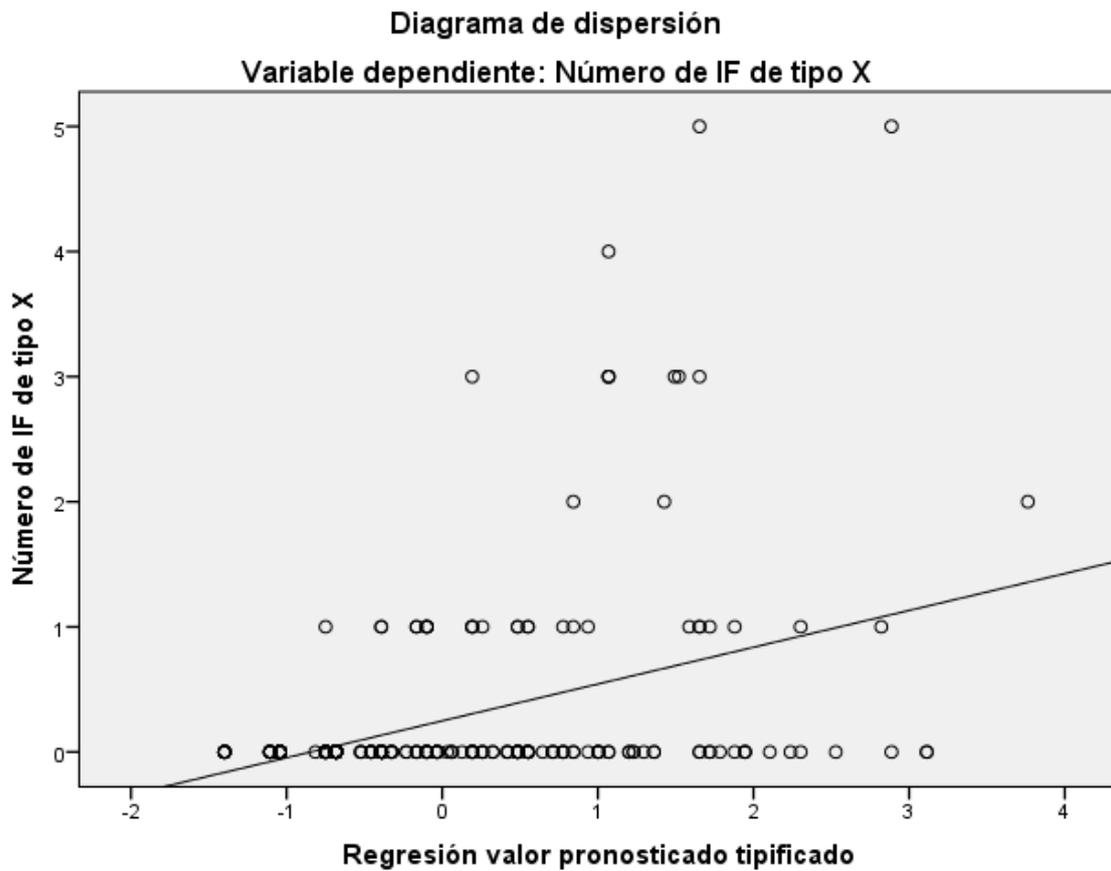


**Figura 18.** Diagrama de dispersión de la variable dependiente número de IF de tipo D frente al valor pronosticado tipificado predicho.

**d) Ecuación de la variable dependiente numérica: nº de IF de tipo X**

$$N^{\circ} \text{ IF de tipo X} = -0,479 + 0,105 x n^{\circ} \text{ fcos soporte} + 0,086 n^{\circ} \text{ fcos resto}$$

Siendo  $p=0,017$ ,  $p < 0,001$ ;  $r^2=0,150$ .



**Figura 19.** Diagrama de dispersión de la variable dependiente número de IF de tipo X frente al valor pronosticado tipificado predicho.



## **6.DISCUSIÓN**



Los estudios publicados sobre IF en pacientes onco-hematológicos son estudios realizados con metodologías muy dispares y en escenarios clínicos muy diversos. El presente trabajo es el primero que analiza la epidemiología, los factores de riesgo y la gravedad potencial de las IF relevantes, centrándose exclusivamente en pacientes con cáncer de mama, el más prevalente en la mujer. El estudio se realiza durante la administración de quimioterapia adyuvante / neoadyuvante, aportando información relevante en una población y durante un periodo de estudio muy concretos. También recoge datos de efectividad y seguridad del tratamiento, y analiza las IF más relevantes, proponiendo alternativas o estrategias para minimizar los riesgos.

### **6.1 Población y escenario clínico del estudio**

La mayoría de estudios publicados sobre IF en pacientes onco-hematológicos se han realizado sobre poblaciones de estudio heterogéneas, que incluían pacientes con diferentes tipos de cáncer, con la excepción del estudio de Jansman y cols.<sup>196</sup> que sólo incluyó pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Los escenarios clínicos son muy diversos y no comparables entre sí. En el ámbito hospitalario existen estudios realizados en pacientes ingresados que reciben quimioterapia sistémica<sup>201,211</sup> y estudios en los que ningún paciente la recibe<sup>197</sup>, o donde sólo un pequeño número de pacientes tiene prescrito algún antineoplásico<sup>213,214,215</sup>. En el ámbito ambulatorio disponemos de trabajos realizados en pacientes que reciben quimioterapia estándar<sup>196,198,203</sup>, antineoplásicos orales<sup>200,204,206</sup> o tratamiento paliativo<sup>199,208</sup>. En el presente estudio se realizó el seguimiento de los pacientes tratados con quimioterapia adyuvante o neoadyuvante, independientemente del ámbito en el que recibieran el tratamiento, si bien, por las características del mismo, éste fue mayoritariamente ambulatorio.

Se han publicado más estudios en población con tumores sólidos, aunque algunos estudios incluyen pacientes con cánceres hematológicos<sup>197,200,211,216</sup> y otros población exclusivamente hematológica<sup>207,214</sup>.

En cuanto al número de pacientes, nuestra población fue de 273 pacientes, una cifra intermedia respecto a los estudios publicados en este campo. Los trabajos con muestras inferiores<sup>196,197,200,201,207,209,211,212,217</sup> presentaron un número de pacientes comprendido entre 64<sup>212</sup> y 132 pacientes<sup>207</sup>, y los estudios cuyas muestras fueron superiores<sup>198,199,202,203,204,205,206,208,210</sup> un número comprendido entre 278<sup>203</sup> y 2.282 pacientes<sup>208</sup>. El presente estudio sí presenta una de las mayores poblaciones de pacientes con cáncer de mama, sólo superado por el estudio de Kotlinska-Lemieszek y cols.<sup>208</sup>. Este trabajo se realizó en 2.282 pacientes en tratamiento paliativo, de los cuales, 301 padecían cáncer de mama. Observamos que las características de este estudio son completamente diferentes a las del presente trabajo, cuya población presenta tumores en estadios menos avanzados que reciben quimioterapia con intención curativa.

En el contexto de pacientes con cáncer de mama localizado que refleja el estudio, los pacientes presentaron una mediana de edad (52 años) inferior a la mayoría de los estudios realizados en población adulta, con valores comprendidos entre 56<sup>201</sup> y 67<sup>197</sup> años. Esto se debe a que la población de estudio fue muy concreta, seleccionando sólo pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante / neoadyuvante. La mediana de edad y el rango intercuartílico de la población incluida [45-60] coinciden con la edad más habitual de diagnóstico de cáncer de mama, que se sitúa entre los 45 y los 65 años<sup>230</sup>. Sólo cuatro estudios presentaron edades inferiores. El estudio de Stoll y cols.<sup>211</sup>, con una media de 45,9 años, no especificó si la población de estudio incluía pacientes pediátricos. Los tres restantes se realizaron en poblaciones infantiles<sup>216,217</sup> o que incluían niños<sup>207</sup>.

Otra diferencia destacable sería el predominio casi total del género femenino, con tan sólo dos hombres en una población total de 273 pacientes. Los estudios comentados presentan un porcentaje del género femenino comprendido entre el 36<sup>197</sup> y el 69%<sup>212</sup>, este último valor obtenido en un estudio donde el 43% de la muestra presentaba cáncer de mama. Observamos que todos presentaron valores inferiores al del presente estudio. La explicación es sencilla, a diferencia de la mayoría de estudios, el nuestro sólo incluye un tipo

de tumor, el de mama, cuya incidencia es cien veces mayor en la mujer<sup>29</sup>, algo que también se cumple en nuestro estudio.

## **6.2 Características tumorales de la población de estudio**

Es importante destacar que en los estudios disponibles sólo se refleja el tipo de tumor que padecen los pacientes, sin reflejar sus características, sí descritas en el presente trabajo. En él, la población está constituida por pacientes con tumores en estadio inicial, que no presentan metástasis a distancia, siendo tumores primarios en su mayoría y quedando caracterizados tanto el estadio como la clasificación inmunohistoquímica. Los estudios existentes, que incluyen cáncer de mama entre otros tumores<sup>198,201,202,203,204,206,208,209,210,216</sup>, sólo indican la proporción de pacientes que padecen cada tumor sin indicar el estadio, subtipo inmunohistoquímico o la línea de tratamiento, por lo que no podemos comparar las características tumorales de nuestra población con las de estudios previos.

## **6.3 Esquemas de quimioterapia prescritos a los pacientes**

En el estudio se prescriben una gran variedad de esquemas diferentes, basados la mayoría de éstos en combinaciones de antraciclinas y taxanos, algo que coincide con las recomendaciones vigentes (Apartado 3.6.1). El esquema de quimioterapia más utilizado en los pacientes del estudio fue AC x4 → Paclitaxel x12, seguido de TC x4. Ambos estarían ampliamente respaldados por la bibliografía<sup>43,44</sup>, y las principales guías clínicas<sup>31,38</sup>. El primer esquema, basado en la administración secuencial de antraciclinas y taxanos, ha demostrado superioridad frente a los esquemas que utilizan los fármacos de forma concomitante<sup>230</sup> y por ello es uno de los esquemas más utilizados en la actualidad. Mientras que TC x4 se considera un esquema de referencia en los casos en los que existen factores de riesgo que contraindican el uso de antraciclinas<sup>42</sup>. Basándonos en esto, podemos decir que los resultados del presente estudio siguen siendo aplicables en poblaciones con cáncer de mama

que reciben quimioterapia adyuvante o neoadyuvante actualmente. Sin embargo, no serían comparables con otros estudios, ya que la mayoría de estudios que analizan las IF de la quimioterapia, no indican cuales son los esquemas utilizados<sup>198,201,202,203,204,206,208,209,210,216</sup>.

La dispersión de esquemas utilizados es consecuencia del periodo de estudio seleccionado. Actualmente, en el Servicio de Oncología del HCUVA, se ha reducido la variabilidad de esquemas adyuvantes / neoadyuvantes, utilizando fundamentalmente AC x4 → Paclitaxel x12 y TC x4, asociados a trastuzumab en los casos de sobreexpresión o amplificación HER2. En este último supuesto, se incluye pertuzumab en todos los esquemas neoadyuvantes. No se seleccionó un periodo más reciente, que habría reducido la dispersión de tratamientos, buscando obtener datos de efectividad que requieren mayor periodo de seguimiento.

#### **6.4 Relación entre fármacos prescritos y la presencia de IF**

Los fármacos prescritos con más frecuencia fueron los medicamentos de soporte, seguidos de antineoplásicos y del resto de fármacos, algo que difiere de la mayoría de estudios, donde los antineoplásicos ocupan el último lugar. Esto es debido a que la mayoría de estudios no analizan las IF expresamente durante la administración de quimioterapia al paciente<sup>197,213,214,215</sup> o centran la atención en pacientes con enfermedad avanzada donde predomina el uso de tratamientos paliativos o para el control sintomático<sup>199,208</sup>.

Al analizar los principios activos más prescritos y los mas implicados en IF, ordenándolos de mayor a menor, observamos que:

- Los 30 fármacos más prescritos fueron: dexametasona, ciclofosfamida, ondansetrón, doxorubicina, dexclorfeniramina, ranitidina, paclitaxel, fosaprepitant, filgrastim, aprepitant, docetaxel, omeprazol, metoclopramida, trastuzumab, lorazepam, l-tiroxina, AAS, atorvastatina, paracetamol, epirubicina, bromazepam, escitalopram, metformina, olmesartán, fluorouracilo, simvastatina, bisoprolol, ibuprofeno, hidroclorotiazida y nistatina.

- Los 30 fármacos implicados en más IF fueron: doxorubicina, dexametasona, ciclofosfamida, fosaprepitant, ondansetrón, aprepitant, paclitaxel, dexclorfeniramina, atorvastatina, trastuzumab, filgrastim, escitalopram, metoclopramida, hidroclorotiazida, AAS, metformina, lorazepam, docetaxel, metamizol, venlafaxina, fluoxetina, omeprazol, sertralina, paroxetina, calcio carbonato, duloxetina, ranitidina, ibuprofeno, bromazepam y carvedilol.

Comprobamos que los fármacos más prescritos y los más implicados en IF pertenecen a los grupos 1 (fármacos antineoplásicos) y 2 (fármacos de soporte). Del grupo 3 (resto de fármacos), el más prescrito ocuparía la posición 12 (omeprazol), y el de mayor implicación en IF la posición 9 (atorvastatina). Esto se debe a que todos los pacientes del estudio fueron tratados con quimioterapia adyuvante / neoadyuvante y terapia de soporte, mediante protocolos estandarizados basados en la combinación de un bajo número de fármacos antineoplásicos y de soporte (especialmente antiemesis y premedicaciones) (Ver Tablas 35, 36 y 37). Al trabajar sobre el escenario de adyuvancia / neoadyuvancia, con una población bastante joven, la presencia de comorbilidades y el uso de fármacos para su tratamiento es relativamente bajo, lo que contrasta con otros estudios<sup>213,214,215</sup>.

Como cabría esperar, un mayor número de fármacos prescritos se asocia a mayor número de IF potenciales, algo corroborado en múltiples estudios, como los de Riechelmann<sup>197,198,199</sup>, Kannan<sup>201</sup>, Hadjibabaie<sup>207</sup>, van Leeuwen<sup>206</sup>, Stoll<sup>211</sup> y Fernández de Palencia Espinosa<sup>213,214,216</sup>. Estos estudios han reportado mayor proporción de IF potenciales entre fármacos no antineoplásicos que entre fármacos antineoplásicos o entre éstos y el resto de la medicación, estando involucrados los antineoplásicos en torno al 13% de las IF<sup>198,201,211</sup>, con cifras inferiores en los estudios donde sólo una parte de los pacientes estudiados recibieron tratamiento con fármacos antineoplásicos<sup>213,214,215</sup>.

El presente estudio, realizado en una población tratada con quimioterapia intravenosa, describe un mayor número de IF que implican estos fármacos, representando aproximadamente el 41% de las interacciones detectadas.

Es previsible que este valor sufra un incremento sustancial en población tratada fundamentalmente con antineoplásicos orales dirigidos; sin embargo, los estudios disponibles sólo analizan las IF en las que están implicados los antineoplásicos, sin analizar el resto de IF, por lo que no se pueden obtener estas proporciones<sup>200,204,206</sup>.

La base de datos utilizada para realizar el estudio también condicionará el resultado, al no presentar consenso o uniformidad en su definición y clasificación. Se han descrito grandes diferencias entre distintas bases de IF tanto en las interacciones que detectan, como en el nivel de gravedad asignado<sup>213,214,215</sup>. Esto es importante, ya que los estudios disponibles utilizan distintas bases, siendo las más utilizadas: Drug Interaction Facts<sup>®</sup> en Riechelmann<sup>198,199</sup>, Kannan<sup>201</sup>, van Leeuwen<sup>203,206</sup>, Fernández de Palencia Espinosa<sup>213,214,216</sup>, Micromedex<sup>®</sup> en van Leeuwen<sup>210</sup> y Fernández de Palencia Espinosa<sup>213,214,216</sup> y Lexicomp<sup>®</sup> en Hadjibabaie<sup>207</sup>, Lopez-Martin<sup>209</sup>, Stoll<sup>211</sup>, Diaz-Carrasco<sup>215</sup>. Estas dos últimas bases parecen detectar un mayor número de IF en pacientes oncológicos que Drug Interaction Facts<sup>®</sup>; siendo la causa principal de este incremento la detección de numerosas interacciones entre opioides y antidepresivos que no aparecerían con Drug Interaction Facts<sup>®</sup><sup>215,216</sup>.

A pesar de no disponer de estudios que comparen de forma directa a la base de datos Lexicomp<sup>®</sup> con otras bases, el estudio realizado por Díaz-Carrasco y cols.<sup>215</sup> describió una mayor concordancia de los resultados obtenidos con esta base, al compararlos con estudios similares realizados con Micromedex<sup>®</sup>, que con estudios realizados con Drug Interaction Facts<sup>®</sup>.

## **6.5 Mecanismo de las IF detectadas**

Entre las IF detectadas en el presente estudio se observó un predominio del mecanismo farmacodinámico. Esto coincide, por ejemplo, con los estudios de van Leeuwen<sup>203,206,210</sup>, aunque en la mayoría de estudios el mecanismo mayoritario es el farmacocinético<sup>197,198,199,201,204,207,214,216</sup>. Estos resultados también estarían condicionados por la base de datos utilizada, como demostró el estudio realizado por Fernández de Palencia Espinosa y cols.<sup>216</sup> en

pacientes oncológicos adultos, donde se observó un predominio de IF con mecanismo farmacodinámico al utilizar la base de datos Micromedex<sup>®</sup> y farmacocinético con Drug Interaction Facts<sup>®</sup>, un cambio relacionado con la mayor detección de IF entre opiáceos y benzodiacepinas de la base Micromedex<sup>®</sup>.

Otros estudios que utilizaron Lexicomp<sup>®</sup> para realizar el análisis de las IF, incluyendo pacientes que recibían quimioterapia sistémica, presentaron un predominio del mecanismo farmacocinético, con porcentajes superiores al 50%<sup>209,211</sup>. En el presente estudio, destaca el elevado número de IF farmacodinámicas que aumentan la cardiotoxicidad de antraciclinas como posible causa (Ver Tabla 38), en particular las combinaciones con ciclofosfamida, que se emplean en la mayoría de pacientes (211). Esta particularidad de los tratamientos utilizados, por la población específica incluida, explicaría la diferencia observada respecto a los otros estudios mencionados.

## **6.6 Prevalencia y frecuencia de IF en los pacientes del estudio**

### **6.6.1 Prevalencia global**

La prevalencia de IF del estudio fue del 100%, ya que todos los pacientes presentaron al menos una IF de nivel C. La prevalencia de IF de nivel de riesgo D fue muy elevada, casi del 90%. Las IF de nivel X fueron las menos prevalentes, con un dato inferior al 15%.

Según una revisión realizada por Riechelmann y cols.<sup>231</sup> en 2009, la prevalencia de IF potenciales en pacientes oncológicos (ambulatorios y hospitalizados) varió entre el 12 y el 63%, cifras muy inferiores a las descritas en este estudio. Los estudios recogidos en ella utilizaban la base de datos Drug Interaction Facts<sup>®</sup>, con una minoría de estudios que no indicaban la base utilizada. En estudios posteriores, se han descrito prevalencias superiores a las descritas en esta revisión. En el estudio de Fernández de Palencia Espinosa y

cols.<sup>213</sup> la prevalencia fue del 81% con la base de datos Micromedex<sup>®</sup>, pero sólo del 33% con Drug Interaction Facts<sup>®</sup>, mientras que el estudio realizado por Díaz-Carrasco y cols.<sup>215</sup> con Lexicomp<sup>®</sup> mostró una prevalencia del 95%. Sin embargo, ambos estudios utilizaron una metodología distinta a la nuestra al analizar las IF referidas a los tratamientos. En ambos estudios, los tratamientos de un mismo paciente, recogidos en días distintos del estudio, se consideraron como nuevos registros. Sólo encontramos un estudio con cifras idénticas a las nuestras, el de Stoll y cols.<sup>211</sup>, en el cual los pacientes onco-hematológicos recibieron quimioterapia sistémica y se empleó la base de datos Lexicomp<sup>®</sup> para el análisis de IF, dos características presentes en nuestro estudio.

Estas diferencias ponen de manifiesto la complejidad a la hora de valorar y comparar los resultados de estudios con poblaciones y escenarios clínicos diferentes, y sobre todo con distintas bases de IF, como ya se ha comentado previamente. A todo esto, habría que añadir una gran heterogeneidad metodológica. En el presente estudio, el periodo de seguimiento dependió del esquema de quimioterapia prescrito al paciente, siendo de tres meses para los esquemas de menor duración (como el TC x4) y de 6 meses para los de mayor duración (como el AC x4 → Paclitaxel x12), unos periodos incrementados en los pacientes que sufrieron retraso y disminuidos en aquellos que finalizaron el tratamiento antes de lo previsto. Observamos un periodo de estudio largo que incluiría todo el tratamiento antineoplásico utilizado por el paciente, razones que podrían explicar los datos de prevalencia obtenidos. Además, como hemos comentado previamente, las bases Micromedex<sup>®</sup> y Lexicomp<sup>®</sup> parecen detectar un mayor número de IF que Drug Interaction Facts<sup>®</sup> en los pacientes oncológicos adultos.

### **6.6.2 Prevalencia y frecuencia de IF por subgrupos**

La prevalencia de IF se analizó en función de los fármacos implicados, en seis grupos de estudio prefijados, una clasificación no descrita previamente en otros trabajos y que nos permite valorar otros aspectos.

Analizando estos grupos, comprobamos que la prevalencia de IF derivadas del tratamiento oncológico (quimioterapia y terapia de soporte) fue elevada para los tres grupos implicados, con una prevalencia superior al 90% para las IF de tipo 2 (entre antineoplásico y medicación de soporte) y 3 (entre medicación de soporte), y del 85% para el tipo 1 (entre antineoplásicos). Esta prevalencia disminuye de manera importante en los grupos en los que están implicados los fármacos del tercer grupo, resto de fármacos, con una prevalencia en torno al 35% para el tipo 4 (con los antineoplásicos) y tipo 6 (resto de fármacos entre sí), y en torno al 53% para el tipo 5 (con los medicamentos de soporte). Si analizamos el escenario clínico del estudio observamos que todos los pacientes recibieron quimioterapia y tratamiento de soporte, responsables de una serie de IF que se repiten con elevada frecuencia en la población de estudio, aumentando la prevalencia de IF producidas por estos fármacos. Sin embargo, no todos los pacientes recibieron tratamiento para comorbilidades, disminuyendo de forma considerable la prevalencia de IF producidas por estos fármacos. Una menor utilización que se podría explicar en la población del estudio por tratarse de pacientes con enfermedad localizada y pocas comorbilidades asociadas.

Es importante destacar que los grupos con mayor prevalencia no presentaban, sin embargo, un mayor número de IF. Las IF de los grupos 1, 2 y 3 sólo representaron un 43% del total frente al 57% de los grupos 4, 5 y 6, siendo los grupos con mayor número de IF, el grupo 5 (647 IF) y el 6 (426). Los resultados indican que los fármacos de ese tercer grupo son responsables de un mayor riesgo de interacciones en general y de riesgo X en particular, a pesar de la menor prevalencia observada, por el motivo previamente comentado de su menor utilización. Por tanto, podemos afirmar que la prescripción de fármacos del grupo 3 aumenta de forma considerable el riesgo de IF, lo cual viene respaldado por los resultados de otros estudios en población con enfermedad avanzada, mayor edad y mas comorbilidades, en los que esta medicación es responsable de un elevado número de IF<sup>199,208</sup>.

### **6.6.3 Prevalencia y frecuencia de IF contraindicadas**

La prevalencia de IF de nivel X fue del 14,65%. En estas IF estuvieron implicados principalmente metamizol, citostáticos, ondansetrón, ISRS y otros AINEs.

Analizando otros estudios realizados con Lexicomp<sup>®</sup>, observamos que el estudio de Lopez-Martin y cols.<sup>209</sup> obtuvo una prevalencia de IF clínicamente relevante, grupo compuesto por IF de tipo D y X, del 37%, pero sin indicar la prevalencia de las IF de nivel X de manera aislada; mientras que Díaz-Carrasco y cols.<sup>215</sup> una prevalencia del 26,1% para ambos niveles de riesgo. En nuestro estudio, la prevalencia de IF de tipo X fue menor, y habría que resaltar la gran diferencia en la prevalencia de IF de nivel D, con un valor del 89%.

Destacar que las IF producidas entre metamizol y los antineoplásicos no estarían descritas en otras bases de datos como Drug Interaction Fact<sup>®</sup> o Micromedex<sup>®215</sup>, mientras que IF como las producidas por los opiáceos con los ISRS ó con benzodiazepinas (riesgo C), o la metoclopramida (riesgo D), presentarían un mayor nivel de riesgo, graves y contraindicadas respectivamente, según Micromedex<sup>®</sup>.

Todo ello ilustra la dificultad a la hora de detectar y evaluar el riesgo de IF potenciales. Esta falta de concordancia entre bases de datos ha sido descrita por varios autores, entre ellos Fernández de Palencia Espinosa<sup>213</sup> en un estudio realizado en nuestro ámbito (HCUVA).

## **6.7 Evaluación de la seguridad de los tratamientos**

Los estudios previos de IF realizados durante la administración de quimioterapia oral o intravenosa no reflejan cual fue la toxicidad sufrida por los pacientes, algo que sí se ha intentado recoger en este estudio.

Sólo un 26,74% de los pacientes presentaron alguna toxicidad de grado III / IV durante la administración de la quimioterapia neoadyuvante / adyuvante, un valor inferior al descrito en la mayoría de ensayos clínicos; lo que puede estar condicionado por la naturaleza retrospectiva de este estudio.

La mielosupresión secundaria a la quimioterapia fue la responsable de las principales toxicidades de grado III / IV, produciendo neutropenia de manera mayoritaria. Esta neutropenia es considerada uno de los principales efectos adversos de los pacientes con tumores sólidos que reciben quimioterapia, incluyendo los de mama. En los principales ensayos clínicos en neoadyuvancia / adyuvancia, la neutropenia de grado III / IV varió de un 20 a un 60% (Apartado 3.7.9: toxicidad de los principales esquemas de quimioterapia), un intervalo muy amplio. Esta variedad de resultados se debe a diferentes factores, donde podríamos destacar el esquema utilizado o la distinta utilización de profilaxis con G-CSF. Los pacientes del presente estudio fueron tratados con una gran variedad de esquemas de quimioterapia, y en ocasiones recibieron G-CSF, por lo que comparar nuestra toxicidad con la de los ensayos clínicos es complicado. Sin embargo, en ambos casos la neutropenia fue el efecto tóxico principal, aunque en nuestro estudio por debajo del rango previamente comentado (11,72%).

La neuropatía periférica grado III / IV producida por taxanos, fue la toxicidad no hematológica más importante de nuestro estudio, una reacción que afectó al 4% de los pacientes. La neuropatía de grado III / IV suele afectar al 5-10% de los pacientes tratados con paclitaxel, y aproximadamente al 5% de los tratados con docetaxel, según diversos ensayos clínicos (Apartado 3.7.6: reacciones adversas específicas de los taxanos). En el presente estudio la mayoría de pacientes recibieron taxanos, principalmente paclitaxel semanal (Figura 5). Sin embargo, no todos los pacientes utilizaron taxanos y una parte importante también recibió docetaxel, lo que ha podido contribuir a la menor incidencia observada.

Como consecuencia de la toxicidad, un 20% de los pacientes experimentó alguna reducción de dosis, aproximadamente un 35% algún retraso y algo menos del 13% alguna omisión. La causa principal en los tres casos fue la neutropenia durante la administración de antraciclinas, en combinación con otros fármacos, principalmente ciclofosfamida, y la neuropatía periférica durante el tratamiento con paclitaxel en monoterapia o combinado con trastuzumab.

Varios estudios concluyen que la neutropenia es una de las principales causas de reducción de la IDR recibida por los pacientes y, por tanto, de estos parámetros (reducciones, omisiones, retrasos)<sup>232,233</sup>. En el caso de los taxanos, también incluyen la neuropatía periférica como una de las causas responsables de la disminución de la IDR<sup>234,235</sup>. Como se describe en la introducción, el riesgo de fiebre neutropénica suele ser bajo para la mayoría de esquemas utilizados en el tratamiento del cáncer de mama (menor al 2%), con un riesgo mayor para los esquemas TAC y TC, donde puede llegar al 20% (Apartado 3.7.1: mielosupresión). En la práctica clínica estas tasas son mayores, con valores en torno al 11-12%, en poblaciones tratadas con diversos esquemas<sup>236,237</sup>. Las tasas obtenidas en el presente estudio fueron ligeramente superiores (16%), probablemente debido a que los esquemas TAC o TC fueron prescritos en más de una cuarta parte de los pacientes (Figura 5), una proporción superior a la de los estudios previamente analizados.

En el estudio de Weycker y cols.<sup>236</sup> los ingresos por cualquier causa se produjeron en aproximadamente un 17% de los pacientes, valor algo inferior al que observamos en el presente trabajo, cuyo valor fue ligeramente superior al 20%. En ambos casos, la causa principal de hospitalización fue la fiebre neutropénica, una complicación grave y potencialmente letal que requiere atención médica inmediata y genera costes sanitarios importantes<sup>236,237</sup>.

Por último, comentar que, a pesar de la alta frecuencia de IF con fármacos prolongadores del intervalo QT, no se observó ningún trastorno cardiaco relacionado con el síndrome de QT largo. Durante el periodo de seguimiento tampoco se observó toxicidad cardiaca asociada al uso de antraciclinas, ciclofosfamida y trastuzumab; si bien este efecto adverso suele aparecer de forma más tardía.

## **6.8 Evaluación de la efectividad de los tratamientos**

Los estudios de IF publicados tampoco recogen variables de efectividad. La mediana de SLE y SG de esta población todavía no se ha alcanzado. Sólo

el 11% de los pacientes habían sufrido recaída del tumor y menos del 5% habían fallecido.

Se comparó la SLE y la SG de los pacientes que presentaban IF de nivel D y de los que presentaban IF de nivel X, respecto al resto, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre ambas poblaciones en ningún caso. La prevalencia de IF de nivel D estuvo próxima al 90%, por lo que sería extremadamente difícil observar alguna asociación con los parámetros de efectividad. En las gráficas de Kaplan Meier, se observa una tendencia a la separación de las curvas de SLE en función de la presencia o no de IF de nivel X, si bien los datos son demasiado inmaduros para extraer conclusiones.

Otro marcador indirecto de efectividad en cuanto a SLE y SG estudiado fue la RCp. Casi un 30% de los pacientes tratados con quimioterapia neoadyuvante presentaron RCp, valor aproximado al de otros estudios que presentaron tasas similares<sup>238,239</sup>.

También se calculó la IDR, parámetro que se ha relacionado con los resultados clínicos, de forma que IDR iguales o superiores al 85% se han considerado un factor predictivo positivo para la SG y SLE. Este valor fue superado por casi el 90% de los pacientes, cifra superior a la de la mayoría de estudios, en los que el porcentaje de pacientes que recibe una  $IDR \geq 85\%$  estaría comprendido entre el 44 y el 70%<sup>232,233,240</sup>, aunque también existen estudios con valores similares<sup>241</sup>.

Tras comparar los resultados obtenidos en nuestra práctica clínica habitual con los diferentes trabajos de investigación publicados comprobamos que tanto la SLE y la SG, como los valores de RCp y de IDR alcanzados en el presente estudio fueron muy satisfactorios, sin observarse cambios atribuibles a la presencia de IF. De hecho, las IF que afectaban directamente a la actividad de los antineoplásicos fueron minoritarias. La mayoría afectaron a su toxicidad, incrementándola e, indirectamente, esto podría afectar a la efectividad al provocar reducciones en la IDR. Sin embargo, tampoco se observó una relación en este sentido. Las IF estarán presentes en otros estudios, incluidos los EC, pudiendo afectar de forma positiva o negativa los resultados, pero, al

no haber sido descritas y evaluadas, se desconoce su efecto potencial y no permite comparar resultados.

## **6.9 Factores de riesgo relacionados con la presencia y con el número de IF**

### **6.9.1 Factores de riesgo relacionados con la presencia de IF**

Como se describe en el punto 5.5 de esta discusión, todos los pacientes presentaron al menos una IF clasificada con un nivel de riesgo C. Por este motivo no se pudieron calcular factores de riesgo asociados a la presencia de IF de tipo C ni de IF en general. Como ya se ha descrito previamente, la mayoría de estudios no presentan IF en todos sus pacientes y resaltan el número de fármacos totales como un factor de riesgo para su aparición, sin diferenciar por niveles de gravedad.

En el análisis multivariante, la probabilidad de los pacientes de sufrir IF de nivel **D** se asoció con el número de fármacos antineoplásicos y con los de soporte, y la probabilidad de sufrir IF de nivel **X** se relacionó con el número de fármacos de soporte y con los del resto de fármacos. La probabilidad aumenta en ambos casos, al aumentar dichas variables. En los estudios disponibles se estudia la probabilidad de presentar IF totales o incluyendo sólo las de mayor nivel, pero analizándolas todas ellas de manera global, sin analizarlas en función de la gravedad de la IF.

Es, pues, importante analizar qué IF de nivel X y D se asocian a la terapia de soporte, para valorar modificaciones en los protocolos habituales que pudieran reducir el riesgo. Destacar una vez más, como se ha comentado previamente, que el riesgo de IF de nivel X, consideradas contraindicadas, aumenta con la prescripción de fármacos no incluidos en los esquemas habituales de quimioterapia y soporte, por lo que son un punto clave a analizar, para aumentar la seguridad del proceso farmacoterapéutico en esta población.

### **6.9.1.1 Probabilidad de presentar una interacción farmacológica y curvas COR**

Tras realizar el análisis multivariante por regresión logística de las variables dependientes presencia de IF de nivel D y presencia de IF de nivel X, 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.

Las curvas COR son una prueba estadística utilizada para determinar la capacidad discriminante de una prueba diagnóstica dicotómica. Se obtienen mediante una representación gráfica de la sensibilidad o razón de verdaderos positivos, frente a  $(1 - \text{especificidad})$  o razón de falsos positivos para un sistema clasificador binario según se varía el umbral de discriminación, valor a partir del cual decidimos que un caso es positivo. El área bajo la curva (AUC) es el estadístico por excelencia para medir la capacidad discriminante de esta prueba. Un parámetro que también permite comparar pruebas entre sí y determinar cuál es la más eficaz. Su rango de valores va del 0,5, valor correspondiente a una prueba sin capacidad discriminatoria, a 1, valor diagnóstico perfecto (ambos grupos están claramente diferenciados por la prueba). Por tanto, podemos decir que cuanto mayor sea el AUC mejor será la prueba.

La ecuación que determina la probabilidad de presentar IF de nivel D presentaría un AUC de 0,900, un valor que determinaría que las predicciones serán bastante próximas a la realidad, mientras que para las IF de nivel X, el AUC disminuye de manera considerable hasta un valor de 0,674, disminuyendo también la capacidad discriminatoria de esta ecuación.

### **6.9.2 Factores de riesgo relacionados con el número de IF**

En el análisis multivariante, el número de IF totales se relacionó con las variables edad, número de comorbilidades, número de antineoplásicos y número de resto de fármacos. En todas ellas se observó una asociación positiva, excepto para la edad, variable que en el análisis univariante si

presentó asociación positiva. Este cambio de signo en la edad es la asociación más difícil de explicar. Para ello, tenemos que observar todas las variables en su conjunto. Observamos que el resto de variables tienen un mayor peso sobre el número de IF totales, por lo que a mayor número de comorbilidades, mayor número de fármacos para tratarlas, neutralizándose el efecto de la variable edad. Si un paciente de edad elevada no presenta comorbilidades, no necesitará fármacos para tratarlas y ambas variables quedarían anuladas. En este supuesto, el número de IF sólo dependería de las variables número de antineoplásicos prescritos y edad, siendo frecuente que los pacientes de mayor edad sean tratados con esquemas de quimioterapia menos agresivos, los cuales producen menos IF, lo que podría explicar el signo negativo de la edad.

El número de IF de nivel C se relacionó mediante el análisis multivariante con las mismas variables que el número de IF totales, a excepción de la edad del paciente. Estas variables presentaron asociación positiva.

Como en los casos anteriores, la variable número de resto de fármacos también se asoció con las variables dependientes número de IF de nivel D y número de IF de nivel X. Estas variables también se asociaron con las variables número de antineoplásicos, en el caso de las IF de nivel D, y número de fármacos de soporte, para las IF de nivel X. Todas ellas con una asociación positiva.

Observamos que la única variable común en todos los casos fue el número de resto de fármacos. Los estudios disponibles no reflejan este factor de riesgo, ya que sólo analizan el número de fármacos totales sin agruparlos o agrupándolos en antineoplásicos y no antineoplásicos. Sólo el estudio de Lopez-Martin y cols.<sup>209</sup> separó la medicación en tres grupos (antineoplásicos, soporte y tratamiento de las comorbilidades); sin embargo, en el análisis estadístico sólo incluyó el número total de fármacos. En el escenario clínico del estudio, el número de resto de fármacos, por lo general guardará una correlación con el número de fármacos totales. Esta variable es, probablemente, el factor de riesgo más universalmente asociado con el riesgo de IF tanto en el ámbito oncológico<sup>197,198,199,201,202,206,207,209,216</sup>, como en otros

ámbitos clínicos<sup>242,243,244</sup>. Esta variable también guardará correlación con el número de fármacos no antineoplásicos, considerado un factor de riesgo en varios estudios<sup>213,214,217</sup>.

La asociación entre el nº de IF contraindicadas y el número de fármacos de soporte y número del resto de fármacos, al igual que ocurría con la presencia de IF, refuerza la necesidad de poner el foco en estos grupos de fármacos para reducir el riesgo. En el caso de fármacos de soporte, revisando los protocolos habituales de tratamiento y, en el caso del resto de fármacos, reforzando el análisis individualizado de las IF potenciales en los tratamientos de las pacientes.

#### **6.9.2.1 Ecuaciones obtenidas por regresión lineal**

Tras realizar el análisis multivariante por regresión lineal de las variables dependientes número de IF totales, número de IF de nivel C, número de IF de nivel D y número de IF de nivel X, se obtuvieron las ecuaciones que determinan el número de IF que presentará un sujeto en base a las variables independientes numéricas.

El coeficiente de correlación obtenido ( $r^2$ ) es una buena medida de la bondad del ajuste de la recta de regresión. Nos permite decidir si el ajuste lineal es suficiente o se deben buscar modelos alternativos. Este coeficiente toma valores entre -1 y 1. Si toma valores cercanos a los extremos la correlación es fuerte, considerando que la correlación lineal es perfecta para los valores  $\pm 1$ . Si los valores están próximos a cero la correlación será débil, considerando que no existe correlación lineal para el valor 0. El signo nos indica si esta correlación es directa (+) o inversa (-).

Observamos que las ecuaciones para las variables dependientes número de IF totales y número de IF de nivel C presentan coeficientes de correlación más próximos a uno. Las otras dos variables estudiadas valores cercanos a cero y por tanto una mala correlación lineal. En las cuatro ecuaciones la correlación fue positiva.

### **6.10 Descripción de las interacciones farmacológicas clínicamente relevantes más frecuentes, propuesta de alternativas o estrategias de reducción de riesgo**

Observamos que, al analizar las IF en las que está implicada la terapia oncológica, tanto antineoplásicos como terapia de soporte, se obtiene un número limitado de IF que se repiten de manera constante para los tres tipos de IF estudiados, por lo que es clave incidir en ellas para reducir el riesgo. Es importante identificar aquellas IF relevantes que están producidas por fármacos para los que existen alternativas más seguras, de forma que su sustitución protocolizada sería la mejor estrategia de seguridad.

Para los fármacos que se emplean en el tratamiento de las comorbilidades, las IF son, en general, más dispersas y difícilmente controlables. En este caso, es fundamental el análisis individualizado de cada paciente.

#### **6.10.1 Principales IF clasificadas de riesgo X por la base de datos Lexicomp®**

El nivel de riesgo X, es el mayor riesgo detectado por la base de datos Lexicomp®, que define a este tipo de IF como combinaciones que se deben evitar, donde los riesgos asociados al uso combinado superan generalmente los beneficios. En nuestro estudio, observamos que la mayoría de IF detectadas con este nivel de riesgo se podía agrupar en dos grupos:

##### **A. Aumento de los efectos adversos / tóxicos de los agentes mielosupresores, especialmente el riesgo de agranulocitosis y pancitopenia, en presencia de metamizol (26 IF).**

El metamizol es un fármaco analgésico ampliamente utilizado en nuestro país. El uso de este analgésico se asocia con la aparición de agranulocitosis. Un efecto adverso poco frecuente (<1 / 10.000) pero muy grave que pone en riesgo la vida del paciente<sup>245</sup>, sumándose al riesgo habitual de mielosupresión de la mayoría de agentes citostáticos. Se ha descrito que este efecto adverso se produce con las dosis terapéuticas, y

que los casos de *exitus* se asocian con el sexo femenino, una edad mayor a 65 años y el uso concomitante de metotrexato a dosis inmunomoduladoras<sup>246</sup>.

Destacar, que esta IF no es detectada por otras bases como Micromedex<sup>®</sup> o Drug Interaction Facts<sup>®</sup>, ya que no incluyen este fármaco, al no estar comercializado en EE.UU. Sin embargo, en España es un fármaco muy utilizado, por lo que es importante utilizar bases de datos que incluyan este principio activo<sup>215</sup>. Estudios realizados en nuestro país no detectaron esta IF al utilizar estas bases de datos<sup>213,214,216</sup>.

La notificación reciente al Sistema Español de Farmacovigilancia de casos de agranulocitosis, particularmente en pacientes de origen británico, producidos por metamizol, ha hecho que la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) emita una nota informativa, recomendando utilizar metamizol sólo para tratamientos de corta duración, a las dosis mínimas eficaces, vigilando la aparición de sintomatología indicativa de agranulocitosis. Si es necesario un tratamiento prolongado, realizar controles hematológicos periódicos, incluyendo fórmula leucocitaria y evitar su uso en pacientes con factores de riesgo de agranulocitosis<sup>247</sup>.

Debería valorarse el uso de tratamientos alternativos a metamizol durante el tratamiento con quimioterapia. El análisis realizado con Lexicomp<sup>®</sup> no detecta esta IF con otros AINEs utilizados como ibuprofeno o dexketoprofeno; sin embargo, las fichas técnicas sí recogen la posibilidad de este efecto adverso para los AINEs, considerándolo muy raro. La bibliografía disponible se centra en metamizol y en menor medida en diclofenaco, existiendo una menor evidencia para el resto de AINEs<sup>248,249</sup>, por lo que ibuprofeno, un fármaco ampliamente utilizado en la actualidad, parece una alternativa más segura; de hecho, tampoco la base de datos Micromedex<sup>®</sup> recoge la IF con este fármaco. Es importante recordar que este grupo de fármacos, incluido metamizol, verían potenciada su toxicidad en presencia de corticoides, una IF descrita más adelante.

Los opioides débiles como tramadol o codeína, podrían considerarse como otra alternativa, siempre que tengamos en cuenta su efecto depresor del SNC, en especial en presencia de otros fármacos depresores, IF que se comentará posteriormente.

Probablemente el fármaco más seguro sea paracetamol, un fármaco utilizado por 19 pacientes durante el estudio y del que no se recogieron IF, por lo que debería ser considerado la primera opción, siempre que no existan contraindicaciones para su uso o alergias.

## **B. Aumento del riesgo de prolongación del intervalo QT entre agentes prolongadores de riesgo moderado / elevado y agentes de riesgo elevado (33 IF).**

El ondansetrón, de riesgo moderado, fue el principio activo más implicado (29 ocasiones), seguido de los ISRS escitalopram (17) y fluoxetina (10), ambos de riesgo elevado. Como vimos en la introducción, el síndrome de QT largo predispone a muerte súbita por arritmias ventriculares malignas del tipo de *torsade de pointes*.

Los antieméticos antagonistas 5-HT<sub>3</sub> son fármacos prolongadores del intervalo QT (Tabla 12), por lo que, en una población de estudio como la nuestra, donde todos los pacientes reciben ondansetrón, la probabilidad de que los pacientes reciban otros fármacos prolongadores del intervalo QT es elevada. Se deberá prestar una atención especial a los fármacos de riesgo de prolongación elevado, ya que aumentará el riesgo de que se produzca dicho evento. En nuestro estudio, la mayoría de fármacos con riesgo elevado pertenecían a la familia de los ISRS.

En el caso de los antieméticos antagonistas 5-HT<sub>3</sub>, parece que palonosetrón no afectarían de forma significativa al ECG<sup>250</sup>, aunque no se puede descartar. En este punto, destacar que Lexicomp<sup>®</sup> no detecta riesgo de prolongación del intervalo QT al analizar palonosetrón con escitalopram, ni con el resto de fármacos para los cuales se detectó la interacción con ondansetrón, por lo que podría constituir una alternativa más segura.

No obstante, la clasificación de las IF es un proceso dinámico, fruto de la adquisición de nuevos datos y de la realización de nuevos estudios y, cabe señalar que, actualmente (a fecha 6 de Enero de 2019), la base Lexicomp<sup>®</sup> asigna un nivel de riesgo inferior a estas IF con ondansetrón, siendo de nivel D para la asociación con domperidona (asociación que debería evitarse) y nivel C para el resto de fármacos comentados. Por ello no sería prioritario su control,

aunque, la base Micromedex<sup>®</sup>, sí continúa asignando a estas IF un carácter grave. Destacar que la administración de ondansetrón vía oral se asocia a un riesgo menor que la administración IV, por lo que sería la vía de elección.

También cabe señalar, que el ondansetrón se ha utilizado en pautas de dosis única de hasta 32 mg vía intravenosa y que estas dosis elevadas pudieron ser las responsables principales del efecto prolongador del intervalo QT. De hecho, la AEMPS emitió una alerta en el año 2012, donde se indicaba que, debido al riesgo de prolongación del intervalo QTc, “No deberá administrarse una dosis única de ondansetrón por vía intravenosa superior a 16 mg para la prevención de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia”. En dicha nota, también se indicó que ondansetrón se utilice con precaución en pacientes que presenten factores de riesgo de prolongación del intervalo QT o arritmias cardíacas, evitando su uso en pacientes con síndrome de QT largo congénito<sup>251</sup>. El menor riesgo atribuido actualmente a su uso puede deberse al cambio en la dosificación del fármaco introducido en la práctica clínica<sup>252,253</sup>.

Dentro de los ISRS, escitalopram y citalopram parecen presentar un mayor riesgo de prolongación que otros fármacos del grupo, no considerándose un efecto de clase de los ISRS<sup>254</sup>. De hecho, la revista Prescrire<sup>®</sup> publicó una lista con fármacos con un balance beneficio-riesgo desfavorable que incluía ambos fármacos, desaconsejando su uso por su riesgo de prolongación del intervalo QT y riesgo de *torsade de pointes* en comparación con otros antidepresivos<sup>255</sup>, como sertralina o paroxetina, considerados de riesgo indeterminado por Lexicomp<sup>®</sup>.

### C. Asociaciones de AINEs (3 IF)

Se ha observado en el estudio, aunque con baja frecuencia, la asociación de dos AINEs: ibuprofeno con celecoxib y metamizol con dexketoprofeno y con etoricoxib. Cabe incidir en el mayor riesgo de efectos adversos que conlleva la asociación de estos fármacos, que la base de datos Lexicomp<sup>®</sup> considera contraindicada. En caso de efecto insuficiente, según la escalera analgésica de la OMS, se debería avanzar un escalón con la asociación de un opiáceo débil y no asociar dos AINEs<sup>256</sup>.

#### **D. Otras IF riesgo X**

El resto de IF potenciales de nivel X presentan dispersión en los fármacos implicados, que pertenecen al grupo de “resto de fármacos”; la prevención de estas IF es más difícil y pasaría por el estudio individualizado de la medicación de los pacientes con comorbilidades, incorporando el análisis rutinario de interacciones.

#### **6.10.2 IF que aumentan la cardiotoxicidad de las antraciclinas**

La cardiotoxicidad de las antraciclinas, familia con un papel principal en el tratamiento del cáncer de mama, se ha descrito ampliamente. El riesgo aumenta cuando se usa en combinación con otros fármacos cardiotoxicos, como trastuzumab, ciclofosfamida o los derivados de taxanos<sup>257</sup>. En el análisis de los resultados se encontraron tres IF diferentes que afectaron potencialmente a la cardiotoxicidad:

##### **A. Ciclofosfamida - antraciclinas (226 IF):**

Fue la IF más frecuente dentro de este grupo. La cardiotoxicidad de ciclofosfamida suele aparecer con los protocolos de dosis altas<sup>258</sup>, aunque se ha observado que también puede reducir la fracción de eyección en pacientes tratados concomitantemente con antraciclinas<sup>257</sup>. Todos los pacientes del estudio tratados con antraciclinas recibieron de manera concomitante ciclofosfamida.

Esta IF es ampliamente conocida, el riesgo de potenciación de la cardiotoxicidad se asume, siendo una combinación estándar en el contexto clínico estudiado<sup>38,39,40,41,42,43,86,257</sup>. El nivel C de esta interacción nos aconseja realizar una monitorización más estrecha del paciente y, en este caso, el seguimiento de la función cardíaca es rutinario, principalmente mediante seguimiento de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI)<sup>259</sup>. Además, la limitación de la dosis acumulada de antraciclinas disminuye el riesgo; así, los esquemas secuenciales con 4 ciclos AC limitan esta dosis a 240 mg/m<sup>2</sup>, dosis relativamente segura en pacientes sin factores adicionales de riesgo<sup>260</sup>.

**B. Taxanos – antraciclinas (31 IF):**

Observamos que los pacientes con esta IF fueron menores que en el caso anterior, debido a que la mayoría recibieron esquemas secuenciales, siendo TAC x6 el esquema principalmente responsable de la aparición de dicha interacción. En estos casos, los derivados de taxano pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos, la concentración sérica y la formación de metabolitos tóxicos de las antraciclinas en el tejido cardíaco. Los efectos cardíacos descritos con mayor frecuencia para paclitaxel son bradicardia y bloqueo cardíaco, efectos generalmente asintomáticos<sup>261</sup>. La miocardiopatía asociada con el paclitaxel aparece cuando se combina con doxorubicina, desarrollándose en hasta un 20% de los pacientes<sup>262</sup>. Estos pacientes pueden desarrollar insuficiencia cardíaca con dosis acumulativas de doxorubicina mucho más bajas que si se utiliza ésta en monoterapia<sup>263</sup>. Al igual que paclitaxel, docetaxel también potencia la cardiotoxicidad producida por las antraciclinas<sup>264</sup>.

En la actualidad, este efecto está ampliamente descrito y se prefieren los esquemas de quimioterapia adyuvantes / neoadyuvantes secuenciales a los concomitantes, debido a que presentan una menor toxicidad sin reducir la eficacia<sup>230</sup>. El nivel de riesgo D de este grupo de interacciones, nos aconseja valorar el beneficio / riesgo para el paciente. En nuestro ámbito se ha reducido la utilización de este esquema debido principalmente a una peor tolerancia general para las pacientes y, especialmente, al mayor riesgo de mielosupresión.

En el caso de que ambos fármacos se prescriban conjuntamente, se deberá considerar la reducción del aclaramiento de doxorubicina que producen los taxanos, especialmente cuando se administra antes o poco después de la doxorubicina<sup>265</sup>. En este sentido, una medida de reducción del riesgo consistiría en mantener un orden de administración prefijado para los esquemas concomitantes, con la antraciclina antes del taxano, algo ya establecido en nuestro hospital.

### C. Trastuzumab – antraciclinas (7 IF):

El trastuzumab se asocia a mayor riesgo de cardiotoxicidad que ciclofosfamida y taxanos, en especial al asociarse con antraciclina de forma concomitante, aunque el número de pacientes con esta IF fue mucho menor a las anteriores. El riesgo se reduce con la administración secuencial. Observamos que, en el presente estudio, el anticuerpo se inició mayoritariamente durante el tratamiento con paclitaxel, y en pocas ocasiones junto a antraciclinas [epirrubicina (4) y doxorubicina liposomal (3)].

En el entorno de la neoadyuvancia, se ha explorado la utilización de esquemas concomitantes con antraciclinas y trastuzumab, observándose respuestas muy prometedoras con baja incidencia de eventos cardíacos. Sin embargo, resultados posteriores descartaron este beneficio de la terapia concomitante frente a la secuencial y esta estrategia quedó en desuso<sup>266</sup>. Como en el caso anterior, en base a los estudios disponibles se deberían evitar estas IF, también de riesgo D, ya que el uso concomitante de antraciclinas y trastuzumab no aumenta la eficacia, pero sí podría aumentar la cardiotoxicidad.

En la actualidad, uno de los regímenes preferidos es el esquema secuencial de doxorubicina y ciclofosfamida, seguido de paclitaxel, añadiendo trastuzumab, con o sin pertuzumab, en los casos con sobreexpresión HER2 (Apartado 3.6.4: terapia dirigida anti-HER2). Con este esquema sólo aparecería la primera IF descrita, entre antraciclinas y ciclofosfamida, cuyos beneficios superan los riesgos.

La seguridad de la administración concomitante, usando la forma pegilada de la doxorubicina, está en estudio. De hecho, las pacientes estaban incluidas en un EC que valora este punto y del cual se han publicado resultados recientemente, mostrando que el bloqueo dual de HER2, con trastuzumab y pertuzumab, combinado con paclitaxel y doxorubicina liposomal no pegilada se asoció con una tasa de eventos cardíacos baja<sup>267</sup>.

### **6.10.3 IF no cardiotoxicas producidas por trastuzumab**

#### **A. Trastuzumab – paclitaxel (43 IF):**

La IF detectada en el estudio describió que trastuzumab podría disminuir la concentración sérica de paclitaxel, y éste aumentar la concentración sérica de trastuzumab, si bien, el mecanismo responsable de la misma no estaría claro. El nivel de riesgo asignado es C.

Al comparar los niveles séricos de trastuzumab al administrarse con diversos agentes quimioterapéuticos, sólo se observó IF farmacocinética para la combinación de paclitaxel. Las concentraciones séricas mínimas fueron 1,5 veces superiores al administrar conjuntamente ambos fármacos, aunque estas variaciones no fueron estadísticamente significativas<sup>268</sup>. La disminución de paclitaxel en presencia de trastuzumab estaría descrita en un ensayo clínico cruzado, realizado en diez pacientes, donde se asoció con una reducción aproximada del 25% de las concentraciones máximas de paclitaxel y su metabolito 6-OH<sup>269</sup>. El incremento sérico de trastuzumab no se observa en los estudios clínicos<sup>270, 271</sup>, y aunque ninguno de estos fue diseñado específicamente para examinar la presencia de dicha interacción, esta combinación ha sido ampliamente utilizada con resultados positivos, por lo que, con la información disponible, esta IF parece no tener mucha repercusión clínica.

#### **B. Trastuzumab – ciclofosfamida, docetaxel y fluorouracilo (20 IF) / dexametasona (50):**

La IF descrita en este apartado es que trastuzumab podría potenciar el efecto neutropénico de los antineoplásicos ciclofosfamida, docetaxel y fluorouracilo, y de la medicación de soporte dexametasona.

Se ha observado un posible efecto sinérgico de trastuzumab sobre la incidencia de leucopenia y anemia, cuando se combinan con quimioterapia, aunque la mayoría de los eventos fueron de intensidad leve a moderada, y no requirieron la suspensión del tratamiento<sup>268</sup>. Estos efectos han sido descritos al

combinar trastuzumab con quimioterapia, y se asume que también aparecerán con otros fármacos inmunosupresores, como los corticoides.

De hecho, la base de datos Lexicomp<sup>®</sup>, agrupa la asociación de trastuzumab con distintos fármacos inmunosupresores, un grupo compuesto por antineoplásicos (incluyendo anticuerpos), corticoides y otros fármacos inmunosupresores, asignándoles el mismo nivel de riesgo (C).

Es práctica habitual utilizar dexametasona como premedicación de paclitaxel por el riesgo de RAM infusionales, así como incluirla en los regímenes de profilaxis antiemética por su efecto aditivo reduciendo tanto el riesgo de emesis aguda como retardada<sup>252,272</sup>.

En los pacientes del estudio, esta IF es numéricamente más importante en las pacientes que reciben trastuzumab asociado a paclitaxel, premedicado con dexametasona. En la actualidad, en nuestro hospital, se ha reducido la dosis de dexametasona de los esquemas de paclitaxel semanales, respecto a la de ficha técnica<sup>273</sup> (8 mg frente a 20 mg), para reducir la exposición a dosis altas<sup>274,275</sup>. Una medida que también reduce el riesgo de las consecuencias potenciales de esta IF, cuando el paciente lleva asociado el trastuzumab.

El resto de las IF detectadas con ciclofosfamida, docetaxel y fluorouracilo se reducen con los esquemas secuenciales utilizados actualmente en nuestro centro.

#### **6.10.4 IF farmacocinéticas a nivel del citocromo P450**

##### **6.10.4.1 Fosaprepitant o aprepitant**

Estos antieméticos pueden actuar sobre el CYP3A4, inhibiéndolo, y aumentar la concentración sérica de sustratos del enzima. Cuando administramos fosaprepitant por vía intravenosa, rápidamente se convierte en aprepitant, el cual se metaboliza principalmente a través del CYP3A4 y, en menor medida, a través del CYP1A2 y CYP2C19. Además, actúa como inhibidor moderado de CYP3A4 e inductor de CYP2C9. Sin embargo, con una

dosis individual de 150mg de fosaprepitant se comportaría como un inhibidor débil<sup>276</sup>, mientras que el aprepitant oral, en pauta de 3 días, se comporta como un inhibidor moderado. En el presente estudio interaccionaron con:

**A. Doxorrubicina (211 IF):** Este antineoplásico es sustrato de CYP3A4, CYP2D6 y gp-P, por lo que al modificar cualquiera de estas vías, teóricamente se modifica la exposición al fármaco. En un estudio, la ciclosporina, un fármaco inhibidor moderado del CYP3A4 y de la gp-P, aumentó el AUC de la doxorrubicina y disminuyó su aclaramiento<sup>177</sup>, por lo que su combinación podría requerir un ajuste posológico. Sin embargo, no existen estudios farmacocinéticos con aprepitant ó fosaprepitant, los cuales presentarían un menor riesgo teórico al no inhibir la gp-P y dada la corta duración del régimen de tratamiento. En el caso de fosaprepitant, al ser un inhibidor mas débil del CYP3A4, la base de IF Lexicomp<sup>®</sup> le asigna un riesgo menor (C), que en el caso de aprepitant (D).

En las guías de antiemesis, la combinación de doxorrubicina y ciclofosfamida se clasifica como altamente emetógena, y en ellas se aconseja utilizar un antagonista del receptor 5-HT<sub>3</sub>, dexametasona, y un antagonista de los receptores neurokinin 1<sup>252,253,272</sup>.

Con los datos disponibles, su uso estaría justificado a pesar de esta IF potencial, ya que la relación beneficio / riesgo es claramente favorable, aconsejando la monitorización de los pacientes, en especial de aquellos que utilicen otros fármacos inhibidores. En el HCUVA se utiliza actualmente el fosaprepitant de forma protocolizada, por lo que el riesgo de estas IF es menor que en la etapa previa en la que se empleaba aprepitant oral en régimen de tres días.

**B. Dexametasona (222):** Fosaprepitant y aprepitant, han demostrado ser muy eficaces en la prevención de las náuseas y los vómitos inducidos por la quimioterapia, en combinación con un antagonista del receptor 5-hidroxitriptamina y un corticoide. Dexametasona y metilprednisolona son sustratos del CYP3A4, por lo que cuando se administran de manera concomitante con aprepitant / fosaprepitant se produce un aumento de

las concentraciones plasmáticas de ambos corticosteroides<sup>277</sup>. Esta IF ya se tiene en cuenta desde la comercialización de estos fármacos y los esquemas antieméticos llevan dosis ajustadas de dexametasona, de acuerdo con los EC pivotaes<sup>278</sup>, por lo que esta IF no es relevante en la práctica si se sigue el esquema recomendado.

**C. Fármacos para el tratamiento de las comorbilidades (92):** Al igual que en los grupos anteriores, estos antieméticos también interaccionaron con fármacos prescritos para el tratamiento de diferentes comorbilidades. Habría que destacar dos ocasiones en las que aprepitant, como sustrato, presentó riesgo de IF con diltiazem (2) considerado inhibidor moderado de CYP3A4 (nivel X). Se ha descrito un aumento al doble del AUC de aprepitant al administrarse conjuntamente con diltiazem<sup>279</sup>, por lo que su asociación debería evitarse. Con fosaprepitant, sin embargo, el nivel de riesgo de esta asociación es C, considerándose una alternativa más segura. No obstante, se recomienda monitorizar tensión arterial y ritmo cardiaco si se utilizan de forma concomitante.

Los principios activos implicados con más frecuencia en estas IF fueron atorvastatina (19), escitalopram (13), simvastatina (12) y venlafaxina (8), todos ellos sustratos de CYP3A4 con un nivel de riesgo C.

En el caso de las estatinas, en presencia de fármacos inductores o inhibidores del CYP3A4, podría realizarse un intercambio terapéutico por pitavastatina, pravastatina o rosuvastatina, fármacos que presentan menor riesgo ya que no se metabolizan por el sistema de isoenzimas del CYP450<sup>280</sup>. Otras opciones serían suspender el tratamiento durante la administración de la quimioterapia que requiere este antiemético, una situación temporal en nuestra población, o monitorizar los niveles de creatinquinasa y, si éstos aumentan de forma significativa o si aparecen signos y síntomas que hagan sospechar miopatía o rabdomiolisis, suspenderla.

En el caso de los ISRS, si se sospecha un incremento de los efectos farmacológicos, podría valorarse un ajuste de la dosis.

Destacar que, según estudios *in vitro*, en el grupo de los ISRS:

- Citalopram y escitalopram (enantiómero S activo de citalopram) se comportarían como inhibidores débiles de CYP2D6 con un efecto insignificante sobre CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4. Mientras que en su aclaramiento participarían CYP2C19 (37% de aclaramiento intrínseco total), CYP3A4 (35%) y CYP2D6 (28%)<sup>281</sup>.
- Sertralina como un inhibidor leve / moderado de CYP2D6 con un efecto despreciable sobre otras isoenzimas de CYP450. Este fármaco se metabolizaría por múltiples vías incluyendo CYP2B6, CYP3A4 y CYP2C19, siendo también sustratos de la gp-P<sup>282</sup>.
- Fluoxetina y su metabolito norfluoxetina también se comportarían como inhibidores fuertes de CYP2D6, moderados de CYP2C9 y leves / moderados de CYP2C19 y CYP3A4, y se metabolizan ampliamente por la CYP2D6<sup>283</sup>.
- Paroxetina actuaría como sustrato y como inhibidor fuerte de CYP2D6<sup>284</sup>.

Dentro de los IRNS:

- Venlafaxina presentaría una actividad inhibitoria de CYP2D6 más débil que paroxetina, fluoxetina o sertralina, presentado un efecto mínimo o nulo sobre CYP1A2, CYP2C9 y CYP3A4. Mientras que desvenlafaxina (metabolito activo de venlafaxina) parece no presentar ninguna actividad sobre las principales isoformas de CYP450. Además, ambos fármacos presentarían una baja probabilidad de interactuar con fármacos sustratos o inhibidores de la gp-P<sup>285</sup>. Venlafaxina experimenta un amplio metabolismo hepático: mediante CYP2D6 se transforma biológicamente en su principal metabolito activo (O-desmetilvenlafaxina o desvenlafaxina), mientras que CYP3A4 produciría un metabolito secundario menos activo (N-desmetilvenlafaxina)<sup>286</sup>.
- Duloxetina se comportaría como inhibidor moderado de CYP2D6, con efecto mínimo o nulo sobre CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4, metabolizándose principalmente por el CYP1A2<sup>287</sup>.

Dada la complejidad en el metabolismo de estos fármacos, es difícil realizar recomendaciones generales sobre cual sería el más indicado en este contexto. Por ejemplo, paroxetina o fluoxetina no presentarían esta IF con aprepitant, al no metabolizarse por esta vía, pero al ser inhibidores fuertes de CYP2D6, se aumentaría el riesgo de IF con sustratos de esta isoenzima, como doxorubicina, como veremos en el próximo punto. En la IF concreta que nos ocupa, con fosaprepitant, como ya se ha comentado, el riesgo es menor que con aprepitant oral, ya que es un inhibidor más débil. Por ello, esta IF puede tener poca relevancia en la práctica actual.

Por último, comentar que, dentro de este grupo farmacológico, netupitant también actuaría como inhibidor moderado de CYP3A4, mientras que rolapitant presentaría un perfil de interacciones diferente al resto, al no tener un efecto significativo sobre el CYP3A4, no necesitando ajustes de dosis de dexametasona ni de otros quimioterápicos metabolizados por este citocromo (como ciclofosfamida, docetaxel, etopósido, irinotecán o alcaloides de la vinca)<sup>288</sup>. Sin embargo, rolapitant oral actuaría como inhibidor de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), de la gp-P e inhibe moderadamente el CYP2D6. Un estudio reciente analizó la seguridad de rolapitant al administrarse con sustratos de CYP2D6 y de la BCRP. Los sustratos de CYP2D6 administrados de forma más común fueron ondansetrón, metoclopramida y ranitidina, y los de BCRP doxorubicina, fluorouracilo, docetaxel y epirubicina. Los efectos adversos observados fueron similares al comparar los grupos que utilizaron sustratos con los que no, por lo que el estudio concluyó que rolapitant puede utilizarse como parte de un régimen de triple terapia antiemética en pacientes que reciben quimioterapia, incluyendo sustratos de CYP2D6 o BCRP, como ondansetrón, docetaxel o irinotecán<sup>289</sup>.

Tras lo expuesto en este apartado, considerar que rolapitant podría ser una alternativa segura respecto a las IF producidas por los fármacos antineoplásicos y de soporte. Con la medicación utilizada para el tratamiento de las comorbilidades debemos ser más cautos, entre otras cosas debido a la limitación de datos existente. En el caso de las

estatinas, rolapitant no interaccionaría con atorvastatina y simvastatina a nivel de CYP3A4, pero no debemos olvidar que atorvastatina también presentaría efecto inhibidor de la gp-P, como veremos más adelante. Mientras que con los ISRS y los IRNS, muy presentes en nuestra población de estudio, observamos una gran variabilidad de inhibidores y sustratos de las diferentes isoenzimas del CYP450, siendo necesario analizar de una manera individualizada la medicación utilizada por el paciente para poder establecer el riesgo de forma más clara.

#### **6.10.4.2 Otras IF a nivel de citocromo P450 que afectaron a antineoplásicos**

Existen una gran variedad de fármacos sustratos, inductores e inhibidores de las diferentes isoenzimas (Tabla 14). Los antineoplásicos siempre actuaron como sustratos de la enzima. Estas IF se podrían agrupar en tres:

**A. Inhibición de CYP2D6:** Doxorrubicina, sustrato de la isoenzima, interaccionó con los antidepresivos paroxetina (5) y fluoxetina (5), inhibidores fuertes, y duloxetina (4), inhibidor moderado. Todas ellas consideradas de nivel D. Una inhibición que no produce desvenlafaxina y que es menor con venlafaxina, tal y como se comenta en el punto anterior, considerándose alternativas más seguras en estos pacientes. Cabe comentar que Lexicomp<sup>®</sup> y Micromedex<sup>®</sup> no incluyen esta IF con sertralina, aunque teóricamente sí existiría riesgo de su aparición, de acuerdo con el estudio *in vitro* previamente comentado.

**B. Inhibición de CYP2C8:** Paclitaxel se metaboliza principalmente por CYP2C8, y también por CYP3A4. En nuestro estudio interaccionó con los inhibidores moderados irbesartán (3), rabeprazol (2), celecoxib (1) y efavirenz (1), todos ellos clasificados con un nivel C, y con el inhibidor fuerte gemfibrozilo (1), de nivel D.

Por su mayor efecto inhibidor, se podría valorar la suspensión temporalmente de gemfibrozilo durante el tratamiento con paclitaxel,

máxime en este contexto adyuvante / neoadyuvante, de duración limitada.

**C. Inhibición de CYP3A4:** Doxorubicina (4), paclitaxel (3) y docetaxel (1), sustratos de la enzima, con inhibidores moderados de CYP3A4, diltiazem (6) y fluconazol (2). Las IF que implicaron a doxorubicina presentaron un nivel D y el resto C. Cabe señalar que todos los antifúngicos azólicos presentan el mismo riesgo para esta IF.

**D. Inducción:** Sólo hubo dos interacciones de inducción, donde efavirenz actuó de inductor de CYP3A4 para paclitaxel, y de CYP2B6 con ciclofosfamida. Ambas con un nivel de riesgo C.

La inhibición de estas isoenzimas, aumenta el riesgo de toxicidad de los antineoplásicos, al aumentar su concentración sanguínea. Es importante destacar que los pacientes con alguna de estas IF metabólicas para doxorubicina, también sufrieron inhibición del metabolismo de este antineoplásico a nivel de CYP3A4 por aprepitant o fosaprepitant, IF previamente descrita, presentando al menos dos IF a este nivel.

En todos estos casos deberemos actuar con precaución con la administración de inductores / inhibidores del citocromo P450, ya que se dispone de pocos estudios, y monitorizar síntomas para detectar los casos que requieran ajustes de dosis. Se requeriría una valoración y seguimiento individualizados.

#### **6.10.4.3 Otras interacciones a nivel de citocromo P450 no relacionados con el tratamiento antineoplásico, ni de soporte**

La mayoría afectaron al CYP2C9 (11), donde los inhibidores moderados omeprazol (10) y fluvastatina (1) aumentaban los niveles de los sustratos de la enzima: gliclazida (2), carvedilol (2), celecoxib (2), fluoxetina (2), glimepirida (2) y torasemida (1). También se detectaron dos IF a nivel del CYP2C19, donde

diazepam, sustrato de la enzima, interaccionó con esomeprazol (1) y sertralina (1), ambos inhibidores moderados. A nivel del CYP2D6 se produjo una IF entre nebivolol, sustrato, y fluoxetina, inhibidor fuerte. En todos los casos, clasificadas de nivel C.

Como se ha comentado previamente, estas IF que aparecen de forma puntual, con mediación no habitual de los esquemas de tratamiento específicos de la patología, requerirían un programa de detección y seguimiento individualizado.

#### **6.10.5 Filgrastim - ciclofosfamida**

**Filgrastim puede aumentar los efectos adversos / tóxicos de la ciclofosfamida, especialmente, el riesgo de toxicidad pulmonar (100 IF) (Nivel C):** La afectación pulmonar por ciclofosfamida es rara, pese al amplio uso del fármaco, con una frecuencia menor del 1%<sup>290</sup>. Sin embargo, el riesgo aumenta con el uso concomitante de radioterapia, oxigenoterapia o de otros fármacos que puedan producirla<sup>291</sup>.

Se han descritos casos de pacientes que desarrollan toxicidad pulmonar al recibir esquemas de quimioterapia, que incluían ciclofosfamida, y filgrastim, aunque el papel del G-CSF no estaría claro. En la bibliografía se describe una mayor incidencia de toxicidad pulmonar en pacientes con linfoma no-Hodgkin tratados con el esquema CHOP, basado en ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona, que reciben G-CSF<sup>292,293</sup>. No existen casos descritos en pacientes con cáncer de mama, por lo que, en base a la bibliografía disponible, parece que sería suficiente con la monitorización de los pacientes.

#### **6.10.6 Combinaciones de fármacos con riesgo de prolongación del intervalo QT**

La base de datos Lexicomp® clasifica a estos fármacos, en función de su riesgo de prolongación del intervalo QT, en tres niveles: elevado, moderado e

indeterminado. El riesgo de la IF resultante, se basa en el riesgo de prolongación del intervalo QT de los fármacos implicados, considerando con un nivel de riesgo C la combinación de fármacos con riesgo moderado-indeterminado, de riesgo D las combinaciones moderado-moderado o elevado-indeterminado, y de riesgo X para elevado-moderado o elevado-elevado. Por eso, además de las 32 IF de riesgo X previamente comentadas, se detectaron más IF de este tipo:

**A. Interacciones de los antineoplásicos con efecto prolongador del intervalo QTc. El único antineoplásico implicado en IF de este tipo fue el fluorouracilo (18):** La mayoría de IF se dieron con ondansetrón (15), fármaco prolongador del intervalo QT más utilizado en el estudio. La IF entre ondansetrón, de riesgo moderado, y fluorouracilo, de riesgo indeterminado, se clasificó de nivel de riesgo C. Las IF restantes, se dieron con escitalopram (2), de riesgo elevado, y con efavirenz (1), de riesgo moderado, IF clasificadas de riesgo D y C respectivamente. En nuestra población, pocos pacientes recibieron esquemas con fluorouracilo. No obstante, estos esquemas han caído en desuso actualmente como tratamiento adyuvante / neoadyuvante del cáncer de mama, desapareciendo así esta IF<sup>38</sup>.

**B. Interacciones de los medicamentos de soporte con efecto prolongador del intervalo QTc:**

- **Entre sí (53):** La mayoría de IF se produjeron principalmente entre ondansetrón y metoclopramida (51), agente prolongador del intervalo QTc de riesgo moderado e indeterminado, respectivamente, mientras que domperidona, de riesgo elevado, interaccionó una vez con cada fármaco.
- **Con el resto de medicamentos (84):** Los fármacos de soporte implicados fueron ondansetrón (79) de nivel moderado, domperidona (4) de nivel de riesgo elevado y metoclopramida (1) de nivel indeterminado; interaccionando principalmente con los antidepresivos escitalopram (15), venlafaxina (11), fluoxetina (8), sertralina (7) y

paroxetina (6), siendo escitalopram y fluoxetina fármacos de riesgo elevado, y el resto de riesgo indeterminado. Estas IF se clasificaron en los tres niveles de riesgo estudiados [C (50), D (6) y X (28)].

Debería evitarse, en general, el uso de domperidona y, en particular, su uso simultáneo de ondansetrón. También sería aconsejable evitar el uso de escitalopram, citalopram y fluoxetina, por ser los antidepresivos asociados a mayor riesgo de esta IF, tan frecuente, como se ha comentado previamente en el apartado de las IF de riesgo X (Apartado 6.10.1).

**C. Interacciones del resto de medicamentos con efecto prolongador del intervalo QTc (14):** Los principios activos más implicados fueron escitalopram (8), fluoxetina (4), paliperidona (2) y sulpirida (2). Es importante destacar que todos ellos presentaban un riesgo de prolongación del intervalo QT elevado.

Ante este grupo de IF estaría recomendado suspender y/o modificar los fármacos implicados siempre que sea posible, y extremar las precauciones, especialmente en pacientes con historial de prolongación del intervalo QT o *torsade de pointes*, y en aquellos en situaciones que predispongan hacia esta prolongación, como en caso de hipopotasemia e hipomagnesemia, que deberían ser monitorizados, o como la utilización de otros fármacos prolongadores del intervalo QT y/o hipokalemiantes<sup>294</sup>.

### **6.10.7 Combinaciones de fármacos con efecto hipotensor**

La base de datos Lexicomp<sup>®</sup> incluye una lista de medicamentos capaces de causar hipotensión clínicamente significativa, ya sea como efecto deseado o como efecto adverso, y la combinación de estos fármacos potencia su efecto hipotensor. Las IF de este tipo obtenidas en el estudio fueron las siguientes:

**A. IF entre paclitaxel y otros agentes reductores de la presión arterial (88):** Paclitaxel puede producir hipotensión ortostática<sup>295</sup>, algo que no es habitual con docetaxel<sup>296</sup>. Los cinco principios más involucrados en esta IF

sinérgica con paclitaxel fueron olmesartán (11), bisoprolol (8), amlodipino (7), enalapril (7) e hidroclorotiazida (7).

**B. IF entre el resto de fármacos (30):** Del mismo modo que paclitaxel, existen otros agentes asociados con hipotensión, como los agentes antipsicóticos atípicos de segunda generación (6) [sulpirida (4) y risperidona (2)], duloxetina (4), hierro sacarosa (1) y clomipramina (1), que potenciarían su efecto hipotensor en presencia de agentes reductores de la presión arterial; siendo los más prescritos en el estudio enalapril (3), olmesartán (2) y carvedilol (2). Mientras que otros fármacos, como lormetazepam (3) y pentoxifilina (2), potenciarían el efecto hipotensor de estos agentes. Además, una parte importante de IF hipotensoras se dieron entre grupos farmacológicos concretos:

- Los IECAs [enalapril (3), ramipril (2) y captopril (1)], aumentan el riesgo de producir hipotensión y nefrotoxicidad, en presencia de diuréticos tiazídicos [hidroclorotiazida (3) e indapamina (1)], y del ASA [furosemida (1) y torasemida (1)]<sup>297</sup>.
- Los bloqueante alfa-1 (doxazosina), pueden producir hipotensión ortostática en presencia de betabloqueantes [bisoprolol (1) y atenolol (1)]<sup>298</sup>.
- Los bloqueadores de los canales de calcio (amlodipino) de producir hipotensión con los bloqueantes alfa-1 [doxazosina (2)]<sup>299</sup>.
- Valsartán de producirla en presencia de hidroclorotiazida (2), además de aumentar la concentración del diurético<sup>300</sup>.
- Por último, fentanilo, opioide de la familia de las anilidopiperidinas, podría aumentar el efecto bradicárdico e hipotensor de los betabloqueantes [atenolol (1)]<sup>301</sup>.

Existen diversos factores que modifican el riesgo de hipotensión en los pacientes (edad, presión arterial basal, comorbilidades, etc.). Este riesgo siempre será mayor en pacientes que utilicen dos o más de estos fármacos<sup>302</sup>. Todas las IF presentaron un nivel C. En estos casos, se recomienda monitorizar la presión arterial con mayor frecuencia, pudiendo ser necesario realizar ajustes posológicos.

### 6.10.8 IF entre fármacos sustratos e inhibidores de la gp-P

Como se comenta en la introducción (Apartado 3.8.1.3.1.5), la gp-P es una proteína transportadora presente en una gran cantidad de tejidos que actúa sobre diversos fármacos. Existen fármacos con efecto inhibidor sobre esta proteína, responsables de las IF que describimos a continuación, donde los antineoplásicos y la medicación de soporte actuaron de sustrato:

**A. Antineoplásicos (51):** Los antineoplásicos afectados fueron doxorubicina (22), paclitaxel (19) y docetaxel (10). El fármaco inhibidor en la mayoría de los casos fue atorvastatina (41). Esta IF sería más relevante en el caso de doxorubicina, para la cual se clasifica como nivel D, mientras que para el resto, el riesgo es menor (C).

**B. Medicamentos de soporte (86):** Dexametasona, ondansetrón y ranitidina, interaccionaron principalmente con atorvastatina (66) y carvedilol (11). Todas se clasificaron de riesgo C.

Es importante señalar que esta inhibición mediada por estatinas permanece sin explorar, algo crucial para integrarlas de una forma segura en el tratamiento con la quimioterapia<sup>303</sup>, y que este efecto inhibitorio de atorvastatina parece ser una característica que no comparten otras estatinas como pravastatina o fluvastatina<sup>304</sup>. Recordar que, como se ha comentado previamente, pravastatina parece no sufrir metabolismo a nivel de CYP450, mientras que fluvastatina lo haría de manera significativa por el CYP2C9 hepático<sup>280</sup>. Para la atorvastatina, habría que tener en cuenta, también, las IF que produce a nivel del CYP3A4, comentadas previamente. En base a todo ello, mientras no se dispongan de más estudios, podría valorarse la sustitución terapéutica por pravastatina, e incluso la suspensión de la estatina, durante el periodo de administración de la quimioterapia, al tratarse de una circunstancia temporal. Según la base Lexicomp<sup>®</sup> ni trastuzumab, ni los tratamientos hormonales empleados en pacientes con cáncer de mama con RH+, presentan IF con las estatinas, por lo que, una vez finalizada la quimioterapia, podría reintroducirse ésta.

### **6.10.9 Ciclofosfamida - diuréticos tiazídicos**

Los diuréticos tiazídicos pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de ciclofosfamida, especialmente, la granulocitopenia. En nuestro estudio, los diuréticos implicados fueron hidroclorotiazida (12), indapamida (3) y clortalidona (2). El mecanismo de esta IF no está claro. Sólo se dispone de un estudio, realizado en 14 pacientes con cáncer de mama metastásico e hipertensión, en el cual, el uso concomitante de diuréticos tiazídicos con ciclofosfamida, metotrexato y fluorouracilo redujo el recuento medio de granulocitos<sup>305</sup>. Este tipo de IF se clasifican de riesgo C.

### **6.10.10 Combinación de fármacos con efecto depresor del SNC**

La IF se produce por adición de los efectos depresores centrales que poseen ambos fármacos. Estos efectos incluyen, entre otros, ataxia, confusión, somnolencia, depresión respiratoria, debilidad, sedación profunda, e incluso coma<sup>306</sup>. Todas ellas se clasificaron de riesgo moderado.

**A. Medicamentos de soporte (89):** Dexclorfeniramina fue el único medicamento de este grupo con efecto depresor del SNC. Este fármaco interaccionó con otros fármacos depresores, principalmente benzodiazepinas (53), siendo los principios activos más implicados lorazepam (28), bromazepam (11) y alprazolam (6).

**B. Resto de fármacos (61):** Además de la IF con dexclorfeniramina, los medicamentos del tercer grupo estudiado, también interaccionaron entre sí, siendo los principios activos más involucrados: lorazepam (15), bromazepam (11), alprazolam (9), tramadol (8), clomipramina (7), mirtazapina (7), amitriptilina (6), lormetazepam (6), gabapentina (5), pregabalina (5) y topiramato (5).

En estos casos se debe actuar con precaución, monitorizando al paciente para controlar la aparición de estos efectos, y advertirle de que no utilice otros fármacos no prescritos o sustancias (alcohol) con dicho efecto.

Otras bases de datos, como Micromedex<sup>®</sup>, clasifican las IF entre benzodicepinas entre sí o con analgésicos opiáceos, incluyendo tramadol, como graves, por el riesgo de depresión respiratoria y del SNC. En el ámbito de la oncología, estos efectos son bien conocidos y las asociaciones se utilizan de forma habitual por las características de los pacientes. Los beneficios superan de forma general a los riesgos en este contexto, aunque se debe, no obstante, extremar la precaución.

#### **6.10.11 Combinación de fármacos depresores del SNC con ISRS**

Los ISRS pueden interferir en el desempeño cognitivo y motor del paciente, aunque el riesgo es bajo<sup>307</sup>. Este deterioro psicomotor puede aumentarse en presencia de fármacos depresores del SNC, sobre todo en pacientes que inician tratamiento con ISRS<sup>308</sup>. Todas estas IF se clasificaron de riesgo C.

- A. Dexclorfeniramina (25):** Interaccionó con escitalopram (10), fluoxetina (7), sertralina (4) y paroxetina (4). Este antihistamínico pertenece al grupo de los antihistamínicos de primera generación, los cuales suelen producir somnolencia, sobre todo al inicio del tratamiento. Podría valorarse su sustitución por antihistamínicos de segunda generación, vía oral, asociados con menor riesgo de producir este efecto.
- B. Resto de fármacos con efecto depresor del SNC (32):** Los grupos con efecto depresor implicados en esta IF fueron benzodicepinas (24), antiepilépticos (5), análogos de benzodicepinas (2) y antihistamínicos (1); siendo los principios activos más implicados: lorazepam (11), bromazepam (4), lormetazepam (3), gabapentina (2), alprazolam (2) y zolpidem (2). Estos interaccionaron con los ISRS [escitalopram (13), fluoxetina (8), sertralina (6) y paroxetina (5)].

Este tipo de IF pueden ser importantes, sobre todo, en pacientes que realicen actividades como la conducción de vehículos o el manejo de

máquinas. Debemos advertirles de que no deben conducir ni utilizar máquinas si sienten somnolencia, hasta que comprueben que la capacidad para realizar estas actividades no queda afectada, y al igual que en el apartado anterior, que eviten tomar alcohol u otros medicamentos depresores no prescritos por un médico. También es importante valorar detenidamente en cada paciente la idoneidad de mantener algunos de estos fármacos, la posibilidad de deprescribir o reducir dosis, principalmente en el caso de las benzodiacepinas.

En cuanto a los antihistamínicos, además de valorar el uso de alternativas orales de segunda generación, podría valorarse su eliminación de algunas premedicaciones, una vez que los pacientes han recibido varias dosis de un fármaco (generalmente paclitaxel), sin que aparezcan reacciones infusionales.

#### **6.10.12 Combinación de fármacos moduladores de la serotonina**

**A. Antieméticos antagonistas 5-HT<sub>3</sub> y otros fármacos moduladores de la serotonina (41):** El uso concomitante de estos fármacos aumenta el riesgo de aparición de síndrome serotoninérgico. En este estudio, los antieméticos ondansetrón (40) y palonosetrón (1), interaccionaron principalmente con IRSN [venlafaxina (10) y duloxetina (4)], y con ISRS [sertralina (6), paroxetina (6) y escitalopram (1)]; Todas ellas de nivel C.

Se han publicado tres casos<sup>309, 310, 311</sup>, en pacientes quirúrgicos, que desarrollaron síndrome serotoninérgico antes de finalizar la anestesia. Todos los pacientes recibieron ondansetrón, junto con otros fármacos serotoninérgicos. A pesar de los pocos casos descritos, debido a la gravedad del síndrome, la ficha técnica de ambos antieméticos refleja esta IF con los fármacos serotoninérgicos (incluyendo los IRSS y los IRNS). En ella, se aconseja una adecuada vigilancia de los pacientes, en los casos en los que el tratamiento con ondansetrón / palonosetrón y otros fármacos serotoninérgicos esté clínicamente justificado<sup>312,313</sup>.

Cabría destacar que Lexicomp<sup>®</sup> no detectaba esta IF entre escitalopram y ondansetrón pero si con palonosetrón. Sin embargo, ondansetrón si producía esta IF con otros ISRS como sertralina o paroxetina.

La base de datos Micromedex<sup>®</sup> también incluye esta IF, entre ondansetrón o palonosetrón y diversos ISRS, y entre palonosetrón e IRNS, asignándoles un nivel de gravedad mayor (grave).

En general, existe mayor evidencia de esta IF con palonosetrón que con ondansetrón, por ser un inhibidor más potente de 5-HT<sub>3</sub>. Sin embargo, ondansetrón presenta mayor riesgo de IF con estos fármacos a nivel del intervalo QT, por lo que habría que valorar conjuntamente los riesgos.

Además de esta IF, se ha observado que los ISRS podrían disminuir la actividad antiemética de ondansetrón, produciendo una mayor tasa de vómitos agudos en pacientes oncológicos a pesar de utilizar una profilaxis antiemética adecuada<sup>314</sup>.

#### **B. Metoclopramida y otros fármacos moduladores de la serotonina (22):**

Este antiemético interaccionó principalmente con ISRS [escitalopram (5), fluoxetina (3), sertralina (2), paroxetina (1)] e IRSN [venlafaxina (3)]. En ambos casos, la IF se clasifica con un nivel de riesgo D. Esta IF aumenta el riesgo de aparición de reacciones extrapiramidales, y de dos síndromes graves, el síndrome serotoninérgico y el síndrome neuroléptico maligno<sup>315</sup>, incluso con una sola dosis convencional de metoclopramida<sup>316</sup>.

La metoclopramida posee actividad antagonista sobre los receptores dopaminérgicos D<sub>2</sub> y sobre los receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>3</sub>, y agonista sobre los 5-HT<sub>4</sub>. El bloqueo dopaminérgico, a nivel del sistema nervioso central, puede producir efectos extrapiramidales<sup>317</sup>. La probabilidad aumenta si combinamos este antiemético con otros fármacos que inhiben la actividad dopaminérgica central, tanto de manera directa (antipsicóticos) como indirecta (antidepresivos serotoninérgicos). Muchos de estos fármacos, también se asocian con el síndrome neuroléptico maligno (Tabla 10), aumentando el riesgo al combinarlos, aunque el mecanismo fisiopatológico no se conoce<sup>316</sup>. Además, se observa un aumento del síndrome serotoninérgico debido a la combinación de los efectos dopaminérgicos y serotoninérgicos de metoclopramida con los

serotoninérgicos de estos fármacos<sup>318</sup>. La metoclopramida también interaccionó con antidepresivos tricíclicos [clomipramina (1)], interacciones clasificadas de riesgo D, con el fármaco antianginoso trimetazidina (1), de riesgo X, y con otros fármacos moduladores de la serotonina [mirtazapina (2), tramadol (2), trazodona (1), ergotamina (1)], de riesgo C. Los antidepresivos tricíclicos y la trimetazidina, aumentan el riesgo de aparición de reacciones extrapiramidales y del síndrome neuroléptico maligno, mientras que el resto de moduladores, de los síndromes serotoninérgico y neuroléptico maligno.

Destacar que Micromedex<sup>®</sup> otorga a ésta un riesgo mayor, considerándola contraindicada<sup>213</sup>.

Con ondansetrón u otros fármacos del mismo grupo, el riesgo de IF con fármacos moduladores de la serotonina es menor, asignándole la base de datos un nivel de riesgo C, por lo que podrían considerarse de elección en pacientes que reciban los antidepresivos comentados. Mientras que Micromedex<sup>®</sup> no detectaría IF por este mecanismo con ondansetrón. Actualmente, el protocolo antiemético del HCUVA, contempla el uso de metoclopramida para la profilaxis de la fase retardada, en los esquemas de nivel 3 y 4. Debería incorporarse al protocolo la indicación de su posible sustitución en pacientes en tratamiento con ISRS e IRSN.

**C. Resto de medicación (15):** Los fármacos de este tercer grupo también interaccionaron entre sí, aumentando el riesgo de aparición de síndrome serotoninérgico. En el análisis se obtuvieron IRSN [venlafaxina (7) y duloxetina (5)], ISRS [sertralina (3) y escitalopram (1)], otros antidepresivos [mirtazapina (3), melitraceno (1), clomipramina (1), trazodona (1)], analgésicos opioides [tramadol (2), hidromorfina (1) y fentanilo (2)] y antipsicóticos [olanzapina (1) y flupentixol (1) y litio (1)]. Además, los pacientes tratados con olanzapina o flupentixol tendrían un mayor riesgo de desarrollar síndrome neuroléptico maligno<sup>316,319</sup>, mientras que los tratados con tramadol de convulsionar<sup>320</sup>; Todas ellas de nivel C.

Es importante evitar en la medida de lo posible la combinación de medicamentos que aumentan los niveles de serotonina, aunque en ocasiones sea imposible. En nuestra población de estudio, además de los tratamientos previos del paciente durante el tratamiento adyuvante / neoadyuvante, éstos también reciben tratamientos de soporte que producen este efecto, por lo que será importante vigilar la aparición de síntomas o signos de síndrome serotoninérgico, del neuroléptico maligno, de reacciones extrapiramidales y de las demás reacciones comentadas, informando al paciente de las características en cada caso.

#### **6.10.13 IF exclusivas de los fármacos del tercer grupo**

En este grupo se incluyeron todas las IF producidas por los medicamentos del tercer grupo, y que no tenían un mecanismo de acción similar a otras, en las que participaran antineoplásicos o medicación de soporte, previamente comentadas. Estas IF afectaron de manera exclusiva a la eficacia y toxicidad de estos tratamientos, destacando:

##### **A. IF que alteran la concentración sérica de los inhibidores de la HMG-**

**CoA reductasa:** Los inhibidores de la bomba de protones (30) pueden aumentar su concentración sérica, aumentando el riesgo de rabdomiolisis<sup>321</sup>. Los antiácidos (5) pueden disminuirla, aunque esto último se evita separando la administración de ambos fármacos<sup>322</sup>; Todas ellas de nivel C. Además, la base detecta IF entre fármacos específicos, donde amlodipino aumentaría la concentración sérica de simvastatina (3)<sup>323</sup>, una IF de riesgo D que no se produciría con otras estatinas como atorvastatina, rosuvastatina o pitavastatina. Fluconazol (1) y ranolazina (1) aumentarían la concentración de atorvastatina<sup>324,325</sup>, ambas de riesgo C. Estas IF también se darían con simvastatina, siendo de mayor riesgo con fluconazol (D)<sup>326</sup>. Todas ellas aumentarían el riesgo de rabdomiolisis asociado con las estatinas.

**B. IF hipoglucemiantes:** Los antidiabéticos pueden aumentar su efecto hipoglucemiante en presencia de salicilatos (16), aunque este efecto no se

observa con las dosis de ácido acetilsalicílico utilizadas en la antiagregación<sup>327</sup>. Así mismo, aumentan su efecto hipoglucemiante en presencia de otros antidiabéticos (11), por un efecto sinérgico, y en presencia de ISRS (6), por un mecanismo desconocido<sup>328</sup>; Todas de nivel C. También se observaron IF específicas para metformina y sulfonilureas. Metformina incrementa el riesgo de producir hipoglucemia y acidosis láctica en presencia de los IECAs (4), aunque se desconoce el mecanismo<sup>329</sup>, y de aumentar su concentración sérica en presencia de lamotrigina (1), esta última IF relacionada con un polimorfismo genético que alteraría la eliminación renal del fármaco<sup>330</sup>. Por su parte, las sulfonilureas pueden aumentar su efecto hipoglucemiante en presencia de antidepresivos cíclicos [amitriptilina (1), riesgo C], de betabloqueantes [atenolol (1), riesgo C], y al combinarlas con tiazolidinedionas [pioglitazona (1), riesgo D] o con inhibidores de la DPP-4 [sitagliptina (1), riesgo D].

**C. IF hiperglucemiantes:** En sentido opuesto, fármacos con efecto hiperglucemiante, principalmente diuréticos tiazídicos [hidroclorotiazida (12) e indapamina (2)]. Estos diuréticos alterarían la tolerancia a la glucosa, recomendándose utilizar la menor dosis posible para evitarlo, aunque incluso con dosis bajas se debería actuar con precaución en pacientes de riesgo (diabéticos, que reciben otros fármacos que alteran la sensibilidad a la insulina, etc.). Otros fármacos detectados asociados con la hiperglucemia fueron sulpirida (2), olanzapina (1) y ramipril (1); Todas ellas de nivel C. Es importante recordar que todos los pacientes del estudio recibieron dexametasona, fármaco que induce hiperglucemia.

**D. IF entre antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA II) y AINEs:** Los ARA II olmesartán (5), irbesartán (3) y valsartán (2), pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de los AINEs<sup>331</sup> ibuprofeno (4), metamizol (3), dexketoprofeno (2) y aceclofenaco (1), y éstos disminuir el efecto terapéutico de los ARA II (10); Todas de nivel C. La combinación de estos dos agentes puede disminuir significativamente la filtración glomerular y la función renal. El mecanismo no estaría claro, pero parece que la

disminución de las prostaglandinas renales producida por los AINEs estaría implicada<sup>332</sup>.

### **6.11 Puntos fuertes y limitaciones del estudio**

- Es el primer estudio, que tengamos conocimiento, que incluye una población exclusivamente con cáncer de mama localizado, registrando las IF potenciales durante la fase de tratamiento neoadyuvante y/o adyuvante.
- El estudio caracteriza la población incluida, a diferencia de la mayoría de estudios de este tipo, incluyendo características tumorales como estadificación y subtipos inmunohistoquímicos.
- Se recogen las IF durante un periodo de tiempo muy prolongado, intentando relacionar su presencia con parámetros de efectividad y toxicidad.
- Además de describir las IF, el estudio intenta aportar recomendaciones sobre opciones más seguras y estrategias de reducción del riesgo.
- Se trata de un estudio retrospectivo, algo que puede ocasionar pérdida de información, especialmente de datos cualitativos recogidos en la historia clínica de los pacientes.
- Existe elevada heterogeneidad en los esquemas de quimioterapia utilizados en los pacientes incluidos en el estudio, algo que en la actualidad está más estandarizado. No obstante, los descritos con mayor frecuencia en el estudio también son los más empleados actualmente, por lo que los resultados serían extrapolables.
- 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. Si realizáramos este estudio con otra base de datos, los resultados obtenidos podrían ser diferentes.
- Las bases de datos son fuentes de información dinámicas, que se actualizan periódicamente con nuevas publicaciones y descubrimientos,

mientras que los resultados de nuestros estudios son datos estáticos obtenidos en el momento en que realizamos el análisis, pudiendo variar si realizamos posteriormente el análisis con la misma base de datos.

- Las IF se consideraron por parejas de fármacos, aunque pueden existir IF múltiples producidas por tres o más fármacos.
- Es difícil determinar si las IF detectadas afectan a la supervivencia de los pacientes, ya que tanto la SLE como la SG son elevadas para esta población (requiriéndose periodos de seguimiento muy prolongados) y existen múltiples factores de confusión. También es difícil establecer relaciones con la toxicidad, debido a la elevada heterogeneidad de sus efectos potenciales y al enmascaramiento consecuencia de la toxicidad inherente a la quimioterapia.
- El estudio de relación de IF con la toxicidad y efectividad se realiza de manera agrupada, dispersándose el posible efecto de IF o grupos concretos de IF asociados con efectos o toxicidades comunes.

## **7. CONCLUSIONES**



1. La prevalencia de interacciones farmacológicas potenciales, en pacientes con cáncer de mama precoz en tratamiento adyuvante o neoadyuvante, ha sido muy elevada: del 100% para el global de interacciones, del 89% para las graves y del 14,65% para las clasificadas como contraindicadas, por la base de datos seleccionada.
2. La presencia y el número de interacciones contraindicadas se han relacionado con el número de fármacos de soporte y del resto de medicación, lo cual refuerza la necesidad de poner el foco en estos grupos de fármacos para reducir el riesgo. En el caso de fármacos de soporte, revisando los protocolos habituales de tratamiento y, en el caso del resto de fármacos, reforzando el análisis individualizado de las interacciones potenciales en los tratamientos de las pacientes.
3. El número de fármacos antineoplásicos se ha relacionado con un mayor riesgo de presentar interacciones graves y su número, pero no con las contraindicadas.
4. Han destacado, por su gravedad potencial, las interacciones entre metamizol y los fármacos citostáticos; por su frecuencia, las que implican un aumento del riesgo de elevación del intervalo QT, en especial las producidas entre ondansetrón y los ISRS; y, como grupo terapéutico, los fármacos antidepresivos, implicados además con mayor riesgo de reacciones extrapiramidales, síndromes serotoninérgico y neuroléptico maligno, e interacciones a nivel de citocromos. Algunos fármacos identificados con menor riesgo para las interacciones detectadas fueron paracetamol o ibuprofeno, respecto a metamizol, y palonosetrón, sertralina y paroxetina, respecto al incremento del intervalo QT.
5. Las interacciones detectadas no se pudieron relacionar con los datos de efectividad, sin que se alcanzaran las medianas de SLE y SG durante el periodo de seguimiento.

6. La toxicidad más frecuente fue la hematológica y la neuropatía periférica asociada a los taxanos. No pudo establecerse una relación entre las interacciones detectadas y los datos de toxicidad global ni de toxicidades específicas. En particular, no se observaron casos de toxicidad cardíaca por antraciclinas asociadas a otros fármacos potenciadores de este efecto; tampoco casos de arritmias relacionadas con la asociación de fármacos que aumentan el intervalo QT.

## **8. BIBLIOGRAFÍA**



- 
- <sup>1</sup> Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol*. 2007 Mar;18(3):581-92.
- <sup>2</sup> Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015 Mar 1;136(5):E359-86.
- <sup>3</sup> Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la causa de muerte, año 2015. Febrero 2017. Disponible en: [http://www.ine.es/prensa/edcm\\_2015.pdf](http://www.ine.es/prensa/edcm_2015.pdf) (Consulta: 25/09/2017).
- <sup>4</sup> Galceran J, Ameijide A, Carulla M, Mateos A, Quirós JR, *et al*. Cancer incidence in Spain, 2015. *Clin Transl Oncol*. 2017 Jul;19(7):799-825.
- <sup>5</sup> Sociedad Española de Oncología Médica. Las Cifras del Cáncer en España 2016. SEOM 2016. Disponible en: [http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las\\_cifras\\_del\\_cancer\\_en\\_Esp\\_2017.pdf](http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_cifras_del_cancer_en_Esp_2017.pdf) (Consulta: 25/09/2017).
- <sup>6</sup> Salmerón D, Cirera L. Mortalidad por causas del año 2015. Boletín epidemiológico de la Consejería de Sanidad de la Región de Murcia. 2017 Jun;37(813):63-8. disponible en: <https://www.murciasalud.es/recursos/ficheros/397898-BEMJunio201701032018.pdf>
- <sup>7</sup> Chirlaque MD, Cirera LI, Correa JF, García V, García-Fulgueiras AM, Humberto-Gómez J, *et al*. Incidencia de cáncer en la Región de Murcia. Año 2010. Boletín epidemiológico de la Consejería de Sanidad de la Región de Murcia. 2017 Feb;37(809):11-20 disponible en: [https://www.murciasalud.es/recursos/ficheros/389096-Febrero\\_2017.pdf](https://www.murciasalud.es/recursos/ficheros/389096-Febrero_2017.pdf)
- <sup>8</sup> Plan de Salud 2010-2015 de la Región de Murcia. Murcia: Consejería de Sanidad y Consumo; 2010. Disponible en: [https://www.murciasalud.es/recursos/ficheros/185877-Plan\\_salud\\_2010-2015.pdf](https://www.murciasalud.es/recursos/ficheros/185877-Plan_salud_2010-2015.pdf) (Consultada: 25/09/2017)
- <sup>9</sup> Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell*. 2000 Jan 7;100(1):57-70.
- <sup>10</sup> Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011 Mar 4;144(5):646-74.
- <sup>11</sup> Córdoba O, Sabadell MD, Xercavins J. Cáncer de mama II. En: Bajo JM, Lailla JM, Xercavins J; editores. *Fundamentos de Ginecología*. 1ª edición. Madrid: Médica Panamericana, 2009. p.513-22.
- <sup>12</sup> Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershengwald JE, Brookland RK, *et al*. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin*. 2017 Mar;67(2):93-99.
- <sup>13</sup> Ross J. Multigene classifiers, prognostic factors, and predictors of breast cancer clinical outcome. *Adv Anat Pathol*. 2009 Jul;16(4):204-15.
- <sup>14</sup> Burstein HJ. The distinctive nature of HER2-positive breast cancers. *N Engl J Med*. 2005 Oct 20;353(16):1652-4.
- <sup>15</sup> Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, *et al*. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*. 2001 Mar 15;344(11):783-92.
- <sup>16</sup> Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, *et al*. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000 Aug 17;406(6797):747-52.

- 
- <sup>17</sup> Li X, Quigg RJ, Zhou J, Gu W, Nagesh Rao P, Reed EF. Clinical utility of microarrays: current status, existing challenges and future outlook. *Curr Genomics*. 2008 Nov;9(7):466-74.
- <sup>18</sup> Need EF, Selth LA, Trotta AP, Leach DA, Giorgio L, O'Loughlin MA, *et al*. The unique transcriptional response produced by concurrent estrogen and progesterone treatment in breast cancer cells results in upregulation of growth factor pathways and switching from a Luminal A to a Basal-like subtype. *BMC Cancer*. 2015 Oct 24;15:791.
- <sup>19</sup> Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol*. 2011 Aug;22(8):1736-47.
- <sup>20</sup> Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Cowan D, Conway K, *et al*. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA*. 2006 Jun 7;295(21):2492-502.
- <sup>21</sup> Leong AS, Zhuang Z. The changing role of pathology in breast cancer diagnosis and treatment. *Pathobiology*. 2011;78(2):99-114.
- <sup>22</sup> Prat A, Parker JS, Karginova O, Fan C, Livasy C, Herschkowitz JI, *et al*. Phenotypic and molecular characterization of the claudin-low intrinsic subtype of breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2010;12(5):R68.
- <sup>23</sup> Dai X, Li T, Bai Z, Yang Y, Liu X, Zhan J, *et al*. Breast cancer intrinsic subtype classification, clinical use and future trends. *Am J Cancer Res*. 2015 Sep 15;5(10):2929-43.
- <sup>24</sup> Adamo B, Checa Ruíz T, Palacios Calvo J, Yglesias Cornet J. Implicaciones pronósticas y terapéuticas de la clasificación molecular del cáncer de mama. En: Modolell Roig A, Izquierdo Sanz M, Sabadell Mercadal MD, Prats de Puig M, editores. *Manual de Práctica Clínica en Senología 2015*. Fundación Española de Senología y Patología Mamaria 2015;p187-92.
- <sup>25</sup> Sabatier R, Finetti P, Guille A, Adelaide J, Chaffanet M, Viens P, *et al*. Claudin-low breast cancers: clinical, pathological, molecular and prognostic characterization. *Mol Cancer*. 2014 Oct 2;13:228.
- <sup>26</sup> Weigelt B, Mackay A, A'hern R, Natrajan R, Tan DS, Dowsett M, *et al*. Breast cancer molecular profiling with single sample predictors: a retrospective analysis. *Lancet Oncol*. 2010 Apr;11(4):339-49.
- <sup>27</sup> Cheang MC, Martin M, Nielsen TO, Prat A, Voduc D, Rodriguez-Lescure A, *et al*. Defining breast cancer intrinsic subtypes by quantitative receptor expression. *Oncologist*. 2015 May;20(5):474-82.
- <sup>28</sup> Bastien RR, Rodríguez-Lescure Á, Ebbert MT, Prat A, Munárriz B, Rowe L, *et al*. PAM50 breast cancer subtyping by RT-qPCR and concordance with standard clinical molecular markers. *BMC Med Genomics*. 2012 Oct 4;5:44.
- <sup>29</sup> Chen WY. Factors that modify breast cancer risk in women. UpToDate 2017. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/factors-that-modify-breast-cancer-risk-in-women?source=search\\_result&search=factores%20de%20riesgo%20cancer%20mama%20menarqu%C3%ADa%20precoz,%20menopausia%20tard%C3%ADa%20o%20nuliparidad&selectedTitle=1~150#references](https://www.uptodate.com/contents/factors-that-modify-breast-cancer-risk-in-women?source=search_result&search=factores%20de%20riesgo%20cancer%20mama%20menarqu%C3%ADa%20precoz,%20menopausia%20tard%C3%ADa%20o%20nuliparidad&selectedTitle=1~150#references) (Última revisión: sep/2017. Consultada: 26/10/2017)
- <sup>30</sup> Nixon AJ, Neuberg D, Hayes DF, Gelman R, Connolly JL, Schnitt S, *et al*. Relationship of patient age to pathologic features of the tumor and prognosis for patients with stage I or II breast cancer. *J Clin Oncol*. 1994 May;12(5):888-94.

- <sup>31</sup> Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, *et al.* Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015 Sep;26 Suppl 5:v8-30.
- <sup>32</sup> Cardoso F, Fallowfield L, Costa A, Castiglione M, Senkus E. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2011 Sep;22 Suppl 6:vi25-30.
- <sup>33</sup> Cardoso F, Costa A, Senkus E, Aapro M, André F, Barrios CH, *et al.* 3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). *Ann Oncol.* 2017 Feb; 28(1): 16–33
- <sup>34</sup> Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A, Zambetti M, Brambilla C. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer: the results of 20 years of follow-up. *N Engl J Med.* 1995 Apr 6;332(14):901-6.
- <sup>35</sup> Fisher B, Brown AM, Dimitrov NV, Poisson R, Redmond C, Margolese RG, *et al.* Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15. *J Clin Oncol.* 1990 Sep;8(9):1483-96.
- <sup>36</sup> Martin M, Villar A, Sole-Calvo A, Gonzalez R, Massuti B, Lizon J, *et al.* Doxorubicin in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (i.v. FAC regimen, day 1, 21) versus methotrexate in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (i.v. CMF regimen, day 1, 21) as adjuvant chemotherapy for operable breast cancer: a study by the GEICAM group. *Ann Oncol.* 2003 Jun;14(6):833-42.
- <sup>37</sup> Samuel JA, Wilson JW, Bandos H, Elledge RM, Robidoux A, Fehrenbacher L, *et al.* NSABP B-36: A randomized phase III trial comparing six cycles of 5-fluorouracil (5-FU), epirubicin, and cyclophosphamide (FEC) to four cycles of adriamycin and cyclophosphamide (AC) in patients (pts) with node-negative breast cancer [abstract]. En: Proceedings of the Thirty-Seventh Annual CTRC-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium: 2014 Dec 9-13; San Antonio, TX. Philadelphia (PA): AACR; *Cancer Res* 2015;75(9 Suppl):Abstract nr S3-02. Disponible en: [http://cancerres.aacrjournals.org/content/75/9\\_Supplement/S3-02](http://cancerres.aacrjournals.org/content/75/9_Supplement/S3-02)
- <sup>38</sup> Breast Cancer. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 4.2017. Feb 2018. Disponible en: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf)
- <sup>39</sup> Mamounas EP, Bryant J, Lembersky B, Fehrenbacher L, Sedlacek SM, Fisher B, *et al.* Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28. *J Clin Oncol.* 2005 Jun 1;23(16):3686-96.
- <sup>40</sup> Martín M, Rodríguez-Lescure A, Ruiz A, Alba E, Calvo L, Ruiz-Borrego M, *et al.* Randomized phase 3 trial of fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide alone or followed by Paclitaxel for early breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2008 Jun 4;100(11):805-14.
- <sup>41</sup> Martín M, Seguí MA, Antón A, Ruiz A, Ramos M, Adrover E, *et al.* Adjuvant docetaxel for high-risk, node-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2010 Dec 2;363(23):2200-10.
- <sup>42</sup> Jones S, Holmes FA, O'Shaughnessy J, Blum JL, Vukelja SJ, McIntyre KJ, *et al.* Docetaxel With Cyclophosphamide Is Associated With an Overall Survival Benefit Compared With Doxorubicin and Cyclophosphamide: 7-Year Follow-Up of US Oncology Research Trial 9735. *J Clin Oncol.* 2009 Mar 10;27(8):1177-83.
- <sup>43</sup> Sparano JA, Wang M, Martino S, Jones V, Perez EA, Saphner T, *et al.* Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med.* 2008 Apr 17;358(16):1663-71.

- 
- <sup>44</sup> Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC, Clarke M, *et al.* Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet*. 2012 Feb 4;379(9814):432-44.
- <sup>45</sup> Untch M, Konecny GE, Paepke S, von Minckwitz G. Current and future role of neoadjuvant therapy for breast cancer. *Breast*. 2014 Oct;23(5):526-37.
- <sup>46</sup> Mieog JS, van der Hage JA, van de Velde CJ. Preoperative chemotherapy for women with operable breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Apr 18;(2):CD005002.
- <sup>47</sup> Estévez LG, Gradishar WJ. Evidence-based use of neoadjuvant taxane in operable and inoperable breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2004 May 15;10(10):3249-61.
- <sup>48</sup> von Minckwitz G, Untch M, Nüesch E, Loibl S, Kaufmann M, Kümmel S, *et al.* Impact of treatment characteristics on response of different breast cancer phenotypes: pooled analysis of the German neo-adjuvant chemotherapy trials. *Breast Cancer Res Treat*. 2011 Jan;125(1):145-56.
- <sup>49</sup> von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA, *et al.* Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol*. 2012 May 20;30(15):1796-804.
- <sup>50</sup> Bonnefoi H, Litière S, Piccart M, MacGrogan G, Fumoleau P, Brain E, *et al.* Pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy is an independent predictive factor irrespective of simplified breast cancer intrinsic subtypes: a landmark and two-step approach analyses from the EORTC 10994/BIG 1-00 phase III trial. *Ann Oncol*. 2014 Jun;25(6):1128-36.
- <sup>51</sup> Ogston KN, Miller ID, Payne S, Hutcheon AW, Sarkar TK, Smith I, *et al.* A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival. *Breast*. 2003 Oct;12(5):320-7.
- <sup>52</sup> Kuroi K, Toi M, Tsuda H, Kurosumi M, Akiyama F. Issues in the assessment of the pathologic effect of primary systemic therapy for breast cancer. *Breast Cancer*. 2006;13(1):38-48.
- <sup>53</sup> Smith IC, Miller ID. Issues involved in research into the neoadjuvant treatment of breast cancer. *Anticancer Drugs*. 2001 Feb;12 Suppl 1:S25-9.
- <sup>54</sup> Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, Gutheil JC, Harris LN, Fehrenbacher L, *et al.* First-line Herceptin monotherapy in metastatic breast cancer. *Oncology*. 2001;61 Suppl 2:37-42.
- <sup>55</sup> Huober J, Fasching PA, Barsoum M, Petruzella L, Wallwiener D, Thomssen C, *et al.* Higher efficacy of letrozole in combination with trastuzumab compared to letrozole monotherapy as first-line treatment in patients with HER2-positive, hormone-receptor-positive metastatic breast cancer - results of the eLEcTRA trial. *Breast*. 2012 Feb;21(1):27-33.
- <sup>56</sup> Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, Bapsy PP, Vaid A, Wardley A, *et al.* Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study. *J Clin Oncol*. 2009 Nov 20;27(33):5529-37.
- <sup>57</sup> Gianni L, Dafni U, Gelber RD, Azambuja E, Muehlbauer S, Goldhirsch A, *et al.* Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2011 Mar;12(3):236-44.
- <sup>58</sup> Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong JH, Davidson NE, Geyer CE Jr, *et al.* Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth

---

factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31. *J Clin Oncol.* 2011 Sep 1;29(25):3366-73.

<sup>59</sup> Untch M, Fasching PA, Konecny GE, Hasmüller S, Lebeau A, Kreienberg R, *et al.* Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab predicts favorable survival in human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: results from the TECHNO trial of the AGO and GBG study groups. *J Clin Oncol.* 2011 Sep 1;29(25):3351-7.

<sup>60</sup> Baselga J, Cortés J, Kim SB, Im SA, Hegg R, Im YH, *et al.* Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2012 Jan 12;366(2):109-19.

<sup>61</sup> Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Roman L, Tseng LM, Liu MC, *et al.* Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2012 Jan;13(1):25-32.

<sup>62</sup> von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Viale G, *et al.* Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2017 Jul 13;377(2):122-131.

<sup>63</sup> Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, *et al.* Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2012 Nov 8;367(19):1783-91.

<sup>64</sup> Ho MY, Mackey JR. Presentation and management of docetaxel-related adverse effects in patients with breast cancer. *Cancer Manag Res.* 2014 May 27;6:253-9.

<sup>65</sup> Weycker D, Li X, Edelsberg J, Barron R, Kartashov A, Xu H, *et al.* Risk of febrile neutropenia in patients receiving emerging chemotherapy regimens. *Support Care Cancer.* 2014 Dec;22(12):3275-85.

<sup>66</sup> Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, Carson KR, Crawford J, Cross SJ, *et al.* Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2015 Oct 1;33(28):3199-212.

<sup>67</sup> Du XL, Zhang Y, Hardy D. Associations between hematopoietic growth factors and risks of venous thromboembolism, stroke, ischemic heart disease and myelodysplastic syndrome: findings from a large population-based cohort of women with breast cancer. *Cancer Causes Control.* 2016 May;27(5):695-707.

<sup>68</sup> Arbuckle RB, Griffith NL, Iacovelli LM, Johnson PE, Jorgenson JA, Kloth DD, *et al.* Continued challenges with the use of erythropoiesis-stimulating agents in patients with cancer: perspectives and issues on policy-guided health care. *Pharmacotherapy.* 2008 May;28(5 Pt 2):1S-15S.

<sup>69</sup> Kurtin S. Myeloid toxicity of cancer treatment. *J Adv Pract Oncol.* 2012 Jul;3(4):209-24.

<sup>70</sup> Broeckel JA, Jacobsen PB, Horton J, Balducci L, Lyman GH. Characteristics and correlates of fatigue after adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol.* 1998 May;16(5):1689-96.

<sup>71</sup> Fan HG, Houédé-Tchen N, Yi QL, Chemerynsky I, Downie FP, Sabate K, *et al.* Fatigue, menopausal symptoms, and cognitive function in women after adjuvant chemotherapy for breast cancer: 1- and 2-year follow-up of a prospective controlled study. *J Clin Oncol.* 2005 Nov 1;23(31):8025-32.

<sup>72</sup> Basch E, Prestrud AA, Hesketh PJ, Kris MG, Feyer PC, Somerfield MR, *et al.* Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2011 Nov 1;29(31):4189-98.

- 
- <sup>73</sup> Hesketh PJ. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med*. 2008 Jun 5;358(23):2482-94.
- <sup>74</sup> Riley P, Glenny AM, Worthington HV, Littlewood A, Fernandez Mauleffinch LM, Clarkson JE, *et al*. Interventions for preventing oral mucositis in patients with cancer receiving treatment: cytokines and growth factors. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Nov 28;11:CD011990.
- <sup>75</sup> Crawford J, Tomita DK, Mazanet R, Glaspy J, Ozer H. Reduction of oral mucositis by filgrastim (r-metHuG-CSF) in patients receiving chemotherapy. *Cytokines Cell Mol Ther*. 1999 Dec;5(4):187-93.
- <sup>76</sup> Shapiro CL, Recht A. Side effects of adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med*. 2001 Jun 28;344(26):1997-2008.
- <sup>77</sup> McQuade RM, Stojanovska V, Abalo R, Bornstein JC, Nurgali K. Chemotherapy-Induced Constipation and Diarrhea: Pathophysiology, Current and Emerging Treatments. *Front Pharmacol*. 2016 Nov 3;7:414.
- <sup>78</sup> Yorulmaz A, Dogan M, Artuz F, Zengin N. Comparison of pigmentary side effects of taxanes and anthracyclines: an onychoscopic evaluation. *Cutan Ocul Toxicol*. 2017 Jun;36(2):135-139.
- <sup>79</sup> Gadéa E, Thivat E, Planchat E, Morio B, Durando X. Importance of metabolic changes induced by chemotherapy on prognosis of early-stage breast cancer patients: a review of potential mechanisms. *Obes Rev*. 2012 Apr;13(4):368-80.
- <sup>80</sup> Vance V, Mourtzakis M, McCargar L, Hanning R. Weight gain in breast cancer survivors: prevalence, pattern and health consequences. *Obes Rev*. 2011 Apr;12(4):282-94.
- <sup>81</sup> Lee JJ, Swain SM. Peripheral neuropathy induced by microtubule-stabilizing agents. *J Clin Oncol*. 2006 Apr 1;24(10):1633-42.
- <sup>82</sup> Loprinzi CL, Reeves BN, Dakhil SR, Sloan JA, Wolf SL, Burger KN, *et al*. Natural history of paclitaxel-associated acute pain syndrome: prospective cohort study NCCTG N08C1. *J Clin Oncol*. 2011 Apr 10;29(11):1472-8.
- <sup>83</sup> Floyd J, Mirza I, Sachs B, Perry MC. Hepatotoxicity of chemotherapy. *Semin Oncol*. 2006 Feb;33(1):50-67.
- <sup>84</sup> Chiu N, Chiu L, Chow R, Lam H, Verma S, Pasetka M, *et al*. Taxane-induced arthralgia and myalgia: A literature review. *J Oncol Pharm Pract*. 2017 Jan;23(1):56-67.
- <sup>85</sup> Garrison JA, McCune JS, Livingston RB, Linden HM, Gralow JR, Ellis GK, *et al*. Myalgias and arthralgias associated with paclitaxel. *Oncology (Williston Park)*. 2003 Feb;17(2):271-7; discussion 281-2, 286-8.
- <sup>86</sup> López-Vega JM, Flórez J. Quimioterapia antineoplásica. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A; editores. *Farmacología humana*. 6ª edición. Barcelona: Elsevier Masson; 2014.p.926-41.
- <sup>87</sup> Chung CH Managing premedications and the risk for reactions to infusional monoclonal antibody therapy. *Oncologist*. 2008 Jun;13(6):725-32.
- <sup>88</sup> Keefe DL. Trastuzumab-associated cardiotoxicity. *Cancer*. 2002 Oct 1;95(7):1592-600.
- <sup>89</sup> Ewer MS, Ewer SM. Troponin I provides insight into cardiotoxicity and the anthracycline-trastuzumab interaction. *J Clin Oncol*. 2010 Sep 1;28(25):3901-4.
- <sup>90</sup> Seidman A, Hudis C, Pierri MK, Shak S, Paton V, Ashby M, *et al*. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol*. 2002 Mar 1;20(5):1215-21.

- <sup>91</sup> Perez EA, Koehler M, Byrne J, Preston AJ, Rappold E, Ewer MS. Cardiac safety of lapatinib: pooled analysis of 3689 patients enrolled in clinical trials. *Mayo Clin Proc.* 2008 Jun;83(6):679-86.
- <sup>92</sup> Swain SM, Ewer MS, Viale G, Delaloge S, Ferrero JM, Verrill M, *et al.* Pertuzumab, trastuzumab, and standard anthracycline- and taxane-based chemotherapy for the neoadjuvant treatment of patients with HER2-positive localized breast cancer (BERENICE): a phase II, open-label, multicenter, multinational cardiac safety study. *Ann Oncol.* 2018 Mar 1;29(3):646-653..
- <sup>93</sup> Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE Jr, Davidson NE, *et al.* Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005 Oct 20;353(16):1673-84.
- <sup>94</sup> Amariles P, Giraldo NA, Faus MJ. Interacciones medicamentosas: aproximación para establecer y evaluar su relevancia clínica. *Med Clin (Barc)* 2007;129(1):27-35.
- <sup>95</sup> Guthrie B, Makubate B, Hernandez-Santiago V, Dreischulte T. The rising tide of polypharmacy and drug-drug interactions: population database analysis 1995-2010. *BMC Med.* 2015 Apr 7;13:74.
- <sup>96</sup> Riechelmann RP, Saad ED. A systematic review on drug interactions in oncology. *Cancer Invest.* 2006 Nov;24(7):704-12.
- <sup>97</sup> Beijnen JH, Schellens JH. Drug interactions in oncology. *Lancet Oncol.* 2004 Aug;5(8):489-96.
- <sup>98</sup> Ishiguro H, Koshiji M, Morizane T, Taniai H, Enatsu S, Fujimoto T, Nambu Y. [Drug interactions in medical oncology]. *Gan To Kagaku Ryoho.* 2009 May;36(5):879-85.
- <sup>99</sup> dos Santos NA, Carvalho Rodrigues MA, Martins NM, dos Santos AC. Cisplatin-induced nephrotoxicity and targets of nephroprotection: an update. *Arch Toxicol.* 2012 Aug;86(8):1233-50.
- <sup>100</sup> Beijnen JH, Lingeman H, Van Munster HA, Underberg WJ. Mitomycin antitumour agents: a review of their physico-chemical and analytical properties and stability. *J Pharm Biomed Anal.* 1986;4(3):275-95.
- <sup>101</sup> 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 muteins. *Eur J Cancer.* 1993;29A(14):1977-9.
- <sup>102</sup> Gabizon A, Shmeeda H, Barenholz Y. Pharmacokinetics of pegylated liposomal Doxorubicin: review of animal and human studies. *Clin Pharmacokinet.* 2003;42(5):419-36.
- <sup>103</sup> Meerum Terwogt JM, Groenewegen G, Pluim D, Maliepaard M, Tibben MM, Huisman A, *et al.* Phase I and pharmacokinetic study of SPI-77, a liposomal encapsulated dosage form of cisplatin. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2002 Mar;49(3):201-10. Epub 2002 Jan 22.
- <sup>104</sup> Sparreboom A, van Tellingen O, Nooijen WJ, Beijnen JH. Nonlinear pharmacokinetics of paclitaxel in mice results from the pharmaceutical vehicle Cremophor EL. *Cancer Res.* 1996 May 1;56(9):2112-5.
- <sup>105</sup> De Cos MA. Interacciones de fármacos y sus implicaciones clínicas. En: Flórez Beledo J, Armijo Simón JA, Mediavilla Martínez A; editores. *Farmacología humana. 5ª edición.* Barcelona: Elsevier Masson; 2008.p.213-27.
- <sup>106</sup> Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med.* 2009 Mar;122(3):290-300.

- <sup>107</sup> Wang MT, Su CY, Chan AL, Lian PW, Leu HB, Hsu YJ. Risk of digoxin intoxication in heart failure patients exposed to digoxin-diuretic interactions: a population-based study. *Br J Clin Pharmacol*. 2010 Aug;70(2):258-67.
- <sup>108</sup> Velamoor R. Neuroleptic malignant syndrome: A neuro-psychiatric emergency: Recognition, prevention, and management. *Asian J Psychiatr*. 2017 Oct;29:106-109.
- <sup>109</sup> Tsutsumi Y, Yamamoto K, Matsuura S, Hata S, Sakai M, Shirakura K. The treatment of neuroleptic malignant syndrome using dantrolene sodium. *Psychiatry Clin Neurosci*. 1998 Aug;52(4):433-8.
- <sup>110</sup> Reulbach U, Dütsch C, Biermann T, Sperling W, Thuerauf N, Kornhuber J, Bleich S. Managing an effective treatment for neuroleptic malignant syndrome. *Crit Care*. 2007;11(1):R4.
- <sup>111</sup> Wijdicks EF Neuroleptic malignant síndrome. UpToDate 2017. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/neuroleptic-malignant-syndrome?source=search\\_result&search=s%C3%A9ndrome%20neuroleptic%20malignante&selectedTitle=1~150](https://www.uptodate.com/contents/neuroleptic-malignant-syndrome?source=search_result&search=s%C3%A9ndrome%20neuroleptic%20malignante&selectedTitle=1~150) (Última revisión: oct/2017. Consultada: 16/11/2017)
- <sup>112</sup> Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. *N Engl J Med*. 2005 Mar 17;352(11):1112-20.
- <sup>113</sup> Mason PJ, Morris VA, Balcezak TJ. Serotonin syndrome. Presentation of 2 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2000 Jul;79(4):201-9.
- <sup>114</sup> El-Sherif N, Turitto G. Torsade de pointes. *Curr Opin Cardiol*. 2003 Jan;18(1):6-13.
- <sup>115</sup> De Ponti F, Poluzzi E, Cavalli A, Recanatini M, Montanaro N. Safety of non-antiarrhythmic drugs that prolong the QT interval or induce torsade de pointes: an overview. *Drug Saf*. 2002;25(4):263-86.
- <sup>116</sup> Yap YG, Camm AJ. Drug induced QT prolongation and torsades de pointes. *Heart*. 2003 Nov;89(11):1363-72.
- <sup>117</sup> 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 Jul;29(7):565-9.
- <sup>118</sup> Wermeling DP. Review of naloxone safety for opioid overdose: practical considerations for new technology and expanded public access. *Ther Adv Drug Saf*. 2015 Feb;6(1):20-31.
- <sup>119</sup> Kwon S, Hermayer KL. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *Am J Med Sci*. 2013 Apr;345(4):274-7.
- <sup>120</sup> Ritter CA. How to identify and prevent pharmacokinetically relevant drug-drug interactions. *Med Monatsschr Pharm*. 2009 Oct;32(10):364-74.
- <sup>121</sup> Péter S, Navis G, de Borst MH, von Schacky C, van Orten-Luiten ACB, Zhernakova A, *et al*. Public health relevance of drug-nutrition interactions. *Eur J Nutr*. 2017 Aug;56(Suppl 2):23-36.
- <sup>122</sup> Böttiger Y, Tybring G, Götharson E, Bertilsson L. Inhibition of the sulfoxidation of omeprazole by ketoconazole in poor and extensive metabolizers of S-mephenytoin. *Clin Pharmacol Ther*. 1997 Oct;62(4):384-91.
- <sup>123</sup> Blum RA, D'Andrea DT, Florentino BM, Wilton JH, Hilligoss DM, Gardner MJ, *et al*. Increased gastric pH and the bioavailability of fluconazole and ketoconazole. *Ann Intern Med*. 1991 May 1;114(9):755-7.

- <sup>124</sup> Lange D, Pavao JH, Wu J, Klausner M. Effect of a cola beverage on the bioavailability of itraconazole in the presence of H<sub>2</sub> blockers. *J Clin Pharmacol*. 1997 Jun;37(6):535-40.
- <sup>125</sup> American Academy of Clinical Toxicology; European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists [No authors listed]. Position statement and practice guidelines on the use of multi-dose activated charcoal in the treatment of acute poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1999;37(6):731-51.
- <sup>126</sup> Hulisz D, Miller K. Update on quinolone drug interactions. *Am Pharm*. 1990 Sep;NS30(9):34-6.
- <sup>127</sup> Agwuh KN, MacGowan A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the tetracyclines including glycylicyclines. *J Antimicrob Chemother*. 2006 Aug;58(2):256-65.
- <sup>128</sup> Jähnchen E, Meinertz T, Gilfrich HJ, Kersting F, Groth U. Enhanced elimination of warfarin during treatment with cholestyramine. *Br J Clin Pharmacol*. 1978 May;5(5):437-40.
- <sup>129</sup> Brown DD, Schmid J, Long RA, Hull JH. A steady-state evaluation of the effects of propantheline bromide and cholestyramine on the bioavailability of digoxin when administered as tablets or capsules. *J Clin Pharmacol*. 1985 Jul-Aug;25(5):360-4.
- <sup>130</sup> al-Balla SR, el-Sayed YM, al-Meshal MA, Gouda MW. The effects of cholestyramine and colestipol on the absorption of diclofenac in man. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 1994 Aug;32(8):441-5.
- <sup>131</sup> Clemens KE, Klaschik E. Management of constipation in palliative care patients. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2008 Mar;2(1):22-7.
- <sup>132</sup> Mowry JB, Spyker DA, Brooks DE, Zimmerman A, Schauben JL. 2015 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 33rd Annual Report. *Clin Toxicol (Phila)*. 2016 Dec;54(10):924-1109.
- <sup>133</sup> Neef C, de Voogd-van der Straaten I. An interaction between cytostatic and anticonvulsant drugs. *Clin Pharmacol Ther*. 1988 Apr;43(4):372-5.
- <sup>134</sup> 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 Jan;39(1):25-8.
- <sup>135</sup> Sharom FJ. The P-glycoprotein multidrug transporter. *Essays Biochem*. 2011 Sep 7;50(1):161-78.
- <sup>136</sup> Evans WE, McLeod HL. Pharmacogenomics--drug disposition, drug targets, and side effects. *N Engl J Med*. 2003 Feb 6;348(6):538-49.
- <sup>137</sup> von Richter O, Burk O, Fromm MF, Thon KP, Eichelbaum M, Kivistö 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 Mar;75(3):172-83.
- <sup>138</sup> Kivistö KT, Niemi M, Fromm MF. Functional interaction of intestinal CYP3A4 and P-glycoprotein. *Fundam Clin Pharmacol*. 2004 Dec;18(6):621-6.
- <sup>139</sup> Vineis P, Pirastu R. Aromatic amines and cancer. *Cancer Causes Control*. 1997 May;8(3):346-55.
- <sup>140</sup> Ghanem CI, Pérez MJ, Manautou JE, Mottino AD. Acetaminophen from liver to brain: New insights into drug pharmacological action and toxicity. *Pharmacol Res*. 2016 Jul;109:119-31.

- 
- <sup>141</sup> Rolan PE. Plasma protein binding displacement interactions--why are they still regarded as clinically important? *Br J Clin Pharmacol*. 1994 Feb; 37(2):125-128.
- <sup>142</sup> Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, McDonald H, Douketis JD, Crowther M, Wells PS. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch Intern Med*. 2005 May 23;165(10):1095-106.
- <sup>143</sup> Ficha técnica de ALDOCUMAR COMPRIMIDOS, disponible en: [https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/p/63062/63062\\_p.pdf](https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/p/63062/63062_p.pdf) (Consultada: 24/11/2017)
- <sup>144</sup> Martin DF, Sierra-Madero J, Walmsley S, Wolitz RA, Macey K, Georgiou P, *et al*. A controlled trial of valganciclovir as induction therapy for cytomegalovirus retinitis. *N Engl J Med*. 2002 Apr 11;346(15):1119-26.
- <sup>145</sup> Villar AV, del Arco C, Flórez J. Metabolismo de los fármacos. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A; editores. *Farmacología humana*. 6ª edición. Barcelona: Elsevier Masson; 2014.p.72-82.
- <sup>146</sup> Shen DD, Kunze KL, Thummel KE. Enzyme-catalyzed processes of first-pass hepatic and intestinal drug extraction. *Adv Drug Deliv Rev*. 1997 Sep 15;27(2-3):99-127.
- <sup>147</sup> Holzerová E, Prokisch H. Mitochondria: Much ado about nothing? How dangerous is reactive oxygen species production? *Int J Biochem Cell Biol*. 2015 Jun;63:16-20.
- <sup>148</sup> Nelson DR. The cytochrome p450 homepage. *Hum Genomics*. 2009 Oct;4(1):59-65.
- <sup>149</sup> Lewis DF. 57 varieties: the human cytochromes P450. *Pharmacogenomics*. 2004 Apr;5(3):305-18.
- <sup>150</sup> Teo YL, Ho HK, Chan A. Metabolism-related pharmacokinetic drug-drug interactions with tyrosine kinase inhibitors: current understanding, challenges and recommendations. *Br J Clin Pharmacol*. 2015 Feb;79(2):241-53.
- <sup>151</sup> 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.
- <sup>152</sup> Mackenzie PI, Bock KW, Burchell B, Guillemette C, Ikushiro S, Iyanagi T, *et al*. Nomenclature update for the mammalian UDP glycosyltransferase (UGT) gene superfamily. *Pharmacogenet Genomics*. 2005 Oct;15(10):677-85.
- <sup>153</sup> Bock KW, Lipp HP, Bock-Hennig BS. Induction of drug-metabolizing enzymes by xenobiotics. *Xenobiotica*. 1990 Nov;20(11):1101-11.
- <sup>154</sup> Higgins LG, Hayes. Mechanisms of induction of cytosolic and microsomal glutathione transferase (GST) genes by xenobiotics and pro-inflammatory agents. *JD Drug Metab Rev*. 2011 May;43(2):92-137.
- <sup>155</sup> McGill MR, Jaeschke H. Metabolism and disposition of acetaminophen: recent advances in relation to hepatotoxicity and diagnosis. *Pharm Res*. 2013 Sep;30(9):2174-87.
- <sup>156</sup> Bessems JG, Vermeulen NP. Paracetamol (acetaminophen)-induced toxicity: molecular and biochemical mechanisms, analogues and protective approaches. *Crit Rev Toxicol*. 2001 Jan;31(1):55-138.
- <sup>157</sup> Harmsen S, Meijerman I, Beijnen JH, Schellens JH. The role of nuclear receptors in pharmacokinetic drug-drug interactions in oncology. *Cancer Treat Rev*. 2007 Jun;33(4):369-80.

- <sup>158</sup> Chang TK, Waxman DJ. Synthetic drugs and natural products as modulators of constitutive androstane receptor (CAR) and pregnane X receptor (PXR). *Drug Metab Rev.* 2006;38(1-2):51-73.
- <sup>159</sup> Kakizaki S, Yamazaki Y, Takizawa D, Negishi M. New insights on the xenobiotic-sensing nuclear receptors in liver diseases--CAR and PXR--. *Curr Drug Metab.* 2008 Sep;9(7):614-21.
- <sup>160</sup> Guengerich FP. Cytochromes P450, drugs, and diseases. *Mol Interv.* 2003 Jun;3(4):194-204.
- <sup>161</sup> Hernandez JP, Mota LC, Baldwin WS. Activation of CAR and PXR by Dietary, Environmental and Occupational Chemicals Alters Drug Metabolism, Intermediary Metabolism, and Cell Proliferation. *Curr Pharmacogenomics Person Med.* 2009 Jun 1;7(2):81-105.
- <sup>162</sup> Küblbeck J, Reinisalo M, Mustonen R, Honkakoski P. Up-regulation of CYP expression in hepatoma cells stably transfected by chimeric nuclear receptors. *Eur J Pharm Sci.* 2010 Jul 11;40(4):263-72.
- <sup>163</sup> Kelly CM, Juurlink DN, Gomes T, Duong-Hua M, Pritchard KI, Austin PC, *et al.* Selective serotonin reuptake inhibitors and breast cancer mortality in women receiving tamoxifen: a population based cohort study. *BMJ.* 2010 Feb 8;340:c693.
- <sup>164</sup> Dusetzina SB, Alexander GC, Freedman RA, Huskamp HA, Keating NL. Trends in co-prescribing of antidepressants and tamoxifen among women with breast cancer, 2004-2010. *Breast Cancer Res Treat.* 2013 Jan;137(1):285-96.
- <sup>165</sup> Miners JO, Chau N, Rowland A, Burns K, McKinnon RA, Mackenzie PI, *et al.* Inhibition of human UDP-glucuronosyltransferase enzymes by lapatinib, pazopanib, regorafenib and sorafenib: Implications for hyperbilirubinemia. *Biochem Pharmacol.* 2017 Apr 1;129:85-95.
- <sup>166</sup> Tlemsani C, Huillard O, Arrondeau J, Boudou-Rouquette P, Cessot A, Blanchet B, *et al.* Effect of glucuronidation on transport and tissue accumulation of tyrosine kinase inhibitors: consequences for the clinical management of sorafenib and regorafenib. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2015 May;11(5):785-94.
- <sup>167</sup> Bonate PL, Reith K, Weir S. Drug interactions at the renal level. Implications for drug development. *Clin Pharmacokinet.* 1998 May;34(5):375-404.
- <sup>168</sup> Armijo LA. Farmacocinética: absorción, distribución y eliminación de los fármacos. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A; editores. *Farmacología humana*. 6ª edición. Barcelona: Elsevier Masson; 2014.p.46-701
- <sup>169</sup> Lepist EI, Ray AS. Renal Transporter-Mediated Drug-Drug Interactions: Are They Clinically Relevant? *J Clin Pharmacol.* 2016 Jul;56 Suppl 7:S73-81.
- <sup>170</sup> Uwai Y, Saito H, Inui K. Interaction between methotrexate and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in organic anion transporter. *Eur J Pharmacol.* 2000 Dec 1;409(1):31-6.
- <sup>171</sup> Pascale LR, Dubin A, Bronsky D, Hoffman WS. Inhibition of the uricosuric action of benemid by salicylate. *J Lab Clin Med.* 1955 May;45(5):771-7.
- <sup>172</sup> Stark AN, Jackson G, Carey PJ, Arfeen S, Proctor SJ. Severe renal toxicity due to intermediate-dose methotrexate. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1989;24(4):243-5.
- <sup>173</sup> Howard SC, McCormick J, Pui CH, Buddington RK, Harvey RD. Preventing and Managing Toxicities of High-Dose Methotrexate. *Oncologist.* 2016 Dec;21(12):1471-1482.
- <sup>174</sup> Proudfoot AT, Krenzelok EP, Vale JA. Position Paper on urine alkalinization. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2004;42(1):1-26.

- <sup>175</sup> Dargan PI, Wallace CI, Jones AL. An evidence based flowchart to guide the management of acute salicylate (aspirin) overdose. *Emerg Med J*. 2002 May;19(3):206-9.
- <sup>176</sup> Aziz FT, Hiron PC, Millburn P, Smith RL, Williams RT. The biliary excretion of anions of molecular weight 300-800 in the rat, guinea pig and rabbit. *Biochem J*. 1971 Nov;125(2):25P-26P.
- <sup>177</sup> Rushing DA, Raber SR, Rodvold KA, Piscitelli SC, Plank GS, Tewksbury DA. The effects of cyclosporine on the pharmacokinetics of doxorubicin in patients with small cell lung cancer. *Cancer*. 1994 Aug 1;74(3):834-41.
- <sup>178</sup> Barditch-Crovo P, Trapnell CB, Ette E, Zacur HA, Coresh J, Rocco LE, *et al*. The effects of rifampin and rifabutin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a combination oral contraceptive. *Clin Pharmacol Ther*. 1999 Apr;65(4):428-38.
- <sup>179</sup> Eddleston M, Juszcak E, Buckley NA, Senarathna L, Mohamed F, Dissanayake W, *et al*. Multiple-dose activated charcoal in acute self-poisoning: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008 Feb 16;371(9612):579-87.
- <sup>180</sup> Makino K, Kochi M, Nakamura H, Kuroda J, Honda Y, Ushio Y, *et al*. Effect of oral colestimide on the elimination of high-dose methotrexate in patients with primary central nervous system lymphoma--case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2005 Dec;45(12):650-2.
- <sup>181</sup> Gadgil SD, Damle SR, Advani SH, Vaidya AB. Effect of activated charcoal on the pharmacokinetics of high-dose methotrexate. *Cancer Treat Rep*. 1982 May;66(5):1169-71.
- <sup>182</sup> International Conference on Harmonisation of technical Requirements for Registration of Pharmaceutical for Human Use (ICH). E15: Definitions for genomic biomarkers, pharmacogenomics, pharmacogenetics, genomic data and sample coding categories. Current Step 4 version. 2007 Nov. Disponible en: [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E15/Step4/E15\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E15/Step4/E15_Guideline.pdf) (consultada 05/03/2018).
- <sup>183</sup> Sánchez MB, Armijo JA. Influencia de los factores genéticos y ambientales, la edad y el embarazo sobre la respuesta a los fármacos. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A; editores. *Farmacología humana*. 6ª edición. Barcelona: Elsevier Masson; 2014.p.121-55.
- <sup>184</sup> Gonzalez FJ, Skoda RC, Kimura S, Umeno M, Zanger UM, Nebert DW, *et al*. Characterization of the common genetic defect in humans deficient in debrisoquine metabolism. *Nature*. 1988 Feb 4;331(6155):442-6.
- <sup>185</sup> Zanger UM, Raimundo S, Eichelbaum M. Cytochrome P450 2D6: overview and update on pharmacology, genetics, biochemistry. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2004 Jan;369(1):23-37.
- <sup>186</sup> Hicks JK, Swen JJ, Thorn CF, Sangkuhl K, Kharasch ED, Ellingrod VL, *et al*. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guideline for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants. *Clin Pharmacol Ther*. 2013 May;93(5):402-8.
- <sup>187</sup> Goetz MP, Sangkuhl K, Guchelaar HJ, Schwab M, Province M, Whirl-Carrillo M, *et al*. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6 and Tamoxifen Therapy. *Clin Pharmacol Ther*. 2018 May;103(5):770-777.
- <sup>188</sup> Marsh S. Thymidylate synthase pharmacogenetics. *Invest New Drugs*. 2005 Dec;23(6):533-7.
- <sup>189</sup> Luzzatto L, Seneca E. G6PD deficiency: a classic example of pharmacogenetics with on-going clinical implications. *Br J Haematol*. 2014 Feb;164(4):469-80.

- 
- <sup>190</sup> Harris BE, Carpenter JT, Diasio RB. Severe 5-fluorouracil toxicity secondary to dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency. A potentially more common pharmacogenetic syndrome. *Cancer*. 1991 Aug 1;68(3):499-501.
- <sup>191</sup> Batchelor JR, Welsh KI, Tinoco RM, Dollery CT, Hughes GR, Bernstein R, Ryan P, Naish PF, Aber GM, Bing RF, Russell GI. Hydralazine-induced systemic lupus erythematosus: influence of HLA-DR and sex on susceptibility. *Lancet*. 1980 May 24;1(8178):1107-9.
- <sup>192</sup> US Food and Drug Administration. Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling. Disponible en: <https://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ucm572698.htm> (Última revisión: marzo/2017. Consultada: 12/12/2017)
- <sup>193</sup> Patel JN. Cancer pharmacogenomics, challenges in implementation, and patient-focused perspectives. *Pharmacogenomics Pers Med*. 2016 Jul 12;9:65-77.
- <sup>194</sup> Riechelmann R, Girardi D. Drug interactions in cancer patients: A hidden risk? *J Res Pharm Pract*. 2016 Apr-Jun;5(2):77-8.
- <sup>195</sup> Riechelmann RP, Krzyzanowska MK, O'Carroll A, Zimmermann C. Symptom and medication profiles among cancer patients attending a palliative care clinic. *Support Care Cancer*. 2007 Dec;15(12):1407-12.
- <sup>196</sup> 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 Mar;27(3):327-35.
- <sup>197</sup> Riechelmann RP, Moreira F, Smaletz O, Saad ED. Potential for drug interactions in hospitalized cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2005 Sep;56(3):286-90.
- <sup>198</sup> 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*. 2007 Apr 18;99(8):592-600.
- <sup>199</sup> Riechelmann RP, Zimmermann C, Chin SN, Wang L, O'Carroll A, Zarinehbab S, Krzyzanowska MK. Potential drug interactions in cancer patients receiving palliative care exclusively. *J Pain Symptom Manage*. 2008 May;35(5):535-43.
- <sup>200</sup> 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 Oct;32(5):575-80.
- <sup>201</sup> Kannan G, Anitha R, Rani VN, Thennarasu P, Alesh J, Vasanth J, Martin JR, Uma MR. A study of drug-drug interactions in cancer patients of a south Indian tertiary care teaching hospital. *J Postgrad Med*. 2011 Jul-Sep;57(3):206-10.
- <sup>202</sup> 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 Sep;42(3):342-53.
- <sup>203</sup> van Leeuwen RW, Swart EL, Boven E, Boom FA, Schuitemaker MG, Hugtenburg JG. Potential drug interactions in cancer therapy: a prevalence study using an advanced screening method. *Ann Oncol*. 2011 Oct;22(10):2334-41.
- <sup>204</sup> Chan A, Yap KY, Koh D, Low XH, Cheung YT; Onco-Informatics (onco-informatics.com) Group. Electronic database to detect drug-drugs interactions between antidepressants and oral anticancer drugs from a cancer center in Singapore: implications to clinicians. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2011 Sep;20(9):939-47.

- 
- <sup>205</sup> Ko Y, Tan SL, Chan A, Wong YP, Yong WP, Ng RC, Lim SW, Salim A. Prevalence of the coprescription of clinically important interacting drug combinations involving oral anticancer agents in Singapore: a retrospective database study. *Clin Ther*. 2012 Aug;34(8):1696-704.
- <sup>206</sup> van Leeuwen RW, Brundel DH, Neef C, van Gelder T, Mathijssen RH, Burger DM, Jansman FG. Prevalence of potential drug-drug interactions in cancer patients treated with oral anticancer drugs. *Br J Cancer*. 2013 Mar 19;108(5):1071-8.
- <sup>207</sup> 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 Jun;71(6):1619-27.
- <sup>208</sup> Kotlinska-Lemieszek A, Paulsen O, Kaasa S, Klepstad P. Polypharmacy in patients with advanced cancer and pain: a European cross-sectional study of 2282 patients. *J Pain Symptom Manage*. 2014 Dec;48(6):1145-59.
- <sup>209</sup> Lopez-Martin C, Garrido Siles M, Alcaide-Garcia J, Faus Felipe V. Role of clinical pharmacists to prevent drug interactions in cancer outpatients: a single-centre experience. *Int J Clin Pharm*. 2014 Dec;36(6):1251-9.
- <sup>210</sup> van Leeuwen RW, Jansman FG, van den Bemt PM, de Man F, Piran F, Vincenten I, Jager A, Rijnveld AW, Brugma JD, Mathijssen RH, van Gelder T. Drug-drug interactions in patients treated for cancer: a prospective study on clinical interventions. *Ann Oncol*. 2015;26:992-7.
- <sup>211</sup> Stoll P, Kopittke L. Potential drug-drug interactions in hospitalized patients undergoing systemic chemotherapy: a prospective cohort study. *Int J Clin Pharm*. 2015 Jun;37(3):475-84.
- <sup>212</sup> Ussai S, Petelin R, Giordano A, Malinconico M, Cirillo D, Pentimalli F. A pilot study on the impact of known drug-drug interactions in cancer patients. *J Exp Clin Cancer Res*. 2015 Aug 25;34:89.
- <sup>213</sup> Fernández de Palencia Espinosa MÁ, Díaz Carrasco MS, Alonso Romero JL, de la Rubia Nieto A, Espuny Miró A. Potential drug-drug interactions in oncological adult inpatients at a Spanish hospital: epidemiology and risk factors. *Int J Clin Pharm*. 2015 Dec;37(6):1021-7.
- <sup>214</sup> Fernández de Palencia Espinosa MÁ, Díaz Carrasco MS, Sánchez Salinas A, de la Rubia Nieto A, Miró AE. Potential drug-drug interactions in hospitalised haematological patients. *J Oncol Pharm Pract*. 2017 Sep;23(6):443-453.
- <sup>215</sup> Díaz-Carrasco MS, Almanchel-Rivadeneira M, Tomás-Luiz A, Pelegrín-Montesinos S, Ramírez-Roig C, Fernández-Ávila JJ. Observational study of drug-drug interactions in oncological inpatients. *Farm Hosp*. 2018 Jan 1;42(1):10-15.
- <sup>216</sup> 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 Dec;36(6):1160-9.
- <sup>217</sup> Balk TE, van der Sijs IH, van Gelder T, Janssen JJB, van der Sluis IM, van Leeuwen RWF, *et al*. Drug-drug interactions in pediatric oncology patients. *Pediatr Blood Cancer*. 2017 Jul;64(7).
- <sup>218</sup> Horn JR, Hansten PD, Chan LN. Proposal for a new tool to evaluate drug interaction cases. *Ann Pharmacother*. 2007 Apr;41(4):674-80.
- <sup>219</sup> Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, *et al*. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981 Aug;30(2):239-45.

- <sup>220</sup> Amariles P, Giraldo NA, Faus MJ. Interacciones medicamentosas: aproximación para establecer y evaluar su relevancia clínica. *Med Clin* 2007;129(1):27-35.
- <sup>221</sup> FASS (Pharmaceutical Specialities in Sweden). Stockholm: INFO Lakemedelsinformation AB (Drug information), 1997. Consultado el 20/12/2017. Disponible en: <http://www.fass.se> (Sueco).
- <sup>222</sup> Van Roon E, Flikweert S, le Comte M, Langendijk P, Kwee-Zuiderwijk WJM, Smits P, *et al.* Clinical relevance of drug-drug interactions: a structured assessment procedure. *Drug Saf* 2005;28(12):1131-9.
- <sup>223</sup> Barrons R. Evaluation of personal digital assistant software for drug interactions. *Am J Health Syst Pharm*. 2004 Feb 15;61(4):380-5.
- <sup>224</sup> Rodríguez-Terol A, Caraballo MO, Palma D, Santos-Ramos B, Molina T, Desongles T, *et al.* Quality of interaction database management systems. *Farm Hosp* 2009;33(3):134-46.
- <sup>225</sup> Jiménez-Ruiz CA, Riesco Miranda JA, Altet Gómez N, Lorza Blasco JJ, Signes-Costa Miñana J, Solano Reina S, *et al.* Treatment of Smoking in Smokers With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Arch Bronconeumol* 2013;49(8):354-63.
- <sup>226</sup> Estimating levels and patterns of alcohol consumption from national surveys. En: International guide for monitoring alcohol consumption and related harm. World Health Organization. Geneva 2000;WHO/MSD/MSB/00.4;p37-62. Disponible en: [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/66529/WHO\\_MS\\_D\\_MSB\\_00.4.pdf;jsessionid=5A5174D318F6A12CAC5CE75EF58FCE33?sequence=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/66529/WHO_MS_D_MSB_00.4.pdf;jsessionid=5A5174D318F6A12CAC5CE75EF58FCE33?sequence=1)
- <sup>227</sup> Hryniuk WM, Goodyear M. The calculation or received dose intensity. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1935-37.
- <sup>228</sup> Lexicomp® / Lexi-Interact® [Online]. Acceso: marzo a junio de 2017. Disponible en: <http://www.uptodate.com/crsql/interact/frameset.jsp>.
- <sup>229</sup> van Steenhoven JEC, Kuijter A, van Diest PJ, van Gorp JM, Straver M, Elias SG, *et al.* Conventional Pathology Versus Gene Signatures for Assessing Luminal A and B Type Breast Cancers: Results of a Prospective Cohort Study. *Genes (Basel)*. 2018 May 17;9(5).
- <sup>230</sup> Shao N, Wang S, Yao C, Xu X, Zhang Y, Zhang Y, *et al.* Sequential versus concurrent anthracyclines and taxanes as adjuvant chemotherapy of early breast cancer: a meta-analysis of phase III randomized control trials. *Breast*. 2012 Jun;21(3):389-93.
- <sup>231</sup> Riechelmann RP, Del Giglio A. Drug interactions in oncology: how common are they? *Ann Oncol*. 2009 Dec;20(12):1907-12.
- <sup>232</sup> Shayne M, Crawford J, Dale DC, Culakova E, Lyman GH, *et al.* Predictors of reduced dose intensity in patients with early-stage breast cancer receiving adjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat*. 2006 Dec;100(3):255-62.
- <sup>233</sup> Culakova E, Poniewierski MS, Wolff DA, Dale DC, Crawford J, Lyman GH. The impact of chemotherapy dose intensity and supportive care on the risk of febrile neutropenia in patients with early stage breast cancer: a prospective cohort study. *Springerplus*. 2015 Aug 6;4:396.
- <sup>234</sup> Monfort SM, Pan X, Patrick R, Ramaswamy B, Wesolowski R, Naughton MJ. Gait, balance, and patient-reported outcomes during taxane-based chemotherapy in early-stage breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2017 Jul;164(1):69-77.
- <sup>235</sup> Schraa SJ, Frerichs KA, Agterof MJ, Hunting JCB, Los M, de Jong PC. Relative dose intensity as a proxy measure of quality and prognosis in adjuvant chemotherapy for breast cancer in daily clinical practice. *Eur J Cancer*. 2017 Jul;79:152-157.

- <sup>236</sup> Weycker D, Edelsberg J, Kartashov A, Barron R, Lyman G. Risk and healthcare costs of chemotherapy-induced neutropenic complications in women with metastatic breast cancer. *Chemotherapy*. 2012;58(1):8-18.
- <sup>237</sup> Truong J, Lee EK, Trudeau ME, Chan KK. Interpreting febrile neutropenia rates from randomized, controlled trials for consideration of primary prophylaxis in the real world: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol*. 2016 Apr;27(4):608-18.
- <sup>238</sup> Chevallier B, Roche H, Olivier JP, Chollet P, Hurteloup P. Inflammatory breast cancer. Pilot study of intensive induction chemotherapy (FEC-HD) results in a high histologic response rate. *Am J Clin Oncol*. 1993 Jun;16(3):223-8.
- <sup>239</sup> Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, Rajan R, Kuerer H, Valero V, *et al*. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2007 Oct 1;25(28):4414-22.
- <sup>240</sup> Lyman GH, Dale DC, Crawford J. Incidence and predictors of low dose-intensity in adjuvant breast cancer chemotherapy: a nationwide study of community practices. *J Clin Oncol*. 2003 Dec 15;21(24):4524-31.
- <sup>241</sup> Quiñones Ribas C, Pontón Sivillá JL, Margelí Vila M, Cirauqui Cirauqui B, Modamio Charles P, Mariño Hernández EL, *et al*. Dose intensity received in breast cancer treatment with chemotherapy. *Farm Hosp*. 2007 Sep-Oct;31(5):270-5.
- <sup>242</sup> Janchawee B, Wongpoowarak W, Owatranporn T, Chongsuvivatwong V. Pharmacoepidemiologic study of potential drug interactions in outpatients of a university hospital in Thailand. *J Clin Pharm Ther*. 2005 Feb;30(1):13-20.
- <sup>243</sup> Ibáñez A, Alcalá M, García J, Puche E. [Drug-drug interactions in patients from an internal medicine service]. [Article in Spanish] *Farm Hosp*. 2008 Sep-Oct;32(5):293-7.
- <sup>244</sup> Reimche L, Forster AJ, van Walraven C. Incidence and contributors to potential drug-drug interactions in hospitalized patients. *J Clin Pharmacol*. 2011 Jul;51(7):1043-50.
- <sup>245</sup> Ficha técnica Nolotil 575 mg capsulas duras. (Consultada 02/05/2018) disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/47633/FT\\_47633.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/47633/FT_47633.html)
- <sup>246</sup> Blaser LS, Tramonti A, Egger P, Haschke M, Krähenbühl S, Rätz Bravo AE. Hematological safety of metamizole: retrospective analysis of WHO and Swiss spontaneous safety reports. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015 Feb;71(2):209-17.
- <sup>247</sup> Nota informativa: Metamizol y riesgo de agranulocitosis. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Octubre 2018. Referencia: MUH (FV), 15 /2018. (Consultada: 23/12/2018) Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2018/docs/NI\\_MUH\\_FV-15-2018-metamizol-agranulocitosis.pdf](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2018/docs/NI_MUH_FV-15-2018-metamizol-agranulocitosis.pdf)
- <sup>248</sup> Ibáñez L, Vidal X, Ballarín E, Laporte JR. Population-based drug-induced agranulocytosis. *Arch Intern Med*. 2005 Apr 25;165(8):869-74.
- <sup>249</sup> Desai SP, Solomon DH, Abramson SB, Buckley L, Crofford LJ, Cush JC, *et al*. Recommendations for use of selective and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs: an American College of Rheumatology white paper. *Arthritis Rheum*. 2008 Aug 15;59(8):1058-73.
- <sup>250</sup> George E, Hornuss C, Apfel CC. Neurokinin-1 and novel serotonin antagonists for postoperative and postdischarge nausea and vomiting. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2010 Dec;23(6):714-21.

- <sup>251</sup> Nota informativa: Ondansetrón: prolongación del intervalo QT del Electrocardiograma y nuevas recomendaciones De uso. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Agosto 2012. Referencia: MUH (FV), 14 /2012. (Consultada: 10/01/2019) Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/docs/NI-MUH\\_FV\\_14-2012.pdf](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/docs/NI-MUH_FV_14-2012.pdf)
- <sup>252</sup> Antiemesis. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 3.2018. June 2018. Disponible en: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/antiemesis.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf)
- <sup>253</sup> Roila F, Molassiotis A, Herrstedt J, Aapro M, Gralla RJ, Bruera E, *et al.* 2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients. *Ann Oncol.* 2016 Sep;27(suppl 5):v119-v133.
- <sup>254</sup> Ojero-Senard A, Benevent J, Bondon-Guitton E, Durrieu G, Chebane L, Araujo M, *et al.* A comparative study of QT prolongation with serotonin reuptake inhibitors. *Psychopharmacology (Berl).* 2017 Oct;234(20):3075-3081.
- <sup>255</sup> "Citalopram, escitalopram et allongements de l'intervalle QT" *Rev Prescrire* 2016;36(391):348-351.
- <sup>256</sup> World Health Organization . Cancer Pain Relief With A Guide To Opioid Availability. 2nd ed. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1996.
- <sup>257</sup> Floyd JD, Nguyen DT, Lobins RL, Bashir Q, Doll DC, *et al.* Cardiotoxicity of cancer therapy. *J Clin Oncol.* 2005 Oct 20;23(30):7685-96.
- <sup>258</sup> Braverman AC, Antin JH, Plappert MT, Cook EF, Lee RT. Cyclophosphamide cardiotoxicity in bone marrow transplantation: a prospective evaluation of new dosing regimens. *J Clin Oncol.* 1991 Jul;9(7):1215-23.
- <sup>259</sup> Jannazzo A, Hoffman J, Lutz M. Monitoring of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Ann Pharmacother.* 2008 Jan;42(1):99-104.
- <sup>260</sup> Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, *et al.* 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016 Sep 21;37(36):2768-2801.
- <sup>261</sup> Arbuck SG, Strauss H, Rowinsky E, Christian M, Suffness M, *et al.* A reassessment of cardiac toxicity associated with Taxol. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 1993;(15):117-30.
- <sup>262</sup> Gehl J, Boesgaard M, Paaske T, Vittrup Jensen B, Dombrowsky P. Combined doxorubicin and paclitaxel in advanced breast cancer: effective and cardiotoxic. *Ann Oncol.* 1996 Sep;7(7):687-93.
- <sup>263</sup> Giordano SH, Booser DJ, Murray JL, Ibrahim NK, Rahman ZU, *et al.* A detailed evaluation of cardiac toxicity: a phase II study of doxorubicin and one- or three-hour-infusion paclitaxel in patients with metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2002 Nov;8(11):3360-8.
- <sup>264</sup> Malhotra V, Dorr VJ, Lyss AP, Anderson CM, Westgate S, *et al.* Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy with doxorubicin and docetaxel in locally advanced breast cancer. *Clin Breast Cancer.* 2004 Dec;5(5):377-84.
- <sup>265</sup> Moreira A, Lobato R, Morais J, Silva S, Ribeiro J, *et al.* Influence of the interval between the administration of doxorubicin and paclitaxel on the pharmacokinetics of these drugs in patients with locally advanced breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2001 Oct;48(4):333-7.

- <sup>266</sup> Bozovic-Spasojevic I, Azim HA Jr, Paesmans M, Suter T, Piccart MJ, de Azambuja E. Neoadjuvant anthracycline and trastuzumab for breast cancer: is concurrent treatment safe? *Lancet Oncol.* 2011 Mar;12(3):209-11.
- <sup>267</sup> Gavilá J, Oliveira M, Pascual T, Perez-Garcia J, González X, Canes J, *et al.* Safety, activity, and molecular heterogeneity following neoadjuvant non-pegylated liposomal doxorubicin, paclitaxel, trastuzumab, and pertuzumab in HER2-positive breast cancer (Opti-HER HEART): an open-label, single-group, multicenter, phase 2 trial. *BMC Med.* 2019 Jan 9;17(1):8.
- <sup>268</sup> Herceptin [package insert]. South San Francisco, CA: Genentech, Inc; May 2008. (Consultada el 02/05/2018) Disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2008/103792s5175lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/103792s5175lbl.pdf)
- <sup>269</sup> Furtlehner A, Schueller J, Jarisch I, Ostermann E, Czejka M. Disposition of paclitaxel (Taxol) and its metabolites in patients with advanced breast cancer (ABC) when combined with trastuzumab (Hercpetin). *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2005 Jul-Sep;30(3):145-50.
- <sup>270</sup> Bruno R, Washington CB, Lu JF, Lieberman G, Banken L, *et al.* Population pharmacokinetics of trastuzumab in patients with HER2+ metastatic breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2005 Oct;56(4):361-9.
- <sup>271</sup> Leyland-Jones B, Gelmon K, Ayoub JP, Arnold A, Verma S, *et al.* Pharmacokinetics, safety, and efficacy of trastuzumab administered every three weeks in combination with paclitaxel. *J Clin Oncol.* 2003 Nov 1;21(21):3965-71.
- <sup>272</sup> Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, Bohlke K, Barbour SY, Clark-Snow RA, *et al.* Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2017 Oct 1;35(28):3240-3261.
- <sup>273</sup> Ficha técnica Paclitaxel Hospira 6 mg/ml concentrado para solución para perfusión EFG. (Consultada el 06/06/2018) disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/66311/FT\\_66311.html](https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/66311/FT_66311.html)
- <sup>274</sup> Berger MJ, Vargo C, Vincent M, Shaver K, Phillips G, Layman R, *et al.* Stopping paclitaxel premedication after two doses in patients not experiencing a previous infusion hypersensitivity reaction. *Support Care Cancer.* 2015 Jul;23(7):2019-24.
- <sup>275</sup> Braverman AS, Rao S, Salvatti ME, Adamson B, McManus M, Pierre S. Tapering and discontinuation of glucocorticoid prophylaxis during prolonged weekly to biweekly paclitaxel administration. *Chemotherapy.* 2005 May;51(2-3):116-9.
- <sup>276</sup> Candelario N, Lu ML. Fosaprepitant dimeglumine for the management of chemotherapy-induced nausea and vomiting: patient selection and perspectives. *Cancer Manag Res.* 2016 Jun 22;8:77-82.
- <sup>277</sup> McCrea JB, Majumdar AK, Goldberg MR, Iwamoto M, Gargano C. Effects of the neurokinin1 receptor antagonist aprepitant on the pharmacokinetics of dexamethasone and methylprednisolone. *Clin Pharmacol Ther.* 2003 Jul;74(1):17-24.
- <sup>278</sup> Apro MS, Walko CM. Aprepitant: drug-drug interactions in perspective. *Ann Oncol.* 2010 Dec;21(12):2316-23.
- <sup>279</sup> Emend (aprepitant) [package insert]. Whitehouse Station, NJ: Merck & Co Inc; August 2015. (Consultada el 19/01/2019) Disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2015/207865lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/207865lbl.pdf)
- <sup>280</sup> García-Sabina A, Gulín-Dávila J, Sempere-Serrano P, González-Juanatey C, Martínez-Pacheco R. Specific considerations on the prescription and therapeutic interchange of statins. [Article in Spanish] *Farm Hosp.* 2012 Mar-Apr;36(2):97-108.

- <sup>281</sup> von Moltke LL, Greenblatt DJ, Giancarlo GM, Granda BW, Harmatz JS, Shader RI. Escitalopram (S-citalopram) and its metabolites in vitro: cytochromes mediating biotransformation, inhibitory effects, and comparison to R-citalopram. *Drug Metab Dispos*. 2001 Aug;29(8):1102-9.
- <sup>282</sup> Obach RS, Cox LM, Tremaine LM. Sertraline is metabolized by multiple cytochrome P450 enzymes, monoamine oxidases, and glucuronyl transferases in human: an in vitro study. *Drug Metab Dispos*. 2005 Feb;33(2):262-70.
- <sup>283</sup> Scordo MG, Spina E, Dahl ML, Gatti G, Perucca E. Influence of CYP2C9, 2C19 and 2D6 genetic polymorphisms on the steady-state plasma concentrations of the enantiomers of fluoxetine and norfluoxetine. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2005 Nov;97(5):296-301.
- <sup>284</sup> Bourin M, Chue P, Guillon Y. Paroxetine: a review. *CNS Drug Rev*. 2001 Spring;7(1):25-47.
- <sup>285</sup> Oganessian A, Shilling AD, Young-Sciame R, Tran J, Watanyar A, Azam F, *et al*. Desvenlafaxine and venlafaxine exert minimal in vitro inhibition of human cytochrome P450 and P-glycoprotein activities. *Psychopharmacol Bull*. 2009;42(2):47-63.
- <sup>286</sup> Jiang F, Kim HD, Na HS, Lee SY, Seo DW, Choi JY, *et al*. The influences of CYP2D6 genotypes and drug interactions on the pharmacokinetics of venlafaxine: exploring predictive biomarkers for treatment outcomes. *Psychopharmacology (Berl)*. 2015 Jun;232(11):1899-909.
- <sup>287</sup> Lobo ED, Bergstrom RF, Reddy S, Quinlan T, Chappell J, Hong Q, *et al*. In vitro and in vivo evaluations of cytochrome P450 1A2 interactions with duloxetine. *Clin Pharmacokinet*. 2008;47(3):191-202.
- <sup>288</sup> Rapoport BL, Aapro M, Chasen MR, Jordan K, Navari RM, Schnadig I, *et al*. Recent developments in the clinical pharmacology of rolapitant: subanalyses in specific populations. *Drug Des Devel Ther*. 2017 Sep 5;11:2621-2629.
- <sup>289</sup> Barbour S, Smit T, Wang X, Powers D, Arora S, Kansra V, *et al*. Integrated safety analysis of rolapitant with coadministered drugs from phase II/III trials: an assessment of CYP2D6 or BCRP inhibition by rolapitant. *Ann Oncol*. 2017 Jun; 28(6):1268–73.
- <sup>290</sup> Twohig KJ, Matthay RA. Pulmonary effects of cytotoxic agents other than bleomycin. *Clin Chest Med*. 1990 Mar;11(1):31-54.
- <sup>291</sup> Gupta S, Mahipal A. Fatal pulmonary toxicity after a single dose of cyclophosphamide. *Pharmacotherapy*. 2007 Apr;27(4):616-8.
- <sup>292</sup> Yokose N, Ogata K, Tamura H, An E, Nakamura K, *et al*. Pulmonary toxicity after granulocyte colony-stimulating factor-combined chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Cancer*. 1998 Jun;77(12):2286-90.
- <sup>293</sup> Couderc LJ, Stelianides S, Frachon I, Stern M, Epardeau B, *et al*. Pulmonary toxicity of chemotherapy and G/GM-CSF: a report of five cases. *Respir Med*. 1999 Jan;93(1):65-8.
- <sup>294</sup> Drew BJ, Ackerman MJ, Funk M, Gibler WB, Kligfield P, Menon V, *et al*. Prevention of torsade de pointes in hospital settings: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation. *Circulation*. 2010 Mar 2;121(8):1047-60.
- <sup>295</sup> Ekholm E, Rantanen V, Antila K, Salminen E. Paclitaxel changes sympathetic control of blood pressure. *Eur J Cancer*. 1997 Aug;33(9):1419-24.

- 
- <sup>296</sup> Ekholm E, Rantanen V, Syvänen K, Jalonen J, Antila K, *et al.* Docetaxel does not impair cardiac autonomic function in breast cancer patients previously treated with anthracyclines. *Anticancer Drugs*. 2002 Apr;13(4):425-9.
- <sup>297</sup> Toto RD, Mitchell HC, Lee HC, Milam C, Pettinger WA. Reversible renal insufficiency due to angiotensin converting enzyme inhibitors in hypertensive nephrosclerosis. *Ann Intern Med*. 1991 Oct 1;115(7):513-9.
- <sup>298</sup> van Zwieten PA. Antihypertensive drugs interacting with alpha- and beta-adrenoceptors. A review of basic pharmacology. *Drugs*. 1988;35 Suppl 6:6-19.
- <sup>299</sup> Ajayi AA, Raji MA. Acute cardiovascular effects of the concurrent administration of enalapril, prazosin or amlodipine in healthy Nigerians. *Int J Cardiol*. 1994 Mar 15;44(1):79-84.
- <sup>300</sup> Jiang J, Tian L, Huang Y, Xie S, Xu L, Liu H, *et al.* Pharmacokinetic profiles of hydrochlorothiazide alone and in combination with benazepril or valsartan in healthy Chinese volunteers: evaluation of the potential interaction. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2011 Dec;49(12):756-64.
- <sup>301</sup> Starr NJ, Sethna DH, Estafanous FG. Bradycardia and asystole following the rapid administration of sufentanil with vecuronium. *Anesthesiology*. 1986 Apr;64(4):521-3.
- <sup>302</sup> Benetos A, Labat C, Rossignol P, Fay R, Rolland Y, Valbusa F, *et al.* Treatment With Multiple Blood Pressure Medications, Achieved Blood Pressure, and Mortality in Older Nursing Home Residents: The PARTAGE Study. *JAMA Intern Med*. 2015 Jun;175(6):989-95.
- <sup>303</sup> Goard CA, Mather RG, Vinepal B, Clendening JW, Martirosyan A, *et al.* Differential interactions between statins and P-glycoprotein: implications for exploiting statins as anticancer agents. *Int J Cancer*. 2010 Dec 15;127(12):2936-48.
- <sup>304</sup> Holtzman CW, Wiggins BS, Spinler SA. Role of P-glycoprotein in statin drug interactions. *Pharmacotherapy*. 2006 Nov;26(11):1601-7.
- <sup>305</sup> Orr LE. Potentiation of myelosuppression from cancer chemotherapy and thiazide diuretics. *Drug Intell Clin Pharm*. 1981 Dec;15(12):967-70.
- <sup>306</sup> Worthley LI. Clinical toxicology: part I. Diagnosis and management of common drug overdosage. *Crit Care Resusc*. 2002 Sep;4(3):192-215.
- <sup>307</sup> Carrière I, Norton J, Farré A, Wyart M, Tzourio C, Noize P, *et al.* Antidepressant use and cognitive decline in community-dwelling elderly people - The Three-City Cohort. *BMC Med*. 2017 Apr 19;15(1):81.
- <sup>308</sup> Sproule BA, Naranjo CA, Brenner KE, Hassan PC. Selective serotonin reuptake inhibitors and CNS drug interactions. A critical review of the evidence. *Clin Pharmacokinet*. 1997 Dec;33(6):454-71.
- <sup>309</sup> Altman CS, Jahangiri MF. Serotonin syndrome in the perioperative period. *Anesth Analg*. 2010 Feb 1;110(2):526-8.
- <sup>310</sup> Stanford SC, Stanford BJ, Gillman PK. Risk of severe serotonin toxicity following co-administration of methylene blue and serotonin reuptake inhibitors: an update on a case report of post-operative delirium. *J Psychopharmacol*. 2010 Oct;24(10):1433-8.
- <sup>311</sup> Gollapudy S, Kumar V, Dhamee MS. A case of serotonin syndrome precipitated by fentanyl and ondansetron in a patient receiving paroxetine, duloxetine, and bupropion. *J Clin Anesth*. 2012 May;24(3):251-2.

- <sup>312</sup> Ficha técnica ZOFTRAN 8 mg SOLUCION INYECTABLE. (Consultada 02/05/2018) disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/59072/FT\\_59072.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/59072/FT_59072.html)
- <sup>313</sup> Ficha técnica ALOXI 250 microgramos SOLUCION INYECTABLE.. (Consultada 02/05/2018) disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/04306001/FT\\_04306001.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/04306001/FT_04306001.pdf)
- <sup>314</sup> Mir O, Durand JP, Boudou-Rouquette P, Giroux J, Coriat R, Cessot A, *et al.* Interaction between serotonin reuptake inhibitors, 5-HT<sub>3</sub> antagonists, and NK1 antagonists in cancer patients receiving highly emetogenic chemotherapy: a case-control study. *Support Care Cancer*. 2012 Sep;20(9):2235-9.
- <sup>315</sup> Ficha técnica Primperan 10 mg/2 ml solución inyectable. (Consultada 02/05/2018) disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/40256/FT\\_40256.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/40256/FT_40256.html)
- <sup>316</sup> Stevens DL. Association between selective serotonin-reuptake inhibitors, second-generation antipsychotics, and neuroleptic malignant syndrome. *Ann Pharmacother*. 2008 Sep;42(9):1290-7.
- <sup>317</sup> Rao AS, Camilleri M. Review article: metoclopramide and tardive dyskinesia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010 Jan;31(1):11-9.
- <sup>318</sup> Fisher AA, Davis MW. Serotonin syndrome caused by selective serotonin reuptake-inhibitors-metoclopramide interaction. *Ann Pharmacother*. 2002 Jan;36(1):67-71.
- <sup>319</sup> Kontaxakis VP, Havaki-Kontaxaki BJ, Christodoulou NG, Paplos KG, Christodoulou GN. Olanzapine-associated neuroleptic malignant syndrome: Is there an overlap with the serotonin syndrome? *Ann Gen Hosp Psychiatry*. 2003 Oct 29;2(1):10.
- <sup>320</sup> Sansone RA, Sansone LA. Tramadol: seizures, serotonin syndrome, and coadministered antidepressants. *Psychiatry (Edgmont)*. 2009 Apr;6(4):17-21.
- <sup>321</sup> Elazzazy S, Eziada SS, Zaidan M. Rhabdomyolysis secondary to drug interaction between atorvastatin, omeprazole, and dexamethasone. *Int Med Case Rep J*. 2012 Sep 4;5:59-61.
- <sup>322</sup> Martin PD, Schneck DW, Dane AL, Warwick MJ. The effect of a combination antacid preparation containing aluminium hydroxide and magnesium hydroxide on rosuvastatin pharmacokinetics. *Curr Med Res Opin*. 2008 Apr;24(4):1231-5.
- <sup>323</sup> Son H, Lee D, Lim LA, Jang SB, Roh H, Park K. Development of a pharmacokinetic interaction model for co-administration of simvastatin and amlodipine. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2014;29(2):120-8.
- <sup>324</sup> Kahri J, Valkonen M, Bäcklund T, Vuoristo M, Kivistö KT. Rhabdomyolysis in a patient receiving atorvastatin and fluconazole. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005 Feb;60(12):905-7.
- <sup>325</sup> Correa D, Landau M. Ranolazine-induced myopathy in a patient on chronic statin therapy. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2013 Mar;14(3):114-6.
- <sup>326</sup> Hylton AC, Ezekiel TO. Rhabdomyolysis in a patient receiving ranolazine and simvastatin. *Am J Health Syst Pharm*. 2010 Nov 1;67(21):1829-31.
- <sup>327</sup> Goldfine AB, Fonseca V, Jablonski KA, Pyle L, Staten MA, Shoelson SE. The effects of salsalate on glycemic control in patients with type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2010 Mar 16;152(6):346-57.
- <sup>328</sup> Khoza S, Barner JC. Glucose dysregulation associated with antidepressant agents: an analysis of 17 published case reports. *Int J Clin Pharm*. 2011 Jun;33(3):484-92.

- <sup>329</sup> Derijks HJ, Heerdink ER, De Koning FH, Janknegt R, Klungel OH, Egberts AC. The association between antidepressant use and hypoglycaemia in diabetic patients: a nested case-control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2008 Apr;17(4):336-44.
- <sup>330</sup> Tzvetkov MV, Vormfelde SV, Balen D, Meineke I, Schmidt T, Sehr D, *et al.* The effects of genetic polymorphisms in the organic cation transporters OCT1, OCT2, and OCT3 on the renal clearance of metformin. *Clin Pharmacol Ther.* 2009 Sep;86(3):299-306.
- <sup>331</sup> Dreischulte T, Morales DR, Bell S, Guthrie B. Combined use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with diuretics and/or renin-angiotensin system inhibitors in the community increases the risk of acute kidney injury. *Kidney Int.* 2015 Aug;88(2):396-403.
- <sup>332</sup> Fogari R, Zoppi A, Carretta R, Veglio F, Salvetti A. Effect of indomethacin on the antihypertensive efficacy of valsartan and lisinopril: a multicentre study. *J Hypertens.* 2002 May;20(5):1007-14.

## **9. ANEXOS**



**Anexo I: Fármacos del grupo 3 (resto de fármacos) prescritos en el estudio**

Fármacos del grupo 3	Número pacientes (N = 273)	Porcentaje (%)	Grupo terapéutico (clasificación ATC)
AAS vo	25	9,16	B01AC
AAS vo (analgésico)	1	0,37	N02BA
ACECLOFENACO vo	2	0,73	M01AB
ACENOCUMAROL vo	1	0,37	B01AA
ALENDRÓNICO, ÁCIDO vo	2	0,73	M05BA
RISEDRÓNICO, ÁCIDO vo	2	0,73	M05BA
IBANDRÓNICO, ÁCIDO vo	2	0,73	M05BA
ÁCIDO TRANEXÁMICO vo	1	0,37	B02AA
ÁCIDO ZOLEDRÓNICO iv	1	0,37	M05BA
AGOMELATINA vo	2	0,73	N06AX
ALMAGATO vo	1	0,37	A02AD
ALPRAZOLAM vo	10	3,66	N05BA
AMITRIPTILINA vo	4	1,47	N06AA
AMLODIPINO vo	11	4,03	C08CA
AMOXICILINA / CLAVULÁNICO vo	4	1,47	J01CR
ATENOLOL vo	4	1,47	C07AB
ATORVASTATINA vo	25	9,16	C10AA
BEMIPARINA sc	2	0,73	B01AB
BETAHISTINA vo	6	2,20	N07CA
BILASTINA vo	1	0,37	R06AX
BISOPROLOL vo	14	5,13	C07AB
BRINZOLAMIDA Vof	1	0,37	S01EC
BROMAZEPAM vo	16	5,86	N05BA
BUDESONIDA inh	2	0,73	R03BA
CAFEÍNA vo	2	0,73	N06BC
CALCIO, CARBONATO vo	9	3,30	A12AA
CALCIO, DOBESILATO vo	1	0,37	C05BX
CALCIO, PIDOLATO vo	2	0,73	A12AA
CALCITRIOL vo	1	0,37	A11CC
CANDESARTÁN vo	2	0,73	C09CA
CAPTOPRIL vo	2	0,73	C09AA
CARVEDILOL vo	4	1,47	C07AG
CELECOXIB vo	2	0,73	M01AH
CICLOBENZAPRINA vo	2	0,73	M03BX
CINITAPRIDA vo	3	1,10	A03FA
CITICOLINA vo	1	0,37	N06BX
CLEBOPRIDA vo	1	0,37	A03FA
CLOMIPRAMINA vo	2	0,73	N06AA
CLONAZEPAM vo	1	0,37	N03AE
CLOPERASTINA vo	1	0,37	R05DB
CLORAZEPATO vo	1	0,37	N05BA
CLORTALIDONA vo	2	0,73	C03BA
CLOTIAZEPAM vo	1	0,37	N05BA

Fármacos del grupo 3	Número pacientes (N = 273)	Porcentaje (%)	Grupo terapéutico (clasificación ATC)
CODEÍNA vo	1	0,37	R05DA
COLCHICINA vo	1	0,37	M04AC
COLECALCIFEROL vo	11	4,03	A11CC
CONDROITÍN SULFATO vo	12	4,40	M01AX
DEXKETOPROFENO vo	4	1,47	M01AE
DIAZEPAM vo	4	1,47	N05BA
DIGOXINA vo	2	0,73	C01AA
DIHIDROERGOTAMINA vo	1	0,37	N02CA
DILTIAZEM vo	3	1,10	C08DB
DIOSMINA vo	5	1,83	C05CA
DOMPERIDONA vo	1	0,37	A03FA
DOXAZOSINA vo	2	0,73	C02CA
DOXILAMINA vo	1	0,37	R06AA
DULOXETINA vo	4	1,47	N06AX
EBASTINA vo	2	0,73	R06AX
EFAVIRENZ vo	1	0,37	J05AG
EMTRICITABINA vo	1	0,37	J05AF
ENALAPRIL vo	8	2,93	C09AA
ENOXAPARINA sc	2	0,73	B01AB
EPROSARTÁN vo	1	0,37	C09CA
ERGOTAMINA vo	1	0,37	N02CA
ESCITALOPRAM vo	16	5,86	N06AB
ESOMEPRAZOL vo	5	1,83	A02BC
ESPIRONOLACTONA vo	1	0,37	C03DA
ETORICOXIB vo	2	0,73	M01AH
EZETIMIBA vo	3	1,10	C10AX
FENTANILO parche	1	0,37	N02AB
FENTANILO sl	1	0,37	N02AB
FERRIMANITOL OVOALBÚMINA vo	1	0,37	B03AB
FESOTERODINA vo	1	0,37	G04BD
FLECAINIDA vo	1	0,37	C01BC
FLUCONAZOL vo	2	0,73	J02AC
FLUOXETINA vo	8	2,93	N06AB
FLUPENTIXOL / MELITRACENO vo	1	0,37	N06CA
FLURAZEPAM vo	1	0,37	N05CD
FLUTICASONA inh	4	1,47	R03BA
FLUVASTATINA vo	3	1,10	C10AA
FORMOTEROL inh	2	0,73	R03AC
FUROSEMIDA vo	3	1,10	C03CA
GABAPENTINA vo	4	1,47	N03AX
GEMFIBROZILLO vo	1	0,37	C10AB
GLICLAZIDA vo	1	0,37	A10BB
GLIMEPIRIDA vo	5	1,83	A10BB
HIDROCLOROTIAZIDA vo	13	4,76	C03AA
HIDROMORFONA vo	1	0,37	N02AA
HIDROXIZINA vo	1	0,37	N05BB
HIERRO SACAROSA iv	2	0,73	B03AC
HIERRO SULFATO vo	5	1,83	B03AA
IBUPROFENO vo	14	5,13	M01AE

Fármacos del grupo 3	Número pacientes (N = 273)	Porcentaje (%)	Grupo terapéutico (clasificación ATC)
IMIDAPRIL vo	1	0,37	C09AA
INDAPAMIDA vo	3	1,10	C03BA
INSULINA GLARGINA sc	2	0,73	A10AE
IPRATROPIO inh	1	0,37	R03BB
IRBESARTÁN vo	4	1,47	C09CA
IVABRADINA vo	1	0,37	C01EB
KETAZOLAM vo	2	0,73	N05BA
KETOTIFENO vo	1	0,37	R06AX
LACTULOSA vo	4	1,47	A06AD
LAMOTRIGINA vo	2	0,73	N03AX
LANSOPRAZOL vo	4	1,47	A02BC
LATANOPROST Vof	1	0,37	S01EE
LERCANIDIPINO vo	1	0,37	C08CA
LEVOFLOXACINO vo	1	0,37	J01MA
LEVOMEPRMAZINA vo	1	0,37	N05AA
LINAGLIPTINA vo	1	0,37	A10BH
LITIO vo	1	0,37	N05AN
LOPERAMIDA vo	1	0,37	A07DA
LORAZEPAM vo	46	16,85	N05BA
LORMETAZEPAM vo	7	2,56	N05CD
L-TIROXINA vo	27	9,89	H03AA
MANIDIPINO vo	2	0,73	C08CA
METAMIZOL vo	9	3,30	N02BB
METFORMINA vo	16	5,86	A10BA
MIRTAZAPINA vo	2	0,73	N06AX
MONTELUKAST vo	2	0,73	R03DC
MOXONIDINA vo	1	0,37	C02AC
NAPROXENO vo	3	1,10	M01AE
NEBIVOLOL vo	1	0,37	C07AB
NICARDIPINO vo	1	0,37	C08CA
NORTRIPTILINA vo	1	0,37	N06AA
OLANZAPINA vo	1	0,37	N05AH
OLMESARTÁN vo	16	5,86	C09CA
OMEPRAZOL vo	59	21,61	A02BC
ORLISTAT vo	1	0,37	A08AB
PALIPERIDONA vo	1	0,37	N05AX
PANTOPRAZOL vo	6	2,20	A02BC
PARACETAMOL vo	19	6,96	N02BE
PAROXETINA vo	5	1,83	N06AB
PENTOXIFILINA vo	1	0,37	C04AD
PERINDOPRIL vo	1	0,37	C09AA
PIOGLITAZONA vo	1	0,37	A10BG
PITAVASTATINA vo	2	0,73	C10AA
PRAVASTATINA vo	2	0,73	C10AA
PREGABALINA vo	4	1,47	N03AX
PROPANOLOL vo	2	0,73	C07AA
PROPIFENAZONA vo	1	0,37	N02BB
RABEPRAZOL vo	2	0,73	A02BC
RAMIPRIL vo	5	1,83	C09AA

Fármacos del grupo 3	Número pacientes (N = 273)	Porcentaje (%)	Grupo terapéutico (clasificación ATC)
RANELATO DE ESTRONCIO vo	1	0,37	M05BX
RANOLAZINA vo	1	0,37	C01EB
REBOXETINA vo	1	0,37	N06AX
REPAGLINIDA vo	2	0,73	A10BX
RISPERIDONA vo	1	0,37	N05AX
ROSUVASTATINA vo	12	4,40	C10AA
SALBUTAMOL inh	3	1,10	R03AC
SALMETEROL inh	3	1,10	R03AC
SAXAGLIPTINA vo	1	0,37	A10BH
SERTRALINA vo	6	2,20	N06AB
SIMETICONA vo	2	0,73	A03AX
SIMVASTATINA vo	15	5,49	C10AA
SITAGLIPTINA vo	4	1,47	A10BH
SOLIFENACINA vo	1	0,37	G04BD
SUCRALFATO vo	3	1,10	A02BX
SULODEXIDA vo	1	0,37	B01AB
SULPIRIDA vo	3	1,10	N05AL
TELMISARTÁN vo	1	0,37	C09CA
TENOFOVIR vo	1	0,37	J05AF
TETRAZEPAM vo	3	1,10	M03BX
TIAPRIDA vo	1	0,37	N05AL
TIMOLOL Vof	1	0,37	S01ED
TINZAPARINA sc	1	0,37	B01AB
TOBRAMICINA Vof	1	0,37	S01AA
TOPIRAMATO vo	3	1,10	N03AX
TORASEMIDA vo	3	1,10	C03CA
TRAMADOL vo	5	1,83	N02AX
TRAZODONA vo	1	0,37	N06AX
TRIFLUSAL vo	1	0,37	B01AC
TRIMETAZIDINA vo	3	1,10	C01EB
TROPIO vo	1	0,37	G04BD
VALGANCICLOVIR vo	1	0,37	J05AB
VALSARTÁN vo	6	2,20	C09CA
VENLAFAXINA vo	10	3,66	N06AX
WARFARINA vo	1	0,37	B01AA
ZOLPIDEM vo	6	2,20	N05CF
ZONISAMIDA vo	1	0,37	N03AX

**Anexo II: IF potenciales del tipo 4 (antineoplásicos y resto de medicación) obtenidas tras el análisis de los tratamientos con Lexicomp®**

PAREJAS DE FÁRMACOS	R	G	E	MA	RESUMEN	n
Adriamicina - atorvastatina	D	3	3	1	Los inhibidores de la glicoproteína-P / ABCB1 pueden aumentar la concentración sérica de doxorubicina (convencional)	19
Paclitaxel - atorvastatina	C	2	3	1	Los inhibidores de la glicoproteína-P / ABCB1 pueden aumentar la concentración sérica de los sustratos de glicoproteína-P / ABCB1 y mejorar la distribución de estos sustratos en células / tejidos / órganos específicos donde la glicoproteína-P está presente en grandes cantidades (por ejemplo cerebro, linfocitos T, testículos, etc.)	16
Ciclofosfamida - hidroclorotiazida	C	2	3	0	Tiazida y diuréticos tiazídicos pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de ciclofosfamida, especialmente, la granulocitopenia	12
Paclitaxel - olmesartán	C	2	3	2	Los agentes reductores de la presión arterial pueden aumentar el efecto de los agentes asociados a la hipotensión	11
Ciclofosfamida - metamizol	X	3	3	2	Dipirona puede aumentar los efectos adversos / tóxicos de los agentes mielosupresores, especialmente, el riesgo de agranulocitosis y pancitopenia	9
Adriamicina - metamizol	X	3	3	2	Dipirona puede aumentar los efectos adversos / tóxicos de los agentes mielosupresores, especialmente, el riesgo de agranulocitosis y pancitopenia	8
Paclitaxel - bisoprolol	C	2	3	2	Los agentes reductores de la presión arterial pueden aumentar el efecto de los agentes asociados a la hipotensión	8
Paclitaxel - metamizol	X	3	3	2	Dipirona puede aumentar los efectos adversos / tóxicos de los agentes mielosupresores, especialmente, el riesgo de agranulocitosis y pancitopenia	7
Paclitaxel - amlodipino	C	2	3	2	Los agentes reductores de la presión arterial pueden aumentar el efecto de los agentes asociados a la hipotensión	7
Paclitaxel - enalapril	C	2	3	2	Los agentes reductores de la presión arterial pueden aumentar el efecto de los agentes asociados a la hipotensión	7
Paclitaxel - hidroclorotiazida	C	2	3	2	Los agentes reductores de la presión arterial pueden aumentar el efecto de los agentes asociados a la hipotensión	7

- **R (Riesgo):** C: Monitorización del tratamiento; D: Considerar modificación del tratamiento; X: Evitar combinación.
- **G (Gravedad):** Menor: 1; Moderada: 2; Mayor: 3
- **E (Evidencia):** Pobre: 1; Regular: 2; Buena: 3; Excelente: 4
- **MA (Mecanismo de acción):** Desconocido: 0; Farmacocinético (FC): 1; Farmacodinámico (FD): 2; FC y FD: 3

PAREJAS DE FÁRMACOS	R	G	E	MA	RESUMEN	n
Docetaxel - atorvastatina	C	2	3	1	Los inhibidores de la glicoproteína-P / ABCB1 pueden aumentar la concentración sérica de los sustratos de glicoproteína-P / ABCB1 y mejorar la distribución de estos sustratos en células / tejidos / órganos específicos donde la glicoproteína-P está presente en grandes cantidades (por ejemplo cerebro, linfocitos T, testículos, etc.)	6
Adriamicina - fluoxetina	D	3	3	1	Los inhibidores fuertes del CYP2D6 pueden aumentar la concentración sérica de doxorubicina (convencional)	5
Adriamicina - paroxetina	D	3	3	1	Los inhibidores fuertes del CYP2D6 pueden aumentar la concentración sérica de doxorubicina (convencional)	5
Adriamicina - duloxetina	D	3	3	1	Los inhibidores moderados del CYP2D6 pueden aumentar la concentración sérica de doxorubicina (convencional)	4
Duloxetina - paclitaxel	C	2	3	0	Los agentes reductores de la presión arterial pueden aumentar el efecto hipotensor de la duloxetina	4
Paclitaxel - lormetazepam	C	2	3	2	Lormetazepam puede aumentar el efecto hipotensor de los agentes reductores de la presión arterial	4
Adriamicina - diltiazem	D	3	3	1	Los inhibidores moderados del CYP3A4 pueden aumentar la concentración sérica de doxorubicina (convencional)	3
Ciclofosfamida - indapamida	C	2	3	0	Tiazida y diuréticos tiazídicos pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de ciclofosfamida, especialmente, la granulocitopenia	3
Paclitaxel - atenolol	C	2	3	2	Los agentes reductores de la presión arterial pueden aumentar el efecto de los agentes asociados a la hipotensión	3
Paclitaxel - diltiazem	C	2	3	1	Los inhibidores moderados de CYP3A4 pueden disminuir el metabolismo de los sustratos de CYP3A4	3
Paclitaxel - diltiazem	C	2	3	2	Los agentes reductores de la presión arterial pueden aumentar el efecto de los agentes asociados a la hipotensión	3
Paclitaxel - irbesartán	C	2	3	1	Los inhibidores moderados de CYP2C8 pueden disminuir el metabolismo de los sustratos de CYP2C8	3
Paclitaxel - irbesartán	C	2	3	2	Los agentes reductores de la presión arterial pueden aumentar el efecto de los agentes asociados a la hipotensión	3
Adriamicina - carvedilol	D	3	3	1	Los inhibidores de la glicoproteína-P / ABCB1 pueden aumentar la concentración sérica de doxorubicina (convencional)	2

- **R (Riesgo):** C: Monitorización del tratamiento; D: Considerar modificación del tratamiento; X: Evitar combinación.
- **G (Gravedad):** Menor: 1; Moderada: 2; Mayor: 3
- **E (Evidencia):** Pobre: 1; Regular: 2; Buena: 3; Excelente: 4
- **MA (Mecanismo de acción):** Desconocido: 0; Farmacocinético (FC): 1; Farmacodinámico (FD): 2; FC y FD: 3

PAREJAS DE FÁRMACOS	R	G	E	MA	RESUMEN	n
Escitalopram - fluorouracil	D	3	3	2	Los agentes prolongadores del intervalo QTc (riesgo indeterminado y riesgo modificado) pueden aumentar el efecto de los agentes prolongadores QTc de mayor riesgo	2
Ciclofosfamida - clortalidona	C	2	3	0	Tiazida y diuréticos tiazídicos pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de ciclofosfamida, especialmente, la granulocitopenia	2
Docetaxel - carvedilol	C	2	3	1	Los inhibidores de la glicoproteína-P / ABCB1 pueden aumentar la concentración sérica de los sustratos de glicoproteína-P / ABCB1 y mejorar la distribución de estos sustratos en células / tejidos / órganos específicos donde la glicoproteína-P está presente en grandes cantidades (por ejemplo cerebro, linfocitos T, testículos, etc.)	2
Docetaxel - propranolol	C	2	3	1	Los inhibidores de la glicoproteína-P / ABCB1 pueden aumentar la concentración sérica de los sustratos de glicoproteína-P / ABCB1 y mejorar la distribución de estos sustratos en células / tejidos / órganos específicos donde la glicoproteína-P está presente en grandes cantidades (por ejemplo cerebro, linfocitos T, testículos, etc.)	2
Fluticasona (inhalación oral) - trastuzumab	C	3	3	1	Trastuzumab puede aumentar el efecto neutropénico de los inmunosupresores	2
Metotrexato - omeprazol	C	2	3	0	Los inhibidores de la bomba de protones pueden aumentar la concentración sérica de metotrexato	2
Olanzapina - paclitaxel	C	2	3	2	Los agentes reductores de la presión arterial pueden aumentar el efecto hipotensor de los agentes antipsicóticos (segunda generación - atípicos)	2
Paclitaxel - carvedilol	C	2	3	1	Los inhibidores de la glicoproteína-P / ABCB1 pueden aumentar la concentración sérica de los sustratos de glicoproteína-P / ABCB1 y mejorar la distribución de estos sustratos en células / tejidos / órganos específicos donde la glicoproteína-P está presente en grandes cantidades (por ejemplo cerebro, linfocitos T, testículos, etc.)	2
Paclitaxel - carvedilol	C	2	3	2	Los agentes reductores de la presión arterial pueden aumentar el efecto de los agentes asociados a la hipotensión	2
Paclitaxel - furosemida	C	2	3	2	Los agentes reductores de la presión arterial pueden aumentar el efecto de los agentes asociados a la hipotensión	2
Paclitaxel - indapamida	C	2	3	2	Los agentes reductores de la presión arterial pueden aumentar el efecto de los agentes asociados a la hipotensión	2

- **Riesgo**): C: Monitorización del tratamiento; D: Considerar modificación del tratamiento; X: Evitar combinación.
- **G (Gravedad)**): Menor: 1; Moderada: 2; Mayor: 3
- **E (Evidencia)**): Pobre: 1; Regular: 2; Buena: 3; Excelente: 4
- **MA (Mecanismo de acción)**): Desconocido: 0; Farmacocinético (FC): 1; Farmacodinámico (FD): 2; FC y FD: 3

PAREJAS DE FÁRMACOS	R	G	E	MA	RESUMEN	n
Paclitaxel - rabeprazol	C	2	3	1	Los inhibidores moderados de CYP2C8 pueden disminuir el metabolismo de los sustratos de CYP2C8	2
Paclitaxel - ramipril	C	2	3	2	Los agentes reductores de la presión arterial pueden aumentar el efecto de los agentes asociados a la hipotensión	2
Paclitaxel - torasemida	C	2	3	2	Los agentes reductores de la presión arterial pueden aumentar el efecto de los agentes asociados a la hipotensión	2
Paclitaxel - valsartán	C	2	3	2	Los agentes reductores de la presión arterial pueden aumentar el efecto de los agentes asociados a la hipotensión	2
Sulpirida - paclitaxel	C	2	3	2	Los agentes reductores de la presión arterial pueden aumentar el efecto hipotensor de los agentes antipsicóticos (segunda generación - atípicos)	2
Epirubicina - metamizol	X	3	3	2	Dipirona puede aumentar los efectos adversos / tóxicos de los agentes mielosupresores, especialmente, el riesgo de agranulocitosis y pancitopenia	1
Fluorouracil - metamizol	X	3	3	2	Dipirona puede aumentar los efectos adversos / tóxicos de los agentes mielosupresores, especialmente, el riesgo de agranulocitosis y pancitopenia	1
Adriamicina - fluconazol	D	3	3	1	Los inhibidores moderados del CYP3A4 pueden aumentar la concentración sérica de doxorubicina (convencional)	1
Adriamicina - nicardipino	D	3	3	1	Los inhibidores de la glicoproteína-P / ABCB1 pueden aumentar la concentración sérica de doxorubicina (convencional)	1
Metotrexato - aceclofenaco	D	3	2	1	Los AINEs pueden aumentar la concentración sérica de metotrexato	1
Paclitaxel - gemfibrozilo	D	2	3	1	Los inhibidores fuertes de CYP2C8 pueden disminuir el metabolismo de los sustratos de CYP2C8	1
Aripiprazol - paclitaxel	C	2	3	2	Los agentes reductores de la presión arterial pueden aumentar el efecto hipotensor de los agentes antipsicóticos (segunda generación - atípicos)	1
Ciclofosfamida - efavirenz	C	2	3	1	Los inductores moderados de CYP2B6 pueden disminuir la concentración sérica de los sustratos de CYP2B6	1
Clomipramina - paclitaxel	C	2	3	2	Los agentes reductores de la presión arterial pueden aumentar el efecto de los agentes asociados a la hipotensión	1

- **Riesgo**): C: Monitorización del tratamiento; D: Considerar modificación del tratamiento; X: Evitar combinación.
- **G (Gravedad)**): Menor: 1; Moderada: 2; Mayor: 3
- **E (Evidencia)**): Pobre: 1; Regular: 2; Buena: 3; Excelente: 4
- **MA (Mecanismo de acción)**): Desconocido: 0; Farmacocinético (FC): 1; Farmacodinámico (FD): 2; FC y FD: 3

PAREJAS DE FÁRMACOS	R	G	E	MA	RESUMEN	n
Docetaxel - fluconazol	C	2	3	1	Los inhibidores moderados de CYP3A4 pueden disminuir el metabolismo de los sustratos de CYP3A4	1
Docetaxel - ranolazina	C	2	3	1	Ranolazina puede aumentar la concentración sérica de los sustratos de glicoproteína-P / ABCB1.	1
Efavirenz - fluorouracil	C	2	3	2	Los agentes prolongadores del intervalo QTc (riesgo indeterminado y riesgo modificado) pueden aumentar el efecto de los agentes prolongadores QTc de riesgo moderado	1
Paclitaxel - candesartán	C	2	3	2	Los agentes reductores de la presión arterial pueden aumentar el efecto de los agentes asociados a la hipotensión	1
Paclitaxel - captopril	C	2	3	2	Los agentes reductores de la presión arterial pueden aumentar el efecto de los agentes asociados a la hipotensión	1
Paclitaxel - celecoxib	C	2	3	1	Los inhibidores moderados de CYP2C8 pueden disminuir el metabolismo de los sustratos de CYP2C8	1
Paclitaxel - clortalidona	C	2	3	2	Los agentes reductores de la presión arterial pueden aumentar el efecto de los agentes asociados a la hipotensión	1
Paclitaxel - doxazosina	C	2	3	2	Los agentes reductores de la presión arterial pueden aumentar el efecto de los agentes asociados a la hipotensión	1
Paclitaxel - efavirenz	C	2	3	1	Los inhibidores moderados de CYP2C8 pueden disminuir el metabolismo de los sustratos de CYP2C8	1
Paclitaxel - efavirenz	C	2	3	1	Los inductores moderados de CYP3A4 pueden disminuir la concentración sérica de los sustratos del CYP3A4	1
Paclitaxel - imidapril	C	2	3	2	Los agentes reductores de la presión arterial pueden aumentar el efecto de los agentes asociados a la hipotensión	1
Paclitaxel - lercanidipino	C	2	3	2	Los agentes reductores de la presión arterial pueden aumentar el efecto de los agentes asociados a la hipotensión	1
Paclitaxel - moxonidina	C	2	3	2	Los agentes reductores de la presión arterial pueden aumentar el efecto de los agentes asociados a la hipotensión	1
Paclitaxel - nebivolol	C	2	3	2	Los agentes reductores de la presión arterial pueden aumentar el efecto de los agentes asociados a la hipotensión	1
Paclitaxel - nicardipino	C	2	3	2	Los agentes reductores de la presión arterial pueden aumentar el efecto de los agentes asociados a la hipotensión	1

- **Riesgo):** C: Monitorización del tratamiento; D: Considerar modificación del tratamiento; X: Evitar combinación.
- **G (Gravedad):** Menor: 1; Moderada: 2; Mayor: 3
- **E (Evidencia):** Pobre: 1; Regular: 2; Buena: 3; Excelente: 4
- **MA (Mecanismo de acción):** Desconocido: 0; Farmacocinético (FC): 1; Farmacodinámico (FD): 2; FC y FD: 3

PAREJAS DE FÁRMACOS	R	G	E	MA	RESUMEN	n
Paclitaxel - nicardipino	C	2	3	1	Los inhibidores de la glicoproteína-P / ABCB1 pueden aumentar la concentración sérica de los sustratos de glicoproteína-P / ABCB1 y mejorar la distribución de estos sustratos en células / tejidos / órganos específicos donde la glicoproteína-P está presente en grandes cantidades (por ejemplo cerebro, linfocitos T, testículos, etc.)	1
Paclitaxel - perindopril	C	2	3	2	Los agentes reductores de la presión arterial pueden aumentar el efecto de los agentes asociados a la hipotensión	1
Paclitaxel - telmisartán	C	2	3	2	Los agentes reductores de la presión arterial pueden aumentar el efecto de los agentes asociados a la hipotensión	1
Paliperidona - paclitaxel	C	2	3	2	Los agentes reductores de la presión arterial pueden aumentar el efecto hipotensor de los agentes antipsicóticos (segunda generación - atípicos)	1
Risperidona - paclitaxel	C	2	3	2	Los agentes reductores de la presión arterial pueden aumentar el efecto hipotensor de los agentes antipsicóticos (segunda generación - atípicos)	1

- **Riesgo**): C: Monitorización del tratamiento; D: Considerar modificación del tratamiento; X: Evitar combinación.
- **G (Gravedad)**): Menor: 1; Moderada: 2; Mayor: 3
- **E (Evidencia)**): Pobre: 1; Regular: 2; Buena: 3; Excelente: 4
- **MA (Mecanismo de acción)**): Desconocido: 0; Farmacocinético (FC): 1; Farmacodinámico (FD): 2; FC y FD: 3

**Anexo III: IF potenciales del tipo 5 (medicación de soporte y resto) obtenidas tras el análisis de los tratamientos con Lexicomp®**

PAREJAS DE FÁRMACOS	R	G	E	MA	RESUMEN	n
Dexclorfeniramina - lorazepam	C	2	2	2	Los depresores del SNC pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de otros depresores del SNC	28
AAS - dexametasona	C	2	2	0	Los salicilatos pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de los corticosteroides (sistémicos), especialmente ulceración gastrointestinal y sangrado. Los corticosteroides (sistémicos) pueden disminuir la concentración sérica de salicilatos y su retirada puede producir toxicidad por salicilatos	26
Dexametasona - atorvastatina	C	2	3	1	Los inhibidores de la glicoproteína-P / ABCB1 pueden aumentar la concentración sérica de los sustratos de glicoproteína-P / ABCB1 y mejorar la distribución de estos sustratos en células / tejidos / órganos específicos donde la glicoproteína-P está presente en grandes cantidades (por ejemplo cerebro, linfocitos T, testículos, etc.)	25
Ondansetrón - atorvastatina	C	2	3	1	Los inhibidores de la glicoproteína-P / ABCB1 pueden aumentar la concentración sérica de los sustratos de glicoproteína-P / ABCB1 y mejorar la distribución de estos sustratos en células / tejidos / órganos específicos donde la glicoproteína-P está presente en grandes cantidades (por ejemplo cerebro, linfocitos T, testículos, etc.)	24
Ranitidina - atorvastatina	C	2	3	1	Los inhibidores de la glicoproteína-P / ABCB1 pueden aumentar la concentración sérica de los sustratos de glicoproteína-P / ABCB1 y mejorar la distribución de estos sustratos en células / tejidos / órganos específicos donde la glicoproteína-P está presente en grandes cantidades (por ejemplo cerebro, linfocitos T, testículos, etc.)	17
Metformina - dexametasona	C	2	3	2	Los agentes asociados a la hiperglucemia pueden disminuir el efecto terapéutico de los agentes antidiabéticos	16
Escitalopram - ondansetrón	X	3	2	2	Los agentes con riesgo moderado de prolongación del intervalo QTc pueden aumentar el efecto de los agentes prolongadores QTc de mayor riesgo	15
Hidroclorotiazida - dexametasona	C	2	2	2	Los corticosteroides (sistémicos) pueden aumentar el efecto hipokalémico de las tiazidas y diuréticos tiazídicos	13
Ibuprofeno - dexametasona	C	2	3	2	Los corticosteroides (sistémicos) pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de los AINEs (no selectivos)	13
Metformina - ondansetrón	C	2	2	1	Ondansetrón puede aumentar la concentración sérica de metformina	13
Atorvastatina - fosaprepitant	C	2	4	1	Fosaprepitant puede aumentar la concentración sérica de los sustratos del CYP3A4	12

- **R (Riesgo):** C: Monitorización del tratamiento; D: Considerar modificación del tratamiento; X: Evitar combinación.
- **G (Gravedad):** Menor: 1; Moderada: 2; Mayor: 3
- **E (Evidencia):** Pobre: 1; Regular: 2; Buena: 3; Excelente: 4
- **MA (Mecanismo de acción):** Desconocido: 0; Farmacocinético (FC): 1; Farmacodinámico (FD): 2; FC y FD: 3

PAREJAS DE FÁRMACOS	R	G	E	MA	RESUMEN	n
Bromazepam - dexclorfeniramina	C	2	2	2	Los depresores del SNC pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de otros depresores del SNC	11
Ondansetrón - venlafaxina	C	2	3	2	Los agentes prolongadores del intervalo QTc (riesgo indeterminado y riesgo modificado) pueden aumentar el efecto de los agentes prolongadores QTc de riesgo moderado	10
Venlafaxina - ondansetrón	C	3	3	2	Los antieméticos (antagonistas 5HT <sub>3</sub> ) pueden aumentar el efecto serotoninérgico de los moduladores de la serotonina	10
Escitalopram - dexclorfeniramina	C	2	3	2	Los depresores del SNC pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de los ISRS, especialmente, el riesgo de deterioro psicomotor	10
Escitalopram - aprepitant	C	2	3	1	Aprepitant puede aumentar la concentración sérica de los sustratos de CYP3A4	9
Simvastatina - fosaprepitant	C	2	4	1	Fosaprepitant puede aumentar la concentración sérica de los sustratos del CYP3A4	9
Metamizol - dexametasona	C	2	3	2	Los corticosteroides (sistémicos) pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de los AINEs (no selectivos)	9
Fluoxetina - ondansetrón	X	3	2	2	Los agentes con riesgo moderado de prolongación del intervalo QTc pueden aumentar el efecto de los agentes prolongadores QTc de mayor riesgo	8
Dexametasona - calcio, carbonato	D	2	3	0	Los antiácidos pueden disminuir la biodisponibilidad de los corticosteroides orales	8
Atorvastatina - aprepitant	C	2	3	1	Aprepitant puede aumentar la concentración sérica de los sustratos de CYP3A4	7
Hidroclorotiazida - dexclorfeniramina	C	2	3	1	Los agentes anticolinérgicos pueden aumentar la concentración sérica de las tiazidas y los diuréticos tiazídicos	7
Fluoxetina - dexclorfeniramina	C	2	3	2	Los depresores del SNC pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de los ISRS, especialmente, el riesgo de deterioro psicomotor	7
Ondansetrón - paroxetina	C	2	3	2	Los agentes prolongadores del intervalo QTc (riesgo indeterminado y riesgo modificado) pueden aumentar el efecto de los agentes prolongadores QTc de riesgo moderado	6
Ondansetrón - sertralina	C	2	3	2	Los agentes prolongadores del intervalo QTc (riesgo indeterminado y riesgo modificado) pueden aumentar el efecto de los agentes prolongadores QTc de riesgo moderado	6
Paroxetina - ondansetrón	C	3	3	2	Los antieméticos (antagonistas 5-HT <sub>3</sub> ) pueden aumentar el efecto serotoninérgico de los moduladores de la serotonina	6
Sertralina - ondansetrón	C	3	3	2	Los antieméticos (antagonistas 5-HT <sub>3</sub> ) pueden aumentar el efecto serotoninérgico de los moduladores de la serotonina	6
Alprazolam - dexclorfeniramina	C	2	2	2	Los depresores del SNC pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de otros depresores del SNC	6

- **R (Riesgo):** C: Monitorización del tratamiento; D: Considerar modificación del tratamiento; X: Evitar combinación.
- **G (Gravedad):** Menor: 1; Moderada: 2; Mayor: 3
- **E (Evidencia):** Pobre: 1; Regular: 2; Buena: 3; Excelente: 4
- **MA (Mecanismo de acción):** Desconocido: 0; Farmacocinético (FC): 1; Farmacodinámico (FD): 2; FC y FD: 3

PAREJAS DE FÁRMACOS	R	G	E	MA	RESUMEN	n
Venlafaxina - fosaprepitant	C	2	4	1	Fosaprepitant puede aumentar la concentración sérica de los sustratos del CYP3A4	5
Betahistina - dexclorfeniramina	C	2	3	0	Los antihistamínicos pueden disminuir el efecto terapéutico de la betahistina	5
Escitalopram - metoclopramida	D	3	3	2	Metoclopramida puede aumentar los efectos adversos / tóxicos de los ISRS	5
Alprazolam - fosaprepitant	C	2	4	1	Fosaprepitant puede aumentar la concentración sérica de los sustratos del CYP3A4	4
Escitalopram - fosaprepitant	C	2	4	1	Fosaprepitant puede aumentar la concentración sérica de los sustratos del CYP3A4	4
Amitriptilina - dexclorfeniramina	C	2	2	2	Los agentes anticolinérgicos pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de otros anticolinérgicos	4
Sitagliptina - dexametasona	C	2	3	2	Los agentes asociados a la hiperglucemia pueden disminuir el efecto terapéutico de los agentes antidiabéticos	4
Duloxetina - ondansetrón	C	3	3	2	Los antieméticos (antagonistas 5-HT <sub>3</sub> ) pueden aumentar el efecto serotoninérgico de los moduladores de la serotonina	4
Tramadol - ondansetrón	C	2	2	2	Los antieméticos (antagonistas 5-HT <sub>3</sub> ) pueden disminuir el efecto analgésico del tramadol	4
Dexketoprofeno - dexametasona	C	2	3	2	Los corticosteroides (sistémicos) pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de los AINEs (no selectivos)	4
Paroxetina - dexclorfeniramina	C	2	3	2	Los depresores del SNC pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de los ISRS, especialmente, el riesgo de deterioro psicomotor	4
Sertralina - dexclorfeniramina	C	2	3	2	Los depresores del SNC pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de los ISRS, especialmente, el riesgo de deterioro psicomotor	4
Amitriptilina - dexclorfeniramina	C	2	2	2	Los depresores del SNC pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de otros depresores del SNC	4
Dexclorfeniramina - lormetazepam	C	2	2	2	Los depresores del SNC pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de otros depresores del SNC	4
Dexametasona - carvedilol	C	2	3	1	Los inhibidores de la glicoproteína-P / ABCB1 pueden aumentar la concentración sérica de los sustratos de glicoproteína-P / ABCB1 y mejorar la distribución de estos sustratos en células / tejidos / órganos específicos donde la glicoproteína-P está presente en grandes cantidades (por ejemplo cerebro, linfocitos T, testículos, etc.)	4
Ondansetrón - carvedilol	C	2	3	1	Los inhibidores de la glicoproteína-P / ABCB1 pueden aumentar la concentración sérica de los sustratos de glicoproteína-P / ABCB1 y mejorar la distribución de estos sustratos en células / tejidos / órganos específicos donde la glicoproteína-P está presente en grandes cantidades (por ejemplo cerebro, linfocitos T, testículos, etc.)	4
Amlodipino - aprepitant	C	2	3	1	Aprepitant puede aumentar la concentración sérica de los sustratos de CYP3A4	3

- **R (Riesgo):** C: Monitorización del tratamiento; D: Considerar modificación del tratamiento; X: Evitar combinación.
- **G (Gravedad):** Menor: 1; Moderada: 2; Mayor: 3
- **E (Evidencia):** Pobre: 1; Regular: 2; Buena: 3; Excelente: 4
- **MA (Mecanismo de acción):** Desconocido: 0; Farmacocinético (FC): 1; Farmacodinámico (FD): 2; FC y FD: 3

PAREJAS DE FÁRMACOS	R	G	E	MA	RESUMEN	n
Simvastatina - aprepitant	C	2	3	1	Aprepitant puede aumentar la concentración sérica de los sustratos de CYP3A4	3
Venlafaxina - aprepitant	C	2	3	1	Aprepitant puede aumentar la concentración sérica de los sustratos de CYP3A4	3
Dexametasona - diltiazem	C	2	2	2	Diltiazem puede aumentar la concentración sérica de los corticosteroides (sistémicos)	3
Amlodipino - fosaprepitant	C	2	4	1	Fosaprepitant puede aumentar la concentración sérica de los sustratos del CYP3A4	3
Diazepam - fosaprepitant	C	2	4	1	Fosaprepitant puede aumentar la concentración sérica de los sustratos del CYP3A4	3
Fluticasona (inhalaación oral) - fosaprepitant	C	2	4	1	Fosaprepitant puede aumentar la concentración sérica de los sustratos del CYP3A4	3
Lidocaína - fosaprepitant	C	2	4	1	Fosaprepitant puede aumentar la concentración sérica de los sustratos del CYP3A4	3
Glimepirida - dexametasona	C	2	3	2	Los agentes asociados a la hiperglucemia pueden disminuir el efecto terapéutico de los agentes antidiabéticos	3
Ondansetrón - indapamida	C	2	3	2	Los agentes prolongadores del intervalo QTc (riesgo indeterminado y riesgo modificado) pueden aumentar el efecto de los agentes prolongadores QTc de riesgo moderado	3
Ondansetrón - salbutamol	C	2	3	2	Los agentes prolongadores del intervalo QTc (riesgo indeterminado y riesgo modificado) pueden aumentar el efecto de los agentes prolongadores QTc de riesgo moderado	3
Indapamida - dexametasona	C	2	2	2	Los corticosteroides (sistémicos) pueden aumentar el efecto hipokalémico de las tiazidas y diuréticos tiazídicos	3
Furosemida - dexametasona	C	2	2	2	Los corticosteroides (sistémicos) pueden aumentar el efecto hipokalémico de los diuréticos del ASA	3
Torasemida - dexametasona	C	2	2	2	Los corticosteroides (sistémicos) pueden aumentar el efecto hipokalémico de los diuréticos del ASA	3
Naproxeno - dexametasona	C	2	3	2	Los corticosteroides (sistémicos) pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de los AINEs (no selectivos)	3
Dexclorfeniramina - gabapentina	C	2	2	2	Los depresores del SNC pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de otros depresores del SNC	3
Dexclorfeniramina - sulpirida	C	2	2	2	Los depresores del SNC pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de otros depresores del SNC	3
Ranitidina - carvedilol	C	2	3	1	Los inhibidores de la glicoproteína-P / ABCB1 pueden aumentar la concentración sérica de los sustratos de glicoproteína-P / ABCB1 y mejorar la distribución de estos sustratos en células / tejidos / órganos específicos donde la glicoproteína-P está presente en grandes cantidades (por ejemplo cerebro, linfocitos T, testículos, etc.)	3
Amlodipino - aprepitant	C	2	2	1	Los inhibidores moderados de CYP3A4 pueden aumentar la concentración sérica de amlodipino	3

- **R (Riesgo):** C: Monitorización del tratamiento; D: Considerar modificación del tratamiento; X: Evitar combinación.
- **G (Gravedad):** Menor: 1; Moderada: 2; Mayor: 3
- **E (Evidencia):** Pobre: 1; Regular: 2; Buena: 3; Excelente: 4
- **MA (Mecanismo de acción):** Desconocido: 0; Farmacocinético (FC): 1; Farmacodinámico (FD): 2; FC y FD: 3

PAREJAS DE FÁRMACOS	R	G	E	MA	RESUMEN	n
Fluoxetina - metoclopramida	D	3	3	2	Metoclopramida puede aumentar los efectos adversos / tóxicos de los ISRS	3
Venlafaxina - metoclopramida	D	3	3	2	Metoclopramida puede aumentar los efectos adversos / tóxicos de los ISRS	3
Paroxetina - fosaprepitant	C	2	3	0	Paroxetina puede disminuir la concentración sérica del/de los metabolito/s activo/s de fosaprepitant. Fosaprepitant puede disminuir la concentración sérica de paroxetina	3
Glimepirida - ranitidina	C	2	3	0	Ranitidina puede aumentar la concentración sérica de las sulfonilureas	3
Alprazolam - aprepitant	C	2	3	1	Aprepitant puede aumentar la concentración sérica de los sustratos de CYP3A4	2
Salmeterol - fosaprepitant	C	2	4	1	Fosaprepitant puede aumentar la concentración sérica de los sustratos del CYP3A4	2
Indapamida - dexclorfeniramina	C	2	3	1	Los agentes anticolinérgicos pueden aumentar la concentración sérica de las tiazidas y los diuréticos tiazídicos	2
Dexclorfeniramina - ebastina	C	2	2	2	Los agentes anticolinérgicos pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de otros anticolinérgicos	2
Dexclorfeniramina - olanzapina	C	2	2	2	Los agentes anticolinérgicos pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de otros anticolinérgicos	2
Topiramato - dexclorfeniramina	C	2	3	2	Los agentes anticolinérgicos pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de topiramato	2
Glimepirida - dexametasona	C	2	3	2	Los agentes asociados a la hiperglucemia pueden disminuir el efecto terapéutico de los agentes antidiabéticos	2
Insulina glargina - dexametasona	C	2	3	2	Los agentes asociados a la hiperglucemia pueden disminuir el efecto terapéutico de los agentes antidiabéticos	2
Repaglinida - dexametasona	C	2	3	2	Los agentes asociados a la hiperglucemia pueden disminuir el efecto terapéutico de los agentes antidiabéticos	2
Sulpirida - ondansetrón	X	3	2	2	Los agentes con riesgo moderado de prolongación del intervalo QTc pueden aumentar el efecto de los agentes prolongadores QTc de mayor riesgo	2
Ondansetrón - clomipramina	C	2	3	2	Los agentes prolongadores del intervalo QTc (riesgo indeterminado y riesgo modificado) pueden aumentar el efecto de los agentes prolongadores QTc de riesgo moderado	2
Ondansetrón - fluconazol	C	2	3	2	Los agentes prolongadores del intervalo QTc (riesgo indeterminado y riesgo modificado) pueden aumentar el efecto de los agentes prolongadores QTc de riesgo moderado	2
Ondansetrón - formoterol	C	2	3	2	Los agentes prolongadores del intervalo QTc (riesgo indeterminado y riesgo modificado) pueden aumentar el efecto de los agentes prolongadores QTc de riesgo moderado	2
Ondansetrón - ibandrónico, ácido	C	2	3	2	Los agentes prolongadores del intervalo QTc (riesgo indeterminado y riesgo modificado) pueden aumentar el efecto de los agentes prolongadores QTc de riesgo moderado	2

- **R (Riesgo):** C: Monitorización del tratamiento; D: Considerar modificación del tratamiento; X: Evitar combinación.
- **G (Gravedad):** Menor: 1; Moderada: 2; Mayor: 3
- **E (Evidencia):** Pobre: 1; Regular: 2; Buena: 3; Excelente: 4
- **MA (Mecanismo de acción):** Desconocido: 0; Farmacocinético (FC): 1; Farmacodinámico (FD): 2; FC y FD: 3

PAREJAS DE FÁRMACOS	R	G	E	MA	RESUMEN	n
Ondansetrón - mirtazapina	C	2	3	2	Los agentes prolongadores del intervalo QTc (riesgo indeterminado y riesgo modificado) pueden aumentar el efecto de los agentes prolongadores QTc de riesgo moderado	2
Ondansetrón - olanzapina	C	2	3	2	Los agentes prolongadores del intervalo QTc (riesgo indeterminado y riesgo modificado) pueden aumentar el efecto de los agentes prolongadores QTc de riesgo moderado	2
Ondansetrón - salmeterol	C	2	3	2	Los agentes prolongadores del intervalo QTc (riesgo indeterminado y riesgo modificado) pueden aumentar el efecto de los agentes prolongadores QTc de riesgo moderado	2
Hierro, sulfato - ranitidina	C	2	3	1	Los antagonistas H2 pueden disminuir la absorción de las sales de hierro	2
Ciclobenzaprina - ondansetrón	C	3	3	2	Los antieméticos (antagonistas 5-HT <sub>3</sub> ) pueden aumentar el efecto serotoninérgico de los moduladores de la serotonina	2
Clomipramina - ondansetrón	C	3	3	2	Los antieméticos (antagonistas 5-HT <sub>3</sub> ) pueden aumentar el efecto serotoninérgico de los moduladores de la serotonina	2
Mirtazapina - ondansetrón	C	3	3	2	Los antieméticos (antagonistas 5-HT <sub>3</sub> ) pueden aumentar el efecto serotoninérgico de los moduladores de la serotonina	2
Clortalidona - dexametasona	C	2	2	2	Los corticosteroides (sistémicos) pueden aumentar el efecto hipokalémico de las tiazidas y diuréticos tiazídicos	2
Celecoxib - dexametasona	C	2	3	2	Los corticosteroides (sistémicos) pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de los AINEs (inhibidores de la COX-2)	2
Etoricoxib - dexametasona	C	2	3	2	Los corticosteroides (sistémicos) pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de los AINEs (inhibidores de la COX-2)	2
Aceclofenaco - dexametasona	C	2	3	2	Los corticosteroides (sistémicos) pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de los AINEs (no selectivos)	2
Tramadol - dexclorfeniramina	D	3	3	2	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor del SNC de los analgésicos opioides	2
Dexclorfeniramina - diazepam	C	2	2	2	Los depresores del SNC pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de otros depresores del SNC	2
Dexclorfeniramina - ebastina	C	2	2	2	Los depresores del SNC pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de otros depresores del SNC	2
Dexclorfeniramina - lamotrigina	C	2	2	2	Los depresores del SNC pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de otros depresores del SNC	2
Dexclorfeniramina - olanzapina	C	2	2	2	Los depresores del SNC pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de otros depresores del SNC	2

- **R (Riesgo):** C: Monitorización del tratamiento; D: Considerar modificación del tratamiento; X: Evitar combinación.
- **G (Gravedad):** Menor: 1; Moderada: 2; Mayor: 3
- **E (Evidencia):** Pobre: 1; Regular: 2; Buena: 3; Excelente: 4
- **MA (Mecanismo de acción):** Desconocido: 0; Farmacocinético (FC): 1; Farmacodinámico (FD): 2; FC y FD: 3

PAREJAS DE FÁRMACOS	R	G	E	MA	RESUMEN	n
Dexclorfeniramina - pregabalina	C	2	2	2	Los depresores del SNC pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de otros depresores del SNC	2
Fluoxetina - aprepitant	D	3	3	1	Los inductores fuertes de CYP2C9 pueden aumentar el metabolismo de los sustratos de CYP2C9	2
Dexametasona - propranolol	C	2	3	1	Los inhibidores de la glicoproteína-P / ABCB1 pueden aumentar la concentración sérica de los sustratos de glicoproteína-P / ABCB1 y mejorar la distribución de estos sustratos en células / tejidos / órganos específicos donde la glicoproteína-P está presente en grandes cantidades (por ejemplo cerebro, linfocitos T, testículos, etc.)	2
Ondansetrón - propranolol	C	2	3	1	Los inhibidores de la glicoproteína-P / ABCB1 pueden aumentar la concentración sérica de los sustratos de glicoproteína-P / ABCB1 y mejorar la distribución de estos sustratos en células / tejidos / órganos específicos donde la glicoproteína-P está presente en grandes cantidades (por ejemplo cerebro, linfocitos T, testículos, etc.)	2
Aprepitant - diltiazem	X	3	3	1	Los inhibidores moderados de CYP3A4 pueden aumentar la concentración sérica de aprepitant	2
Dexametasona - fluconazol	C	2	3	1	Los inhibidores moderados de CYP3A4 pueden disminuir el metabolismo de los sustratos de CYP3A4	2
Metoclopramida - mirtazapina	C	2	3	0	Los moduladores de la serotonina pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de la metoclopramida. Esto puede manifestarse con unos síntomas compatibles con el síndrome serotoninérgico o con el síndrome neuroléptico maligno	2
Metoclopramida - tramadol	C	2	3	0	Los moduladores de la serotonina pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de la metoclopramida. Esto puede manifestarse con unos síntomas compatibles con el síndrome serotoninérgico o con el síndrome neuroléptico maligno	2
Sertralina - metoclopramida	D	3	3	2	Metoclopramida puede aumentar los efectos adversos / tóxicos de los ISRS	2
Aprepitant - paroxetina	C	2	3	0	Paroxetina puede disminuir la concentración sérica de aprepitant y aprepitant puede disminuir la concentración sérica de paroxetina	2
Aripiprazol - aprepitant	C	2	3	1	Aprepitant puede aumentar la concentración sérica de los sustratos de CYP3A4	1
Aripiprazol - aprepitant	C	2	3	1	Aprepitant puede aumentar la concentración sérica de los sustratos de CYP3A4	1
Clonazepam - aprepitant	C	2	3	1	Aprepitant puede aumentar la concentración sérica de los sustratos de CYP3A4	1
Diazepam - aprepitant	C	2	3	1	Aprepitant puede aumentar la concentración sérica de los sustratos de CYP3A4	1
Doxazosina - aprepitant	C	2	3	1	Aprepitant puede aumentar la concentración sérica de los sustratos de CYP3A4	1
Fesoterodina - aprepitant	C	2	3	1	Aprepitant puede aumentar la concentración sérica de los sustratos de CYP3A4	1

- **R (Riesgo):** C: Monitorización del tratamiento; D: Considerar modificación del tratamiento; X: Evitar combinación.
- **G (Gravedad):** Menor: 1; Moderada: 2; Mayor: 3
- **E (Evidencia):** Pobre: 1; Regular: 2; Buena: 3; Excelente: 4
- **MA (Mecanismo de acción):** Desconocido: 0; Farmacocinético (FC): 1; Farmacodinámico (FD): 2; FC y FD: 3

PAREJAS DE FÁRMACOS	R	G	E	MA	RESUMEN	n
Mirtazapina - aprepitant	C	2	3	1	Aprepitant puede aumentar la concentración sérica de los sustratos de CYP3A4	1
Nicardipino - aprepitant	C	2	3	1	Aprepitant puede aumentar la concentración sérica de los sustratos de CYP3A4	1
Reboxetina - aprepitant	C	2	3	1	Aprepitant puede aumentar la concentración sérica de los sustratos de CYP3A4	1
Atorvastatina - fosaprepitant	C	2	4	1	Fosaprepitant puede aumentar la concentración sérica de los sustratos del CYP3A4	1
Dihidroergotamina - fosaprepitant	C	2	4	1	Fosaprepitant puede aumentar la concentración sérica de los sustratos del CYP3A4	1
Ebastina - fosaprepitant	C	2	4	1	Fosaprepitant puede aumentar la concentración sérica de los sustratos del CYP3A4	1
Flurazepam - fosaprepitant	C	2	4	1	Fosaprepitant puede aumentar la concentración sérica de los sustratos del CYP3A4	1
Lercanidipino - fosaprepitant	C	2	4	1	Fosaprepitant puede aumentar la concentración sérica de los sustratos del CYP3A4	1
Saxagliptina - fosaprepitant	C	2	4	1	Fosaprepitant puede aumentar la concentración sérica de los sustratos del CYP3A4	1
Dexclorfeniramina - hidroxicina	C	2	3	2	Hidroxicina puede aumentar el efecto de los depresores del SNC	1
Dexclorfeniramina - ipratropio (inhalación oral)	X	3	3	2	Ipratropio (inhalación oral) puede aumentar el efecto anticolinérgico de los agentes anticolinérgicos	1
Ondansetrón - ivabradina	X	3	3	2	Ivabradina puede aumentar el efecto de las agentes con riesgo moderado de prolongación del intervalo QTc	1
Clortalidona - dexclorfeniramina	C	2	3	1	Los agentes anticolinérgicos pueden aumentar la concentración sérica de las tiazidas y los diuréticos tiazídicos	1
Bilastina - dexclorfeniramina	C	2	2	2	Los agentes anticolinérgicos pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de otros anticolinérgicos	1
Ciclobenzaprina - dexclorfeniramina	C	2	2	2	Los agentes anticolinérgicos pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de otros anticolinérgicos	1
Clomipramina - dexclorfeniramina	C	2	2	2	Los agentes anticolinérgicos pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de otros anticolinérgicos	1
Dexclorfeniramina - fesoterodina	C	2	2	2	Los agentes anticolinérgicos pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de otros anticolinérgicos	1
Dexclorfeniramina - flupentixol	C	2	2	2	Los agentes anticolinérgicos pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de otros anticolinérgicos	1
Dexclorfeniramina - melitraceno	C	2	2	2	Los agentes anticolinérgicos pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de otros anticolinérgicos	1
Dexclorfeniramina - nortriptilina	C	2	2	2	Los agentes anticolinérgicos pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de otros anticolinérgicos	1
Dexclorfeniramina - risperidona	C	2	2	2	Los agentes anticolinérgicos pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de otros anticolinérgicos	1
Dexclorfeniramina - trospio	C	2	2	2	Los agentes anticolinérgicos pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de otros anticolinérgicos	1
Metoclopramida - solifenacina	C	2	3	2	Los agentes anticolinérgicos pueden disminuir el efecto terapéutico de los agentes gastrointestinales (procinéticos)	1
Gliclazida - dexametasona	C	2	3	2	Los agentes asociados a la hiperglucemia pueden disminuir el efecto terapéutico de los agentes antidiabéticos	1

- **R (Riesgo):** C: Monitorización del tratamiento; D: Considerar modificación del tratamiento; X: Evitar combinación.
- **G (Gravedad):** Menor: 1; Moderada: 2; Mayor: 3
- **E (Evidencia):** Pobre: 1; Regular: 2; Buena: 3; Excelente: 4
- **MA (Mecanismo de acción):** Desconocido: 0; Farmacocinético (FC): 1; Farmacodinámico (FD): 2; FC y FD: 3

PAREJAS DE FÁRMACOS	R	G	E	MA	RESUMEN	n
Linagliptina - dexametasona	C	2	3	2	Los agentes asociados a la hiperglucemia pueden disminuir el efecto terapéutico de los agentes antidiabéticos	1
Pioglitazona - dexametasona	C	2	3	2	Los agentes asociados a la hiperglucemia pueden disminuir el efecto terapéutico de los agentes antidiabéticos	1
Flupentixol - ondansetrón	X	3	2	2	Los agentes con riesgo moderado de prolongación del intervalo QTc pueden aumentar el efecto de los agentes prolongadores QTc de mayor riesgo	1
Paliperidona - ondansetrón	X	3	2	2	Los agentes con riesgo moderado de prolongación del intervalo QTc pueden aumentar el efecto de los agentes prolongadores QTc de mayor riesgo	1
Efavirenz - ondansetrón	D	3	3	2	Los agentes con riesgo moderado de prolongación del intervalo QTc pueden aumentar el efecto de otros agentes prolongadores QTc de riesgo moderado	1
Flecainida - ondansetrón	D	3	3	2	Los agentes con riesgo moderado de prolongación del intervalo QTc pueden aumentar el efecto de otros agentes prolongadores QTc de riesgo moderado	1
Domperidona - salbutamol	D	3	3	2	Los agentes prolongadores del intervalo QTc (riesgo indeterminado y riesgo modificado) pueden aumentar el efecto de los agentes prolongadores QTc de mayor riesgo	1
Domperidona - salmeterol	D	3	3	2	Los agentes prolongadores del intervalo QTc (riesgo indeterminado y riesgo modificado) pueden aumentar el efecto de los agentes prolongadores QTc de mayor riesgo	1
Domperidona - sertralina	D	3	3	2	Los agentes prolongadores del intervalo QTc (riesgo indeterminado y riesgo modificado) pueden aumentar el efecto de los agentes prolongadores QTc de mayor riesgo	1
Domperidona - venlafaxina	D	3	3	2	Los agentes prolongadores del intervalo QTc (riesgo indeterminado y riesgo modificado) pueden aumentar el efecto de los agentes prolongadores QTc de mayor riesgo	1
Flecainida - metoclopramida	C	2	3	2	Los agentes prolongadores del intervalo QTc (riesgo indeterminado y riesgo modificado) pueden aumentar el efecto de los agentes prolongadores QTc de riesgo moderado	1
Ondansetrón - amitriptilina	C	2	3	2	Los agentes prolongadores del intervalo QTc (riesgo indeterminado y riesgo modificado) pueden aumentar el efecto de los agentes prolongadores QTc de riesgo moderado	1
Ondansetrón - aripiprazol	C	2	3	2	Los agentes prolongadores del intervalo QTc (riesgo indeterminado y riesgo modificado) pueden aumentar el efecto de los agentes prolongadores QTc de riesgo moderado	1
Ondansetrón - ebastina	C	2	3	2	Los agentes prolongadores del intervalo QTc (riesgo indeterminado y riesgo modificado) pueden aumentar el efecto de los agentes prolongadores QTc de riesgo moderado	1

- **R (Riesgo):** C: Monitorización del tratamiento; D: Considerar modificación del tratamiento; X: Evitar combinación.
- **G (Gravedad):** Menor: 1; Moderada: 2; Mayor: 3
- **E (Evidencia):** Pobre: 1; Regular: 2; Buena: 3; Excelente: 4
- **MA (Mecanismo de acción):** Desconocido: 0; Farmacocinético (FC): 1; Farmacodinámico (FD): 2; FC y FD: 3

PAREJAS DE FÁRMACOS	R	G	E	MA	RESUMEN	n
Ondansetrón - hidroxicina	C	2	3	2	Los agentes prolongadores del intervalo QTc (riesgo indeterminado y riesgo modificado) pueden aumentar el efecto de los agentes prolongadores QTc de riesgo moderado	1
Ondansetrón - litio	C	2	3	2	Los agentes prolongadores del intervalo QTc (riesgo indeterminado y riesgo modificado) pueden aumentar el efecto de los agentes prolongadores QTc de riesgo moderado	1
Ondansetrón - nicardipino	C	2	3	2	Los agentes prolongadores del intervalo QTc (riesgo indeterminado y riesgo modificado) pueden aumentar el efecto de los agentes prolongadores QTc de riesgo moderado	1
Ondansetrón - nortriptilina	C	2	3	2	Los agentes prolongadores del intervalo QTc (riesgo indeterminado y riesgo modificado) pueden aumentar el efecto de los agentes prolongadores QTc de riesgo moderado	1
Ondansetrón - solifenacina	C	2	3	2	Los agentes prolongadores del intervalo QTc (riesgo indeterminado y riesgo modificado) pueden aumentar el efecto de los agentes prolongadores QTc de riesgo moderado	1
Ondansetrón - trazodona	C	2	3	2	Los agentes prolongadores del intervalo QTc (riesgo indeterminado y riesgo modificado) pueden aumentar el efecto de los agentes prolongadores QTc de riesgo moderado	1
Hierro sacarosa - clortalidona	C	2	3	2	Los agentes reductores de la presión arterial pueden aumentar el efecto de los agentes asociados a la hipotensión	1
Risedrónico, ácido - ranitidina	X	3	3	1	Los antagonistas H2 pueden aumentar la concentración sérica de risedronato. Esto se aplica específicamente al risedronato de liberación retardada	1
Dexametasona - almagato	D	2	3	0	Los antiácidos pueden disminuir la biodisponibilidad de los corticosteroides orales	1
Amitriptilina - ondansetrón	C	3	3	2	Los antieméticos (antagonistas 5-HT <sub>3</sub> ) pueden aumentar el efecto serotoninérgico de los moduladores de la serotonina	1
Dihidroergotamina - ondansetrón	C	3	3	2	Los antieméticos (antagonistas 5-HT <sub>3</sub> ) pueden aumentar el efecto serotoninérgico de los moduladores de la serotonina	1
Ergotamina - ondansetrón	C	3	3	2	Los antieméticos (antagonistas 5-HT <sub>3</sub> ) pueden aumentar el efecto serotoninérgico de los moduladores de la serotonina	1
Escitalopram - palonosetron	C	3	3	2	Los antieméticos (antagonistas 5-HT <sub>3</sub> ) pueden aumentar el efecto serotoninérgico de los moduladores de la serotonina	1
Fentanilo - ondansetrón	C	3	3	2	Los antieméticos (antagonistas 5-HT <sub>3</sub> ) pueden aumentar el efecto serotoninérgico de los moduladores de la serotonina	1
Litio - ondansetrón	C	3	3	2	Los antieméticos (antagonistas 5-HT <sub>3</sub> ) pueden aumentar el efecto serotoninérgico de los moduladores de la serotonina	1

- **R (Riesgo):** C: Monitorización del tratamiento; D: Considerar modificación del tratamiento; X: Evitar combinación.
- **G (Gravedad):** Menor: 1; Moderada: 2; Mayor: 3
- **E (Evidencia):** Pobre: 1; Regular: 2; Buena: 3; Excelente: 4
- **MA (Mecanismo de acción):** Desconocido: 0; Farmacocinético (FC): 1; Farmacodinámico (FD): 2; FC y FD: 3

PAREJAS DE FÁRMACOS	R	G	E	MA	RESUMEN	n
Melitraceno - ondansetrón	C	3	3	2	Los antieméticos (antagonistas 5-HT <sub>3</sub> ) pueden aumentar el efecto serotoninérgico de los moduladores de la serotonina	1
Nortriptilina - ondansetrón	C	3	3	2	Los antieméticos (antagonistas 5-HT <sub>3</sub> ) pueden aumentar el efecto serotoninérgico de los moduladores de la serotonina	1
Trazodona - ondansetrón	C	3	3	2	Los antieméticos (antagonistas 5-HT <sub>3</sub> ) pueden aumentar el efecto serotoninérgico de los moduladores de la serotonina	1
Calcitriol - dexametasona	C	2	3	2	Los corticosteroides (sistémicos) pueden aumentar el efecto adverso / tóxico de calcitriol (sistémico)	1
Warfarina - dexametasona	C	3	2	0	Los corticosteroides (sistémicos) pueden aumentar el efecto anticoagulante de la warfarina	1
Fentanilo - dexclorfeniramina	D	3	3	2	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor del SNC de los analgésicos opioides	1
Hidromorfina - dexclorfeniramina	D	3	3	2	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor del SNC de los analgésicos opioides	1
Zolpidem - dexclorfeniramina	D	3	3	2	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor del SNC de zolpidem	1
Aripiprazol - dexclorfeniramina	C	2	2	2	Los depresores del SNC pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de otros depresores del SNC	1
Bilastina - dexclorfeniramina	C	2	2	2	Los depresores del SNC pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de otros depresores del SNC	1
Ciclobenzaprina - dexclorfeniramina	C	2	2	2	Los depresores del SNC pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de otros depresores del SNC	1
Clomipramina - dexclorfeniramina	C	2	2	2	Los depresores del SNC pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de otros depresores del SNC	1
Clorazepato - dexclorfeniramina	C	2	2	2	Los depresores del SNC pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de otros depresores del SNC	1
Codeína - dexclorfeniramina	C	2	2	2	Los depresores del SNC pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de otros depresores del SNC	1
Dexclorfeniramina - efavirenz	C	2	2	2	Los depresores del SNC pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de otros depresores del SNC	1
Dexclorfeniramina - flupentixol	C	2	2	2	Los depresores del SNC pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de otros depresores del SNC	1
Dexclorfeniramina - flurazepam	C	2	2	2	Los depresores del SNC pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de otros depresores del SNC	1
Dexclorfeniramina - melitraceno	C	2	2	2	Los depresores del SNC pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de otros depresores del SNC	1

- **R (Riesgo):** C: Monitorización del tratamiento; D: Considerar modificación del tratamiento; X: Evitar combinación.
- **G (Gravedad):** Menor: 1; Moderada: 2; Mayor: 3
- **E (Evidencia):** Pobre: 1; Regular: 2; Buena: 3; Excelente: 4
- **MA (Mecanismo de acción):** Desconocido: 0; Farmacocinético (FC): 1; Farmacodinámico (FD): 2; FC y FD: 3

PAREJAS DE FÁRMACOS	R	G	E	MA	RESUMEN	n
Dexclorfeniramina - moxonidina	C	2	2	2	Los depresores del SNC pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de otros depresores del SNC	1
Dexclorfeniramina - nortriptilina	C	2	2	2	Los depresores del SNC pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de otros depresores del SNC	1
Dexclorfeniramina - paliperidona	C	2	2	2	Los depresores del SNC pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de otros depresores del SNC	1
Dexclorfeniramina - risperidona	C	2	2	2	Los depresores del SNC pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de otros depresores del SNC	1
Dexclorfeniramina - zonisamida	C	2	2	2	Los depresores del SNC pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de otros depresores del SNC	1
Pregabalina - dexclorfeniramina	C	2	2	2	Los depresores del SNC pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de otros depresores del SNC	1
Aripiprazol - dexametasona	D	3	3	1	Los inductores de CYP3A4 pueden disminuir la concentración sérica de aripiprazol	1
Saxagliptina - dexametasona	C	2	3	1	Los inductores de CYP3A4 pueden disminuir la concentración sérica de saxagliptina	1
Gliclazida - aprepitant	D	3	3	1	Los inductores fuertes de CYP2C9 pueden aumentar el metabolismo de los sustratos de CYP2C9	1
Dexametasona - efavirenz	C	2	3	1	Los inductores moderados de CYP2B6 pueden disminuir la concentración sérica de los sustratos de CYP2B6	1
Aprepitant - efavirenz	C	2	3	1	Los inductores moderados de CYP3A4 pueden disminuir la concentración sérica de los sustratos del CYP3A4	1
Dexametasona - nocardipino	C	2	3	1	Los inhibidores de la glicoproteína-P / ABCB1 pueden aumentar la concentración sérica de los sustratos de glicoproteína-P / ABCB1 y mejorar la distribución de estos sustratos en células / tejidos / órganos específicos donde la glicoproteína-P está presente en grandes cantidades (por ejemplo cerebro, linfocitos T, testículos, etc.)	1
Ondansetrón - nocardipino	C	2	3	1	Los inhibidores de la glicoproteína-P / ABCB1 pueden aumentar la concentración sérica de los sustratos de glicoproteína-P / ABCB1 y mejorar la distribución de estos sustratos en células / tejidos / órganos específicos donde la glicoproteína-P está presente en grandes cantidades (por ejemplo cerebro, linfocitos T, testículos, etc.)	1
Ranitidina - nocardipino	C	2	3	1	Los inhibidores de la glicoproteína-P / ABCB1 pueden aumentar la concentración sérica de los sustratos de glicoproteína-P / ABCB1 y mejorar la distribución de estos sustratos en células / tejidos / órganos específicos donde la glicoproteína-P está presente en grandes cantidades (por ejemplo cerebro, linfocitos T, testículos, etc.)	1

- **R (Riesgo):** C: Monitorización del tratamiento; D: Considerar modificación del tratamiento; X: Evitar combinación.
- **G (Gravedad):** Menor: 1; Moderada: 2; Mayor: 3
- **E (Evidencia):** Pobre: 1; Regular: 2; Buena: 3; Excelente: 4
- **MA (Mecanismo de acción):** Desconocido: 0; Farmacocinético (FC): 1; Farmacodinámico (FD): 2; FC y FD: 3

PAREJAS DE FÁRMACOS	R	G	E	MA	RESUMEN	n
Colchicina - aprepitant	D	3	2	1	Los inhibidores moderados de CYP3A4 pueden aumentar la concentración sérica de colchicina	1
Fentanilo - aprepitant	D	3	3	1	Los inhibidores moderados de CYP3A4 pueden aumentar la concentración sérica de fentanilo	1
Fosaprepitant - fluconazol	C	2	3	1	Los inhibidores moderados de CYP3A4 pueden disminuir el metabolismo de los sustratos de CYP3A4	1
Metoclopramida - ergotamina	C	2	3	0	Los moduladores de la serotonina pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de la metoclopramida. Esto puede manifestarse con unos síntomas compatibles con el síndrome serotoninérgico o con el síndrome neuroléptico maligno	1
Metoclopramida - trazodona	C	2	3	0	Los moduladores de la serotonina pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de la metoclopramida. Esto puede manifestarse con unos síntomas compatibles con el síndrome serotoninérgico o con el síndrome neuroléptico maligno	1
Triflusal - dexametasona	C	2	2	0	Los salicilatos pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de los corticosteroides (sistémicos), especialmente ulceración gastrointestinal y sangrado. Los corticosteroides (sistémicos) pueden disminuir la concentración sérica de salicilatos y su retirada puede producir toxicidad por salicilatos	1
Trimetazidina - metoclopramida	X	3	3	2	Metoclopramida puede aumentar los efectos adversos / tóxicos de la trimetazidina	1
Clomipramina - metoclopramida	D	3	3	2	Metoclopramida puede aumentar los efectos adversos / tóxicos de los antidepresivos tricíclicos	1
Paroxetina - metoclopramida	D	3	3	2	Metoclopramida puede aumentar los efectos adversos / tóxicos de los ISRS	1
Gliclazida - ranitidina	C	2	3	0	Ranitidina puede aumentar la concentración sérica de las sulfonilureas	1
Dexametasona - ranolazina	C	2	3	1	Ranolazina puede aumentar la concentración sérica de los sustratos de glicoproteína-P / ABCB1.	1
Ondansetrón - ranolazina	C	2	3	1	Ranolazina puede aumentar la concentración sérica de los sustratos de glicoproteína-P / ABCB1.	1

- **R (Riesgo):** C: Monitorización del tratamiento; D: Considerar modificación del tratamiento; X: Evitar combinación.
- **G (Gravedad):** Menor: 1; Moderada: 2; Mayor: 3
- **E (Evidencia):** Pobre: 1; Regular: 2; Buena: 3; Excelente: 4
- **MA (Mecanismo de acción):** Desconocido: 0; Farmacocinético (FC): 1; Farmacodinámico (FD): 2; FC y FD: 3

**Anexo IV: IF potenciales más frecuentes del tipo 6 (resto de medicación entre sí) obtenidas tras el análisis de los tratamientos con Lexicomp®**

PAREJAS DE FÁRMACOS	R	G	E	MA	RESUMEN	n
Colecalciferol - calcio, carbonato	C	2	3	1	Las sales de calcio pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de los análogos de la vitamina D	8
Metformina - AAS	C	2	3	2	Los salicilatos pueden aumentar el efecto de los agentes hipoglucemiantes	8
Escitalopram - omeprazol	D	3	4	1	Omeprazol puede aumentar la concentración sérica de escitalopram	7
Escitalopram - lorazepam	C	2	3	2	Los depresores del SNC pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de los ISRS, especialmente, el riesgo de deterioro psicomotor	6
Atorvastatina - omeprazol	C	3	1	1	Los inhibidores de la bomba de protones pueden aumentar la concentración sérica de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa	6
Simvastatina - omeprazol	C	3	1	1	Los inhibidores de la bomba de protones pueden aumentar la concentración sérica de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa	5
Colecalciferol - hidroclorotiazida	C	2	3	2	Las tiazidas y diuréticos tiazídicos pueden aumentar el efecto hipercalcémico de los análogos de la vitamina D	4
Metformina - hidroclorotiazida	C	2	3	2	Los agentes asociados a la hiperglucemia pueden disminuir el efecto terapéutico de los agentes antidiabéticos	4
Rosuvastatina - omeprazol	C	3	1	1	Los inhibidores de la bomba de protones pueden aumentar la concentración sérica de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa	4
L-tiroxina - escitalopram	C	2	3	0	Los ISRS pueden disminuir el efecto terapéutico de los productos tiroideos y aumentar la dosis requerida de estos productos	4
Simvastatina - amlodipino	D	3	3	1	Amlodipino puede aumentar la concentración sérica de simvastatina	3
Calcio, carbonato - hidroclorotiazida	C	2	3	1	Las tiazidas y los diuréticos tiazídicos pueden disminuir la excreción de las sales de calcio. El uso continuado concomitante puede resultar en alcalosis metabólica	3
Zolpidem - bromazepam	D	3	3	2	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor del SNC de zolpidem	3
Rosuvastatina - pantoprazol	C	3	1	1	Los inhibidores de la bomba de protones pueden aumentar la concentración sérica de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa	3
Hierro, sulfato - omeprazol	C	2	2	1	Los inhibidores de la bomba de protones pueden disminuir la absorción de las sales de hierro	3
Glimepirida - AAS	C	2	3	2	Los salicilatos pueden aumentar el efecto de los agentes hipoglucemiantes	3
Enalapril - AAS	C	2	3	2	Los salicilatos pueden aumentar el efecto nefrotóxico de los IECAs y disminuir su efecto terapéutico	3

- **R (Riesgo):** C: Monitorización del tratamiento; D: Considerar modificación del tratamiento; X: Evitar combinación.
- **G (Gravedad):** Menor: 1; Moderada: 2; Mayor: 3
- **E (Evidencia):** Pobre: 1; Regular: 2; Buena: 3; Excelente: 4
- **MA (Mecanismo de acción):** Desconocido: 0; Farmacocinético (FC): 1; Farmacodinámico (FD): 2; FC y FD: 3

PAREJAS DE FÁRMACOS	R	G	E	MA	RESUMEN	n
Hidroclorotiazida - valsartán	C	2	3	0	Hidroclorotiazida puede aumentar el efecto hipotensor de valsartán. Valsartán puede aumentar la concentración sérica de hidroclorotiazida	2
L-tiroxina - hierro, sulfato	D	3	2	1	Las sales de hierro pueden disminuir la concentración sérica de levotiroxina	2
Glimepirida - hidroclorotiazida	C	2	2	0	Las tiazidas y los diuréticos tiazídicos pueden disminuir el efecto terapéutico de los agentes antidiabéticos	2
Enalapril - hidroclorotiazida	C	2	3	2	Las tiazidas y los diuréticos tiazídicos pueden aumentar el efecto hipotensor y nefrotóxico de los IECAs	2
Glimepirida - metformina	C	2	3	2	Los agentes antidiabéticos pueden aumentar el efecto de los agentes hipoglucemiantes	2
Insulina glargina - metformina	C	2	3	2	Los agentes antidiabéticos pueden aumentar el efecto de los agentes hipoglucemiantes	2
Glimepirida - hidroclorotiazida	C	2	3	2	Los agentes asociados a la hiperglucemia pueden disminuir el efecto terapéutico de los agentes antidiabéticos	2
Duloxetina - sertralina	C	2	3	2	Los agentes con propiedades antiplaquetarias pueden aumentar el efecto antiplaquetario de otros agentes con estas propiedades	2
Escitalopram - venlafaxina	D	3	3	2	Los agentes prolongadores del intervalo QTc (riesgo indeterminado y riesgo modificado) pueden aumentar el efecto de los agentes prolongadores QTc de mayor riesgo	2
Sulpirida - enalapril	C	2	3	2	Los agentes reductores de la presión arterial pueden aumentar el efecto hipotensor de los agentes antipsicóticos (segunda generación - atípicos)	2
Ibuprofeno - AAS	D	3	2	3	Los AINEs no selectivos pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de los salicilatos, asociándose su uso combinado con un mayor riesgo de sangrado; también pueden disminuir el efecto cardioprotector de los salicilatos. Los salicilatos pueden disminuir la concentración sérica de los AINEs no selectivos	2
Hidroclorotiazida - tramadol	C	2	3	2	Los analgésicos opioides pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de los diuréticos y disminuir su efecto terapéutico	2
Atorvastatina - calcio, carbonato	C	1	3	1	Los antiácidos pueden disminuir la concentración sérica de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa	2
Irbesartán - metamizol	C	2	2	2	Los ARA II pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de los AINEs. Los AINEs pueden disminuir el efecto terapéutico de los ARA II. La combinación de estos dos agentes puede disminuir significativamente la filtración glomerular y la función renal	2

- **R (Riesgo):** C: Monitorización del tratamiento; D: Considerar modificación del tratamiento; X: Evitar combinación.
- **G (Gravedad):** Menor: 1; Moderada: 2; Mayor: 3
- **E (Evidencia):** Pobre: 1; Regular: 2; Buena: 3; Excelente: 4
- **MA (Mecanismo de acción):** Desconocido: 0; Farmacocinético (FC): 1; Farmacodinámico (FD): 2; FC y FD: 3

PAREJAS DE FÁRMACOS	R	G	E	MA	RESUMEN	n
Olmesartán - ibuprofeno	C	2	2	2	Los ARA II pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de los AINEs. Los AINEs pueden disminuir el efecto terapéutico de los ARA II. La combinación de estos dos agentes puede disminuir significativamente la filtración glomerular y la función renal	2
Amlodipino - doxazosina	C	2	4	2	Los bloqueantes alfa-1 pueden mejorar el efecto hipotensor de los bloqueadores de los canales de calcio	2
Tramadol - amitriptilina	D	3	3	2	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor del SNC de los analgésicos opioides	2
Escitalopram - bromazepam	C	2	3	2	Los depresores del SNC pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de los ISRS, especialmente, el riesgo de deterioro psicomotor	2
Escitalopram - gabapentina	C	2	3	2	Los depresores del SNC pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de los ISRS, especialmente, el riesgo de deterioro psicomotor	2
Fluoxetina - lorazepam	C	2	3	2	Los depresores del SNC pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de los ISRS, especialmente, el riesgo de deterioro psicomotor	2
Paroxetina - lorazepam	C	2	3	2	Los depresores del SNC pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de los ISRS, especialmente, el riesgo de deterioro psicomotor	2
Alprazolam - lormetazepam	C	2	3	2	Los depresores del SNC pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de otros depresores del SNC	2
Bromazepam - lorazepam	C	2	2	2	Los depresores del SNC pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de otros depresores del SNC	2
Metformina - ramipril	C	2	1	0	Los IECAs pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de metformina, incluyendo el riesgo de hipoglucemia y de acidosis láctica	2
Fluvastatina - omeprazol	C	3	1	1	Los inhibidores de la bomba de protones pueden aumentar la concentración sérica de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa	2
Pitavastatina - omeprazol	C	3	1	1	Los inhibidores de la bomba de protones pueden aumentar la concentración sérica de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa	2
Pravastatina - omeprazol	C	3	1	1	Los inhibidores de la bomba de protones pueden aumentar la concentración sérica de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa	2
Rosuvastatina - rabeprazol	C	3	1	1	Los inhibidores de la bomba de protones pueden aumentar la concentración sérica de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa	2
Carvedilol - omeprazol	C	2	3	1	Los inhibidores moderados de CYP2C9 pueden aumentar la concentración sérica de carvedilol, concretamente, la del enantiómero s-carvedilol	2
Celecoxib - omeprazol	C	2	3	1	Los inhibidores moderados de CYP2C9 pueden disminuir el metabolismo de los sustratos de CYP2C9	2

- **R (Riesgo):** C: Monitorización del tratamiento; D: Considerar modificación del tratamiento; X: Evitar combinación.
- **G (Gravedad):** Menor: 1; Moderada: 2; Mayor: 3
- **E (Evidencia):** Pobre: 1; Regular: 2; Buena: 3; Excelente: 4
- **MA (Mecanismo de acción):** Desconocido: 0; Farmacocinético (FC): 1; Farmacodinámico (FD): 2; FC y FD: 3

PAREJAS DE FÁRMACOS	R	G	E	MA	RESUMEN	n
Fluoxetina - omeprazol	C	2	3	1	Los inhibidores moderados de CYP2C9 pueden disminuir el metabolismo de los sustratos de CYP2C9	2
Glimepirida - omeprazol	C	2	3	1	Los inhibidores moderados de CYP2C9 pueden disminuir el metabolismo de los sustratos de CYP2C9	2
Metformina - escitalopram	C	2	3	0	Los ISRS pueden aumentar el efecto de los agentes hipoglucemiantes	2
Metformina - sertralina	C	2	3	0	Los ISRS pueden aumentar el efecto de los agentes hipoglucemiantes	2
AAS - duloxetina	C	3	3	2	Los ISRS pueden aumentar el efecto antiplaquetario de la aspirina	2
AAS - sertralina	C	2	3	2	Los ISRS pueden aumentar el efecto antiplaquetario de la aspirina	2
L-tiroxina - fluoxetina	C	2	3	0	Los ISRS pueden disminuir el efecto terapéutico de los productos tiroideos y aumentar la dosis requerida de estos productos	2
L-tiroxina - sertralina	C	2	3	0	Los ISRS pueden disminuir el efecto terapéutico de los productos tiroideos y aumentar la dosis requerida de estos productos	2
Duloxetina - sertralina	C	3	3	2	Los moduladores de la serotonina pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de otros moduladores de serotonina, lo que puede desarrollar un síndrome serotoninérgico	2
Mirtazapina - venlafaxina	C	3	3	2	Los moduladores de la serotonina pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de otros moduladores de serotonina, lo que puede desarrollar un síndrome serotoninérgico	2
Amitriptilina - l-tiroxina	C	2	3	2	Los productos tiroideos pueden aumentar el efecto arritmogénico y el efecto estimulante de los antidepresivos tricíclicos	2
Ramipril - AAS	C	2	3	2	Los salicilatos pueden aumentar el efecto nefrotóxico de los IECAs y disminuir su efecto terapéutico	2
Topiramato - AAS	D	3	3	0	Los salicilatos pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de los inhibidores de la anhidrasa carbónica y viceversa	2
AAS - torasemida	C	2	3	1	Los salicilatos pueden disminuir el efecto diurético de los diuréticos del asa. Los diuréticos del asa pueden aumentar la concentración sérica de salicilatos	2
Salbutamol - salmeterol	C	2	3	2	Los simpaticomiméticos pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de otros simpaticomiméticos	2
Hidroclorotiazida - dexketoprofeno	C	2	3	0	Dexketoprofeno puede aumentar los efectos adversos / tóxicos de las sulfonamidas	1
Metamizol - dexketoprofeno	X	3	3	2	Dexketoprofeno puede aumentar los efectos adversos / tóxicos de los AINEs	1
Duloxetina - paroxetina	D	3	2	2	Duloxetina puede aumentar el efecto serotoninérgico de paroxetina, pudiendo desencadenar un síndrome serotoninérgico. Paroxetina puede aumentar la concentración sérica de duloxetina.	1

- **R (Riesgo):** C: Monitorización del tratamiento; D: Considerar modificación del tratamiento; X: Evitar combinación.
- **G (Gravedad):** Menor: 1; Moderada: 2; Mayor: 3
- **E (Evidencia):** Pobre: 1; Regular: 2; Buena: 3; Excelente: 4
- **MA (Mecanismo de acción):** Desconocido: 0; Farmacocinético (FC): 1; Farmacodinámico (FD): 2; FC y FD: 3

PAREJAS DE FÁRMACOS	R	G	E	MA	RESUMEN	n
Olanzapina - litio	C	2	3	0	El litio puede aumentar el efecto neurotóxico de los agentes antipsicóticos y disminuir su concentración sérica. Este efecto se observó concretamente con clorpromazina	1
Digoxina - espironolactona	C	2	3	0	Espironolactona puede aumentar la concentración sérica de digoxina. Espironolactona (y/o sus metabolitos) también pueden interferir con los ensayos utilizados para determinar las concentraciones de digoxina, aumentando o disminuyendo falsamente las concentraciones de digoxina	1
Digoxina - flecainida	C	2	2	0	Flecainida puede aumentar la concentración sérica de digoxina	1
Atorvastatina - fluconazol	C	2	3	1	Fluconazol puede aumentar la concentración sérica de atorvastatina	1
Amitriptilina - fluoxetina	D	3	4	3	Fluoxetina puede aumentar los efectos adversos / tóxicos de los antidepresivos tricíclicos y su concentración sérica	1
Nortriptilina - fluoxetina	D	3	4	3	Fluoxetina puede aumentar los efectos adversos / tóxicos de los antidepresivos tricíclicos y su concentración sérica	1
Lorazepam - hidroxicina	C	2	3	2	Hidroxicina puede aumentar el efecto de los depresores del SNC	1
Pregabalina - hidroxicina	C	2	3	2	Hidroxicina puede aumentar el efecto de los depresores del SNC	1
Fluoxetina - indapamida	D	3	3	2	Indapamida puede aumentar el efecto de los agentes prolongador del intervalo QTc de mayor riesgo	1
Fluoxetina - ivabradina	X	3	3	2	Ivabradina puede aumentar el efecto de los agentes prolongador del intervalo QTc de mayor riesgo	1
Formoterol - cafeína	C	2	3		La cafeína y los productos que la contienen pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de formoterol y su efecto hipokalémico	1
Pregabalina - captopril	C	2	3	2	La pregabalina pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de los IECAs, concretamente, el riesgo de angioedema	1
Olanzapina - lamotrigina	C	2	2	2	Lamotrigina puede aumentar el efecto sedante de olanzapina	1
Metformina - lamotrigina	C	2	3	1	Lamotrigina puede aumentar la concentración sérica de metformina	1
Atenolol - fentanilo	C	2	3	2	Las anilidopiperidinas opioides pueden aumentar el efecto bradicárdico y el efecto hipotensor de los betabloqueantes	1
Calcitriol - calcio, carbonato	C	2	3	1	Las sales de calcio pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de los análogos de la vitamina D	1
Amlodipino - calcio, carbonato	C	2	4	2	Las sales de calcio pueden disminuir el efecto terapéutico de los bloqueadores de los canales de calcio	1
Nicardipino - calcio, carbonato	C	2	4	2	Las sales de calcio pueden disminuir el efecto terapéutico de los bloqueadores de los canales de calcio	1

- **R (Riesgo):** C: Monitorización del tratamiento; D: Considerar modificación del tratamiento; X: Evitar combinación.
- **G (Gravedad):** Menor: 1; Moderada: 2; Mayor: 3
- **E (Evidencia):** Pobre: 1; Regular: 2; Buena: 3; Excelente: 4
- **MA (Mecanismo de acción):** Desconocido: 0; Farmacocinético (FC): 1; Farmacodinámico (FD): 2; FC y FD: 3

PAREJAS DE FÁRMACOS	R	G	E	MA	RESUMEN	n
L-tiroxina - calcio, carbonato	D	3	2	1	Las sales de calcio pueden disminuir la concentración sérica de levotiroxina	1
Risedrónico, ácido - calcio, carbonato	D	2	3	1	Las sales de calcio pueden disminuir la concentración sérica de los derivados de bifosfonatos	1
L-tiroxina - almagato	D	2	3	1	Las sales de magnesio pueden disminuir la concentración sérica de levotiroxina	1
Clortalidona - ibuprofeno	C	2	2	2	Las tiazidas y diuréticos tiazídicos pueden aumentar el efecto nefrotóxico de los AINEs. Los AINEs pueden disminuir el efecto terapéutico de las tiazidas y diuréticos tiazídicos	1
Hidroclorotiazida - metamizol	C	2	2	2	Las tiazidas y diuréticos tiazídicos pueden aumentar el efecto nefrotóxico de los AINEs. Los AINEs pueden disminuir el efecto terapéutico de las tiazidas y diuréticos tiazídicos	1
Linagliptina - indapamida	C	2	2	0	Las tiazidas y los diuréticos tiazídicos pueden disminuir el efecto terapéutico de los agentes antidiabéticos	1
Repaglinida - hidroclorotiazida	C	2	2	0	Las tiazidas y los diuréticos tiazídicos pueden disminuir el efecto terapéutico de los agentes antidiabéticos	1
Sitagliptina - hidroclorotiazida	C	2	2	0	Las tiazidas y los diuréticos tiazídicos pueden disminuir el efecto terapéutico de los agentes antidiabéticos	1
Captopril - hidroclorotiazida	C	2	3	2	Las tiazidas y los diuréticos tiazídicos pueden aumentar el efecto hipotensor y nefrotóxico de los IECA	1
Ramipril - indapamida	C	2	3	2	Las tiazidas y los diuréticos tiazídicos pueden aumentar el efecto hipotensor y nefrotóxico de los IECA	1
Glimepirida - pioglitazona	D	3	3	2	Las tiazolidinedionas pueden aumentar el efecto hipoglucemiante de las sulfonilureas	1
Indapamida - lormetazepam	C	2	3	2	Lormetazepam puede aumentar el efecto hipotensor de los agentes reductores de la presión arterial	1
Nebivolol - lormetazepam	C	2	3	2	Lormetazepam puede aumentar el efecto hipotensor de los agentes reductores de la presión arterial	1
Valsartán - lormetazepam	C	2	3	2	Lormetazepam puede aumentar el efecto hipotensor de los agentes reductores de la presión arterial	1
Hidroclorotiazida - amitriptilina	C	2	3	1	Los agentes anticolinérgicos pueden aumentar la concentración sérica de las tiazidas y los diuréticos tiazídicos	1
Hidroclorotiazida - bilastina	C	2	3	1	Los agentes anticolinérgicos pueden aumentar la concentración sérica de las tiazidas y los diuréticos tiazídicos	1
Hidroclorotiazida - ciclobenzaprina	C	2	3	1	Los agentes anticolinérgicos pueden aumentar la concentración sérica de las tiazidas y los diuréticos tiazídicos	1
Hidroclorotiazida - risperidona	C	2	3	1	Los agentes anticolinérgicos pueden aumentar la concentración sérica de las tiazidas y los diuréticos tiazídicos	1

- **R (Riesgo):** C: Monitorización del tratamiento; D: Considerar modificación del tratamiento; X: Evitar combinación.
- **G (Gravedad):** Menor: 1; Moderada: 2; Mayor: 3
- **E (Evidencia):** Pobre: 1; Regular: 2; Buena: 3; Excelente: 4
- **MA (Mecanismo de acción):** Desconocido: 0; Farmacocinético (FC): 1; Farmacodinámico (FD): 2; FC y FD: 3

PAREJAS DE FÁRMACOS	R	G	E	MA	RESUMEN	n
Flupentixol - melitraceno	C	2	2	2	Los agentes anticolinérgicos pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de otros anticolinérgicos	1
Gliclazida - metformina	C	2	3	2	Los agentes antidiabéticos pueden aumentar el efecto de los agentes hipoglucemiantes	1
Insulina glargina - gliclazida	C	2	3	2	Los agentes antidiabéticos pueden aumentar el efecto de los agentes hipoglucemiantes	1
Insulina glargina - repaglinida	C	2	3	2	Los agentes antidiabéticos pueden aumentar el efecto de los agentes hipoglucemiantes	1
Repaglinida - glimepirida	C	2	3	2	Los agentes antidiabéticos pueden aumentar el efecto de los agentes hipoglucemiantes	1
Repaglinida - metformina	C	2	3	2	Los agentes antidiabéticos pueden aumentar el efecto de los agentes hipoglucemiantes	1
Solifenacina - fluconazol	D	2	2	1	Los agentes antifúngicos derivados azólicos (sistémicos) pueden disminuir el metabolismo de la solifenacina. Excepción: sulfato de isavuconazonio	1
Glimepirida - sulpirida	C	2	3	2	Los agentes asociados a la hiperglucemia pueden disminuir el efecto terapéutico de los agentes antidiabéticos	1
Linagliptina - indapamida	C	2	3	2	Los agentes asociados a la hiperglucemia pueden disminuir el efecto terapéutico de los agentes antidiabéticos	1
Metformina - olanzapina	C	2	3	2	Los agentes asociados a la hiperglucemia pueden disminuir el efecto terapéutico de los agentes antidiabéticos	1
Ramipril - linagliptina	C	2	2	2	Los agentes asociados a la hiperglucemia pueden disminuir el efecto terapéutico de los agentes antidiabéticos	1
Repaglinida - hidroclorotiazida	C	2	3	2	Los agentes asociados a la hiperglucemia pueden disminuir el efecto terapéutico de los agentes antidiabéticos	1
Sitagliptina - hidroclorotiazida	C	2	3	2	Los agentes asociados a la hiperglucemia pueden disminuir el efecto terapéutico de los agentes antidiabéticos	1
Sitagliptina - sulpirida	C	2	3	2	Los agentes asociados a la hiperglucemia pueden disminuir el efecto terapéutico de los agentes antidiabéticos	1
Duloxetina - naproxeno	C	2	3	2	Los agentes con propiedades antiplaquetarias pueden aumentar el efecto antiplaquetario de otros agentes con estas propiedades	1
Escitalopram - triflusal	C	2	3	2	Los agentes con propiedades antiplaquetarias pueden aumentar el efecto antiplaquetario de otros agentes con estas propiedades	1
Ibuprofeno - metamizol	C	2	3	2	Los agentes con propiedades antiplaquetarias pueden aumentar el efecto antiplaquetario de otros agentes con estas propiedades	1
Ibuprofeno - venlafaxina	C	2	3	2	Los agentes con propiedades antiplaquetarias pueden aumentar el efecto antiplaquetario de otros agentes con estas propiedades	1
Naproxeno - metamizol	C	2	3	2	Los agentes con propiedades antiplaquetarias pueden aumentar el efecto antiplaquetario de otros agentes con estas propiedades	1

- **R (Riesgo):** C: Monitorización del tratamiento; D: Considerar modificación del tratamiento; X: Evitar combinación.
- **G (Gravedad):** Menor: 1; Moderada: 2; Mayor: 3
- **E (Evidencia):** Pobre: 1; Regular: 2; Buena: 3; Excelente: 4
- **MA (Mecanismo de acción):** Desconocido: 0; Farmacocinético (FC): 1; Farmacodinámico (FD): 2; FC y FD: 3

PAREJAS DE FÁRMACOS	R	G	E	MA	RESUMEN	n
Naproxeno - venlafaxina	C	2	3	2	Los agentes con propiedades antiplaquetarias pueden aumentar el efecto antiplaquetario de otros agentes con estas propiedades	1
Sertralina - venlafaxina	C	2	3	2	Los agentes con propiedades antiplaquetarias pueden aumentar el efecto antiplaquetario de otros agentes con estas propiedades	1
Enoxaparina - metamizol	C	2	3	2	Los agentes con propiedades antiplaquetarias pueden aumentar el efecto de los anticoagulantes	1
Ibuprofeno - venlafaxina	C	3	3	2	Los agentes con propiedades antiplaquetarias pueden aumentar el efecto de otros agentes con estas propiedades	1
Naproxeno - duloxetina	C	3	3	2	Los agentes con propiedades antiplaquetarias pueden aumentar el efecto de otros agentes con estas propiedades	1
Naproxeno - venlafaxina	C	3	3	2	Los agentes con propiedades antiplaquetarias pueden aumentar el efecto de otros agentes con estas propiedades	1
Triflusal - escitalopram	C	2	2	2	Los agentes con propiedades antiplaquetarias pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de los salicilatos, aumentando el riesgo de sangrado	1
Escitalopram - sulpirida	X	3	2	2	Los agentes con riesgo alto de prolongación del intervalo QTc pueden aumentar el efecto de otros agentes prolongadores QTc con riesgo alto	1
Fluoxetina - paliperidona	X	3	2	2	Los agentes con riesgo alto de prolongación del intervalo QTc pueden aumentar el efecto de otros agentes prolongadores QTc con riesgo alto	1
Escitalopram - efavirenz	X	3	2	2	Los agentes con riesgo moderado de prolongación del intervalo QTc pueden aumentar el efecto de los agentes prolongadores QTc de mayor riesgo	1
Gliclazida - insulina glargina	C	2	3	2	Los agentes hipoglucemiantes pueden aumentar el efecto de otros agentes hipoglucemiantes	1
Glimepirida - repaglinida	C	2	3	2	Los agentes hipoglucemiantes pueden aumentar el efecto de otros agentes hipoglucemiantes	1
Escitalopram - ibandronico, ácido	D	3	3	2	Los agentes prolongadores del intervalo QTc (riesgo indeterminado y riesgo modificado) pueden aumentar el efecto de los agentes prolongadores QTc de mayor riesgo	1
Escitalopram - mirtazapina	D	3	3	2	Los agentes prolongadores del intervalo QTc (riesgo indeterminado y riesgo modificado) pueden aumentar el efecto de los agentes prolongadores QTc de mayor riesgo	1
Escitalopram - nicardipino	D	3	3	2	Los agentes prolongadores del intervalo QTc (riesgo indeterminado y riesgo modificado) pueden aumentar el efecto de los agentes prolongadores QTc de mayor riesgo	1
Escitalopram - salmeterol	D	3	3	2	Los agentes prolongadores del intervalo QTc (riesgo indeterminado y riesgo modificado) pueden aumentar el efecto de los agentes prolongadores QTc de mayor riesgo	1
Fluoxetina - ranolazina	D	3	3	2	Los agentes prolongadores del intervalo QTc (riesgo indeterminado y riesgo modificado) pueden aumentar el efecto de los agentes prolongadores QTc de mayor riesgo	1

- **R (Riesgo):** C: Monitorización del tratamiento; D: Considerar modificación del tratamiento; X: Evitar combinación.
- **G (Gravedad):** Menor: 1; Moderada: 2; Mayor: 3
- **E (Evidencia):** Pobre: 1; Regular: 2; Buena: 3; Excelente: 4
- **MA (Mecanismo de acción):** Desconocido: 0; Farmacocinético (FC): 1; Farmacodinámico (FD): 2; FC y FD: 3

PAREJAS DE FÁRMACOS	R	G	E	MA	RESUMEN	n
Paliperidona - amitriptilina	D	3	3	2	Los agentes prolongadores del intervalo QTc (riesgo indeterminado y riesgo modificado) pueden aumentar el efecto de los agentes prolongadores QTc de mayor riesgo	1
Sulpirida - nicardipino	D	3	3	2	Los agentes prolongadores del intervalo QTc (riesgo indeterminado y riesgo modificado) pueden aumentar el efecto de los agentes prolongadores QTc de mayor riesgo	1
Ivabradina - bisoprolol	C	2	3	2	Los agentes que causan bradicardia pueden aumentar el efecto bradicárdico de la ivabradina	1
Bisoprolol - digoxina	C	2	3	2	Los agentes que causan bradicardia pueden aumentar el efecto bradicárdico de otros agentes que también la causan	1
Clomipramina - carvedilol	C	2	3	2	Los agentes reductores de la presión arterial pueden aumentar el efecto de los agentes asociados a la hipotensión	1
Hierro sacarosa - bisoprolol	C	2	3	2	Los agentes reductores de la presión arterial pueden aumentar el efecto de los agentes asociados a la hipotensión	1
Duloxetina - amlodipino	C	2	3	0	Los agentes reductores de la presión arterial pueden aumentar el efecto hipotensor de la duloxetina	1
Duloxetina - atenolol	C	2	3	0	Los agentes reductores de la presión arterial pueden aumentar el efecto hipotensor de la duloxetina	1
Duloxetina - olmesartán	C	2	3	0	Los agentes reductores de la presión arterial pueden aumentar el efecto hipotensor de la duloxetina	1
Duloxetina - ramipril	C	2	3	0	Los agentes reductores de la presión arterial pueden aumentar el efecto hipotensor de la duloxetina	1
Risperidona - hidroclorotiazida	C	2	3	2	Los agentes reductores de la presión arterial pueden aumentar el efecto hipotensor de los agentes antipsicóticos (segunda generación - atípicos)	1
Risperidona - olmesartán	C	2	3	2	Los agentes reductores de la presión arterial pueden aumentar el efecto hipotensor de los agentes antipsicóticos (segunda generación - atípicos)	1
Sulpirida - diltiazem	C	2	3	2	Los agentes reductores de la presión arterial pueden aumentar el efecto hipotensor de los agentes antipsicóticos (segunda generación - atípicos)	1
Sulpirida - perindopril	C	2	3	2	Los agentes reductores de la presión arterial pueden aumentar el efecto hipotensor de los agentes antipsicóticos (segunda generación - atípicos)	1
Indapamida - salbutamol	C	2	3	2	Los agonistas beta-2 pueden mejorar el efecto hipokalémico de las tiazidas y diuréticos tiazídicos	1

- **R (Riesgo):** C: Monitorización del tratamiento; D: Considerar modificación del tratamiento; X: Evitar combinación.
- **G (Gravedad):** Menor: 1; Moderada: 2; Mayor: 3
- **E (Evidencia):** Pobre: 1; Regular: 2; Buena: 3; Excelente: 4
- **MA (Mecanismo de acción):** Desconocido: 0; Farmacocinético (FC): 1; Farmacodinámico (FD): 2; FC y FD: 3

PAREJAS DE FÁRMACOS	R	G	E	MA	RESUMEN	n
Aceclofenaco - AAS	D	3	2	2	Los AINEs no selectivos pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de los salicilatos, asociándose su uso combinado con un mayor riesgo de sangrado; también pueden disminuir el efecto cardioprotector de los salicilatos. Los salicilatos pueden disminuir la concentración sérica de los AINEs no selectivos	1
Latanoprost - aceclofenaco	C	2	3	2	Los AINEs pueden aumentar / disminuir el efecto terapéutico de las prostaglandinas (oftálmicas)	1
Enoxaparina - metamizol	C	2	3	2	Los AINEs pueden aumentar el efecto de los anticoagulantes	1
Celecoxib - ibuprofeno	X	3	3	2	Los AINEs pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de los AINEs (inhibidores de la COX-2)	1
Etoricoxib - metamizol	X	3	3	2	Los AINEs pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de los AINEs (inhibidores de la COX-2)	1
Ibandrónico, ácido - ibuprofeno	C	2	3	0	Los AINEs pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de los derivados de bifosfonatos, especialmente preocupante, el aumento del riesgo de ulceración gastrointestinal y de nefrotoxicidad	1
Ibuprofeno - metamizol	C	2	3	2	Los AINEs pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de otros AINEs	1
Naproxeno - metamizol	C	2	3	2	Los AINEs pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de otros AINEs	1
Bisoprolol - dexketoprofeno	C	2	3	2	Los AINEs pueden disminuir el efecto antihipertensivo de los betabloqueantes	1
Carvedilol - dexketoprofeno	C	2	3	2	Los AINEs pueden disminuir el efecto antihipertensivo de los betabloqueantes	1
Duloxetina - fentanilo	C	3	3	2	Los analgésicos opioides pueden aumentar el efecto serotoninérgico de los moduladores de la serotonina, lo que podría desarrollar un síndrome serotoninérgico	1
Duloxetina - hidromorfina	C	3	3	2	Los analgésicos opioides pueden aumentar el efecto serotoninérgico de los moduladores de la serotonina, lo que podría desarrollar un síndrome serotoninérgico	1
Sucralfato - colecalciferol	X	3	3	1	Los análogos de la vitamina D pueden aumentar la concentración sérica de sucralfato, concretamente, la absorción del aluminio que contiene el sucralfato, conduciendo a un aumento en la concentración sérica de aluminio	1
Gabapentina - calcio, carbonato	D	2	2	2	Los antiácidos pueden disminuir la concentración sérica de gabapentina	1
Risedrónico, ácido - calcio, carbonato	D	2	3	1	Los antiácidos pueden disminuir la concentración sérica de los derivados de bifosfonatos	1
Pravastatina - calcio, carbonato	C	1	3	1	Los antiácidos pueden disminuir la concentración sérica de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa	1
Rosuvastatina - calcio, carbonato	C	1	3	1	Los antiácidos pueden disminuir la concentración sérica de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa	1

- **R (Riesgo):** C: Monitorización del tratamiento; D: Considerar modificación del tratamiento; X: Evitar combinación.
- **G (Gravedad):** Menor: 1; Moderada: 2; Mayor: 3
- **E (Evidencia):** Pobre: 1; Regular: 2; Buena: 3; Excelente: 4
- **MA (Mecanismo de acción):** Desconocido: 0; Farmacocinético (FC): 1; Farmacodinámico (FD): 2; FC y FD: 3

PAREJAS DE FÁRMACOS	R	G	E	MA	RESUMEN	n
Simvastatina - calcio, carbonato	C	1	3	1	Los antiácidos pueden disminuir la concentración sérica de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa	1
Sulpirida - calcio, carbonato	D	3	3	1	Los antiácidos pueden disminuir la concentración sérica de sulpirida	1
Glimepirida - amitriptilina	C	2	3	0	Los antidepresivos cíclicos pueden aumentar el efecto hipoglucemiante de las sulfonilureas	1
Clomipramina - escitalopram	D	3	2	3	Los antidepresivos tricíclicos pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de escitalopram. Escitalopram puede aumentar la concentración sérica de los antidepresivos tricíclicos	1
AAS - amitriptilina	C	3	3	2	Los antidepresivos tricíclicos, aminas terciarias, pueden aumentar el efecto antiplaquetario de la aspirina	1
Naproxeno - clomipramina	C	3	3	2	Los antidepresivos tricíclicos, aminas terciarias, pueden mejorar el efecto antiplaquetario de los AINEs no selectivos	1
Irbesartán - ibuprofeno	C	2	2	2	Los ARA II pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de los AINEs. Los AINEs pueden disminuir el efecto terapéutico de los ARA II. La combinación de estos dos agentes puede disminuir significativamente la filtración glomerular y la función renal	1
Olmesartán - aceclofenaco	C	2	2	2	Los ARA II pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de los AINEs. Los AINEs pueden disminuir el efecto terapéutico de los ARA II. La combinación de estos dos agentes puede disminuir significativamente la filtración glomerular y la función renal	1
Olmesartán - dexketoprofeno	C	2	2	2	Los ARA II pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de los AINEs. Los AINEs pueden disminuir el efecto terapéutico de los ARA II. La combinación de estos dos agentes puede disminuir significativamente la filtración glomerular y la función renal	1
Olmesartán - metamizol	C	2	2	2	Los ARA II pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de los AINEs. Los AINEs pueden disminuir el efecto terapéutico de los ARA II. La combinación de estos dos agentes puede disminuir significativamente la filtración glomerular y la función renal	1
Valsartán - dexketoprofeno	C	2	2	2	Los ARA II pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de los AINEs. Los AINEs pueden disminuir el efecto terapéutico de los ARA II. La combinación de estos dos agentes puede disminuir significativamente la filtración glomerular y la función renal	1
Valsartán - ibuprofeno	C	2	2	2	Los ARA II pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de los AINEs. Los AINEs pueden disminuir el efecto terapéutico de los ARA II. La combinación de estos dos agentes puede disminuir significativamente la filtración glomerular y la función renal	1

- **R (Riesgo):** C: Monitorización del tratamiento; D: Considerar modificación del tratamiento; X: Evitar combinación.
- **G (Gravedad):** Menor: 1; Moderada: 2; Mayor: 3
- **E (Evidencia):** Pobre: 1; Regular: 2; Buena: 3; Excelente: 4
- **MA (Mecanismo de acción):** Desconocido: 0; Farmacocinético (FC): 1; Farmacodinámico (FD): 2; FC y FD: 3

PAREJAS DE FÁRMACOS	R	G	E	MA	RESUMEN	n
Enalapril - candesartán	D	2	3	2	Los ARA II pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de los IECAs y su concentración sérica	1
Digoxina - bisoprolol	C	2	2	2	Los betabloqueantes pueden aumentar el efecto bradicárdico de los glucósidos cardíacos	1
Insulina glargina - atenolol	C	2	2	2	Los betabloqueantes pueden aumentar el efecto hipoglucemiante de la insulina	1
Gliclazida - atenolol	C	2	3	2	Los betabloqueantes pueden aumentar el efecto hipoglucémico de las sulfonilureas; los betabloqueantes cardiosselectivos (por ejemplo acebutolol, atenolol, metoprolol y penbutolol) parecen más seguros que los no selectivos. Todos ellos pueden ocultar la taquicardia, uno de los síntomas iniciales de hipoglucemia. Los betabloqueantes oftálmicos probablemente se asocien con un menor riesgo que los sistémicos	1
Doxazosina - atenolol	C	2	3	2	Los betabloqueantes pueden aumentar la hipotensión ortostática que pueden producir los bloqueadores alfa-1. El riesgo asociado con productos oftálmicos es probablemente menor que con productos sistémicos	1
Doxazosina - bisoprolol	C	2	3	2	Los betabloqueantes pueden aumentar la hipotensión ortostática que pueden producir los bloqueadores alfa-1. El riesgo asociado con productos oftálmicos es probablemente menor que con productos sistémicos	1
Mirtazapina - alprazolam	C	2	3	2	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor del SNC de la mirtazapina	1
Mirtazapina - clomipramina	C	2	3	2	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor del SNC de la mirtazapina	1
Mirtazapina - clonazepam	C	2	3	2	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor del SNC de la mirtazapina	1
Mirtazapina - gabapentina	C	2	3	2	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor del SNC de la mirtazapina	1
Mirtazapina - lormetazepam	C	2	3	2	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor del SNC de la mirtazapina	1
Mirtazapina - topiramato	C	2	3	2	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor del SNC de la mirtazapina	1
Codeína - alprazolam	D	3	3	2	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor del SNC de los analgésicos opioides	1
Codeína - clomipramina	D	3	3	2	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor del SNC de los analgésicos opioides	1
Hidromorfina - fentanilo	D	3	3	2	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor del SNC de los analgésicos opioides	1
Tramadol - bromazepam	D	3	3	2	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor del SNC de los analgésicos opioides	1
Tramadol - ciclobenzaprina	D	3	3	2	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor del SNC de los analgésicos opioides	1

- **R (Riesgo):** C: Monitorización del tratamiento; D: Considerar modificación del tratamiento; X: Evitar combinación.
- **G (Gravedad):** Menor: 1; Moderada: 2; Mayor: 3
- **E (Evidencia):** Pobre: 1; Regular: 2; Buena: 3; Excelente: 4
- **MA (Mecanismo de acción):** Desconocido: 0; Farmacocinético (FC): 1; Farmacodinámico (FD): 2; FC y FD: 3

PAREJAS DE FÁRMACOS	R	G	E	MA	RESUMEN	n
Tramadol - clomipramina	D	3	3	2	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor del SNC de los analgésicos opioides	1
Tramadol - clonazepam	D	3	3	2	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor del SNC de los analgésicos opioides	1
Tramadol - gabapentina	D	3	3	2	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor del SNC de los analgésicos opioides	1
Tramadol - mirtazapina	D	3	3	2	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor del SNC de los analgésicos opioides	1
Zolpidem - lorazepam	D	3	3	2	Los depresores del SNC pueden aumentar el efecto depresor del SNC de zolpidem	1
Escitalopram - bilastina	C	2	3	2	Los depresores del SNC pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de los ISRS, especialmente, el riesgo de deterioro psicomotor	1
Escitalopram - clonazepam	C	2	3	2	Los depresores del SNC pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de los ISRS, especialmente, el riesgo de deterioro psicomotor	1
Escitalopram - zolpidem	C	2	3	2	Los depresores del SNC pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de los ISRS, especialmente, el riesgo de deterioro psicomotor	1
Fluoxetina - alprazolam	C	2	3	2	Los depresores del SNC pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de los ISRS, especialmente, el riesgo de deterioro psicomotor	1
Fluoxetina - bromazepam	C	2	3	2	Los depresores del SNC pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de los ISRS, especialmente, el riesgo de deterioro psicomotor	1
Fluoxetina - clorazepato	C	2	3	2	Los depresores del SNC pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de los ISRS, especialmente, el riesgo de deterioro psicomotor	1
Fluoxetina - flurazepam	C	2	3	2	Los depresores del SNC pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de los ISRS, especialmente, el riesgo de deterioro psicomotor	1
Fluoxetina - lamotrigina	C	2	3	2	Los depresores del SNC pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de los ISRS, especialmente, el riesgo de deterioro psicomotor	1
Fluoxetina - lormetazepam	C	2	3	2	Los depresores del SNC pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de los ISRS, especialmente, el riesgo de deterioro psicomotor	1
Lormetazepam - pregabalina	C	2	3	2	Los depresores del SNC pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de los ISRS; especialmente, el riesgo de deterioro psicomotor	1
Lormetazepam - topiramato	C	2	3	2	Los depresores del SNC pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de los ISRS, especialmente, el riesgo de deterioro psicomotor	1
Paroxetina - alprazolam	C	2	3	2	Los depresores del SNC pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de los ISRSs especialmente, el riesgo de deterioro psicomotor	1
Paroxetina - bromazepam	C	2	3	2	Los depresores del SNC pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de los ISRS, especialmente, el riesgo de deterioro psicomotor	1

- **R (Riesgo):** C: Monitorización del tratamiento; D: Considerar modificación del tratamiento; X: Evitar combinación.
- **G (Gravedad):** Menor: 1; Moderada: 2; Mayor: 3
- **E (Evidencia):** Pobre: 1; Regular: 2; Buena: 3; Excelente: 4
- **MA (Mecanismo de acción):** Desconocido: 0; Farmacocinético (FC): 1; Farmacodinámico (FD): 2; FC y FD: 3

PAREJAS DE FÁRMACOS	R	G	E	MA	RESUMEN	n
Paroxetina - lormetazepam	C	2	3	2	Los depresores del SNC pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de los ISRS, especialmente, el riesgo de deterioro psicomotor	1
Sertralina - diazepam	C	2	3	2	Los depresores del SNC pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de los ISRS, especialmente, el riesgo de deterioro psicomotor	1
Sertralina - lorazepam	C	2	3	2	Los depresores del SNC pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de los ISRS, especialmente, el riesgo de deterioro psicomotor	1
Sertralina - lormetazepam	C	2	3	2	Los depresores del SNC pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de los ISRS, especialmente, el riesgo de deterioro psicomotor	1
Sertralina - topiramato	C	2	3	2	Los depresores del SNC pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de los ISRS, especialmente, el riesgo de deterioro psicomotor	1
Sertralina - zolpidem	C	2	3	2	Los depresores del SNC pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de los ISRS, especialmente, el riesgo de deterioro psicomotor	1
Sertralina - zonisamida	C	2	3	2	Los depresores del SNC pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de los ISRS, especialmente, el riesgo de deterioro psicomotor	1
Alprazolam - clomipramina	C	2	2	2	Los depresores del SNC pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de otros depresores del SNC	1
Alprazolam - ketotifeno	C	2	2	2	Los depresores del SNC pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de otros depresores del SNC	1
Alprazolam - lorazepam	C	2	2	2	Los depresores del SNC pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de otros depresores del SNC	1
Alprazolam - pregabalina	C	2	2	2	Los depresores del SNC pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de otros depresores del SNC	1
Alprazolam - topiramato	C	2	2	2	Los depresores del SNC pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de otros depresores del SNC	1
Amitriptilina - bromazepam	C	2	2	2	Los depresores del SNC pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de otros depresores del SNC	1
Amitriptilina - flurazepam	C	2	2	2	Los depresores del SNC pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de otros depresores del SNC	1
Amitriptilina - lamotrigina	C	2	2	2	Los depresores del SNC pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de otros depresores del SNC	1
Amitriptilina - lorazepam	C	2	2	2	Los depresores del SNC pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de otros depresores del SNC	1
Aripiprazol - olanzapina	C	2	2	2	Los depresores del SNC pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de otros depresores del SNC	1

- **R (Riesgo):** C: Monitorización del tratamiento; D: Considerar modificación del tratamiento; X: Evitar combinación.
- **G (Gravedad):** Menor: 1; Moderada: 2; Mayor: 3
- **E (Evidencia):** Pobre: 1; Regular: 2; Buena: 3; Excelente: 4
- **MA (Mecanismo de acción):** Desconocido: 0; Farmacocinético (FC): 1; Farmacodinámico (FD): 2; FC y FD: 3

PAREJAS DE FÁRMACOS	R	G	E	MA	RESUMEN	n
Bromazepam - diazepam	C	2	2	2	Los depresores del SNC pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de otros depresores del SNC	1
Bromazepam - lormetazepam	C	2	2	2	Los depresores del SNC pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de otros depresores del SNC	1
Bromazepam - sulpirida	C	2	2	2	Los depresores del SNC pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de otros depresores del SNC	1
Bromazepam - topiramato	C	2	2	2	Los depresores del SNC pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de otros depresores del SNC	1
Ciclobenzaprina - lorazepam	C	2	2	2	Los depresores del SNC pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de otros depresores del SNC	1
Clomipramina - clonazepam	C	2	2	2	Los depresores del SNC pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de otros depresores del SNC	1
Clomipramina - gabapentina	C	2	2	2	Los depresores del SNC pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de otros depresores del SNC	1
Clomipramina - lorazepam	C	2	2	2	Los depresores del SNC pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de otros depresores del SNC	1
Clonazepam - gabapentina	C	2	2	2	Los depresores del SNC pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de otros depresores del SNC	1
Codeína - lorazepam	C	2	2	2	Los depresores del SNC pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de otros depresores del SNC	1
Diazepam - pregabalina	C	2	2	2	Los depresores del SNC pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de otros depresores del SNC	1
Diazepam - topiramato	C	2	2	2	Los depresores del SNC pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de otros depresores del SNC	1
Ebastina - lorazepam	C	2	2	2	Los depresores del SNC pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de otros depresores del SNC	1
Efavirenz - lorazepam	C	2	2	2	Los depresores del SNC pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de otros depresores del SNC	1
Flupentixol - lorazepam	C	2	2	2	Los depresores del SNC pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de otros depresores del SNC	1
Flupentixol - melitraceno	C	2	2	2	Los depresores del SNC pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de otros depresores del SNC	1
Flurazepam - lamotrigina	C	2	2	2	Los depresores del SNC pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de otros depresores del SNC	1

- **R (Riesgo):** C: Monitorización del tratamiento; D: Considerar modificación del tratamiento; X: Evitar combinación.
- **G (Gravedad):** Menor: 1; Moderada: 2; Mayor: 3
- **E (Evidencia):** Pobre: 1; Regular: 2; Buena: 3; Excelente: 4
- **MA (Mecanismo de acción):** Desconocido: 0; Farmacocinético (FC): 1; Farmacodinámico (FD): 2; FC y FD: 3

PAREJAS DE FÁRMACOS	R	G	E	MA	RESUMEN	n
Flurazepam - paliperidona	C	2	2	2	Los depresores del SNC pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de otros depresores del SNC	1
Gabapentina - sulpirida	C	2	2	2	Los depresores del SNC pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de otros depresores del SNC	1
Ketotifeno - pregabalina	C	2	2	2	Los depresores del SNC pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de otros depresores del SNC	1
Lamotrigina - paliperidona	C	2	2	2	Los depresores del SNC pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de otros depresores del SNC	1
Lorazepam - melitraceno	C	2	2	2	Los depresores del SNC pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de otros depresores del SNC	1
Lorazepam - nortriptilina	C	2	2	2	Los depresores del SNC pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de otros depresores del SNC	1
Lorazepam - pregabalina	C	2	2	2	Los depresores del SNC pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de otros depresores del SNC	1
Lorazepam - sulpirida	C	2	2	2	Los depresores del SNC pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de otros depresores del SNC	1
Ramipril - espironolactona	C	2	2	2	Los diuréticos ahorradores de potasio pueden aumentar el efecto hiperkalémico de los IECAs	1
Enalapril - torasemida	C	2	2	2	Los diuréticos del asa pueden aumentar el efecto hipotensor y nefrotóxico de los IECAs	1
Ramipril - furosemida	C	2	2	2	Los diuréticos del asa pueden aumentar el efecto hipotensor y nefrotóxico de los IECAs	1
Digoxina - furosemida	C	2	3	2	Los diuréticos del asa pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de los glucósidos cardíacos, concretamente, por la hipokalemia y la hipomagnesemia inducida por estos diuréticos	1
Digoxina - torasemida	C	2	3	2	Los diuréticos del asa pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de los glucósidos cardíacos, concretamente, por la hipokalemia y la hipomagnesemia inducida por estos diuréticos	1
Captopril - dexketoprofeno	C	2	4	3	Los IECAs pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de los AINEs, concretamente, la combinación puede producir una disminución significativa de la función renal. Los AINEs pueden disminuir el efecto antihipertensivo de los IECAs	1
Captopril - metamizol	C	2	4	3	Los IECAs pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de los AINEs; concretamente, la combinación puede producir una disminución significativa de la función renal. Los AINEs pueden disminuir el efecto antihipertensivo de los IECAs	1
Enalapril - dexketoprofeno	C	2	4	3	Los IECAs pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de los AINEs, concretamente, la combinación puede producir una disminución significativa de la función renal. Los AINEs pueden disminuir el efecto antihipertensivo de los IECAs	1

- **R (Riesgo):** C: Monitorización del tratamiento; D: Considerar modificación del tratamiento; X: Evitar combinación.
- **G (Gravedad):** Menor: 1; Moderada: 2; Mayor: 3
- **E (Evidencia):** Pobre: 1; Regular: 2; Buena: 3; Excelente: 4
- **MA (Mecanismo de acción):** Desconocido: 0; Farmacocinético (FC): 1; Farmacodinámico (FD): 2; FC y FD: 3

PAREJAS DE FÁRMACOS	R	G	E	MA	RESUMEN	n
Enalapril - etoricoxib	C	2	4	3	Los IECAs pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de los AINEs, concretamente, la combinación puede producir una disminución significativa de la función renal. Los AINEs pueden disminuir el efecto antihipertensivo de los IECAs	1
Enalapril - metamizol	C	2	4	3	Los IECAs pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de los AINEs, concretamente, la combinación puede producir una disminución significativa de la función renal. Los AINEs pueden disminuir el efecto antihipertensivo de los IECAs	1
Metformina - captopril	C	2	1	0	Los IECAs pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de metformina, incluyendo el riesgo de hipoglucemia y de acidosis láctica	1
Metformina - enalapril	C	2	1	0	Los IECAs pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de metformina, incluyendo el riesgo de hipoglucemia y de acidosis láctica	1
Atorvastatina - esomeprazol	C	3	1	1	Los inhibidores de la bomba de protones pueden aumentar la concentración sérica de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa	1
Atorvastatina - lansoprazol	C	3	1	1	Los inhibidores de la bomba de protones pueden aumentar la concentración sérica de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa	1
Atorvastatina - pantoprazol	C	3	1	1	Los inhibidores de la bomba de protones pueden aumentar la concentración sérica de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa	1
Rosuvastatina - esomeprazol	C	3	1	1	Los inhibidores de la bomba de protones pueden aumentar la concentración sérica de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa	1
Alendronato - pantoprazol	C	2	3	0	Los inhibidores de la bomba de protones pueden disminuir el efecto terapéutico de los derivados de bifosfonatos	1
Ibandrónico, ácido - lansoprazol	C	2	3	0	Los inhibidores de la bomba de protones pueden disminuir el efecto terapéutico de los derivados de bifosfonatos	1
Zoledrónico, ácido - omeprazol	C	2	3	0	Los inhibidores de la bomba de protones pueden disminuir el efecto terapéutico de los derivados de bifosfonatos	1
Glimepirida - sitagliptina	D	3	3	2	Los inhibidores de la DPP-4 pueden aumentar el efecto hipoglucemiante de las sulfonilureas	1
Perindopril - sitagliptina	C	2	2	2	Los inhibidores de la DPP-4 pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de los IECAs, concretamente, el riesgo de angioedema	1
Atorvastatina - carvedilol	C	2	3	1	Los inhibidores de la glicoproteína-P / ABCB1 pueden aumentar la concentración sérica de los sustratos de glicoproteína-P / ABCB1 y mejorar la distribución de estos sustratos en células / tejidos / órganos específicos donde la glicoproteína-P está presente en grandes cantidades (por ejemplo cerebro, linfocitos T, testículos, etc.)	1

- **R (Riesgo):** C: Monitorización del tratamiento; D: Considerar modificación del tratamiento; X: Evitar combinación.
- **G (Gravedad):** Menor: 1; Moderada: 2; Mayor: 3
- **E (Evidencia):** Pobre: 1; Regular: 2; Buena: 3; Excelente: 4
- **MA (Mecanismo de acción):** Desconocido: 0; Farmacocinético (FC): 1; Farmacodinámico (FD): 2; FC y FD: 3

PAREJAS DE FÁRMACOS	R	G	E	MA	RESUMEN	n
Paliperidona - atorvastatina	C	2	3	1	Los inhibidores de la glicoproteína-P / ABCB1 pueden aumentar la concentración sérica de los sustratos de glicoproteína-P / ABCB1 y mejorar la distribución de estos sustratos en células / tejidos / órganos específicos donde la glicoproteína-P está presente en grandes cantidades (por ejemplo cerebro, linfocitos T, testículos, etc.)	1
Warfarina - simvastatina	C	2	2	2	Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa pueden aumentar el efecto anticoagulante de los antagonistas de la vitamina K	1
Nebivolol - fluoxetina	C	1	2	1	Los inhibidores fuertes del CYP2D6 pueden aumentar la concentración sérica de nebulolol	1
Diazepam - esomeprazol	C	2	3	1	Los inhibidores moderados de CYP2C19 pueden disminuir el metabolismo de los sustratos de CYP2C19	1
Diazepam - sertralina	C	2	3	1	Los inhibidores moderados de CYP2C19 pueden disminuir el metabolismo de los sustratos de CYP2C19	1
Gliclazida - fluvastatina	C	2	3	1	Los inhibidores moderados de CYP2C9 pueden disminuir el metabolismo de los sustratos de CYP2C9	1
Gliclazida - omeprazol	C	2	3	1	Los inhibidores moderados de CYP2C9 pueden disminuir el metabolismo de los sustratos de CYP2C9	1
Torasemida - omeprazol	C	2	3	1	Los inhibidores moderados de CYP2C9 pueden disminuir el metabolismo de los sustratos de CYP2C9	1
Metformina - fluoxetina	C	2	3	0	Los ISRS pueden aumentar el efecto de los agentes hipoglucemiantes	1
Sitagliptina - escitalopram	C	2	3	0	Los ISRS pueden aumentar el efecto de los agentes hipoglucemiantes	1
AAS - fluoxetina	C	2	3	2	Los ISRS pueden aumentar el efecto antiplaquetario de la aspirina	1
Escitalopram - dexketoprofeno	D	3	3	2	Los ISRS pueden aumentar el efecto antiplaquetario de los AINEs (no selectivos). Los AINEs (no selectivos) pueden disminuir el efecto terapéutico de los ISRS	1
Escitalopram - ibuprofeno	D	3	3	2	Los ISRS pueden aumentar el efecto antiplaquetario de los AINEs (no selectivos). Los AINEs (no selectivos) pueden disminuir el efecto terapéutico de los ISRS	1
Escitalopram - naproxeno	D	3	3	2	Los ISRS pueden aumentar el efecto antiplaquetario de los AINEs (no selectivos). Los AINEs (no selectivos) pueden disminuir el efecto terapéutico de los ISRS	1
Sertralina - naproxeno	D	3	3	2	Los ISRS pueden aumentar el efecto antiplaquetario de los AINEs (no selectivos). Los AINEs (no selectivos) pueden disminuir el efecto terapéutico de los ISRS	1
Hidroclorotiazida - escitalopram	C	2	3	2	Los ISRS pueden aumentar el efecto hiponatrémico de las tiazidas y los diuréticos tiazídicos	1

- **R (Riesgo):** C: Monitorización del tratamiento; D: Considerar modificación del tratamiento; X: Evitar combinación.
- **G (Gravedad):** Menor: 1; Moderada: 2; Mayor: 3
- **E (Evidencia):** Pobre: 1; Regular: 2; Buena: 3; Excelente: 4
- **MA (Mecanismo de acción):** Desconocido: 0; Farmacocinético (FC): 1; Farmacodinámico (FD): 2; FC y FD: 3

PAREJAS DE FÁRMACOS	R	G	E	MA	RESUMEN	n
Propranolol - sertralina	C	2	2	1	Los ISRS pueden aumentar la concentración sérica de los betabloqueantes	1
Clomipramina - venlafaxina	C	3	3	2	Los moduladores de la serotonina pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de otros moduladores de serotonina, lo que puede desarrollar un síndrome serotoninérgico	1
Duloxetina - fentanilo	C	3	3	2	Los moduladores de la serotonina pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de otros moduladores de serotonina, lo que puede desarrollar un síndrome serotoninérgico	1
Litio - venlafaxina	C	3	3	2	Los moduladores de la serotonina pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de otros moduladores de serotonina, lo que puede desarrollar un síndrome serotoninérgico	1
Mirtazapina - trazodona	C	3	3	2	Los moduladores de la serotonina pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de otros moduladores de serotonina, lo que puede desarrollar un síndrome serotoninérgico	1
Sertralina - venlafaxina	C	3	3	2	Los moduladores de la serotonina pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de otros moduladores de serotonina, lo que puede desarrollar un síndrome serotoninérgico	1
Escitalopram - tramadol	C	3	3	2	Los moduladores de la serotonina pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de tramadol, aumentando el riesgo de convulsiones. Tramadol pueden aumentar el efecto serotoninérgico de los moduladores de la serotonina, lo que podría desarrollar un síndrome serotoninérgico	1
Venlafaxina - tramadol	C	3	3	2	Los moduladores de la serotonina pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de tramadol, aumentando el riesgo de convulsiones. Tramadol pueden aumentar el efecto serotoninérgico de los moduladores de la serotonina, lo que podría desarrollar un síndrome serotoninérgico	1
Melitraceno - flupentixol	C	2	3	0	Los moduladores de serotonina pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de los agentes antipsicóticos, concretamente, el bloqueo de la dopamina, lo que probablemente aumenta el riesgo de síndrome neuroléptico maligno. Los agentes antipsicóticos pueden aumentar el efecto serotoninérgico de los moduladores de la serotonina, lo que podría desarrollar un síndrome serotoninérgico	1

- **R (Riesgo):** C: Monitorización del tratamiento; D: Considerar modificación del tratamiento; X: Evitar combinación.
- **G (Gravedad):** Menor: 1; Moderada: 2; Mayor: 3
- **E (Evidencia):** Pobre: 1; Regular: 2; Buena: 3; Excelente: 4
- **MA (Mecanismo de acción):** Desconocido: 0; Farmacocinético (FC): 1; Farmacodinámico (FD): 2; FC y FD: 3

PAREJAS DE FÁRMACOS	R	G	E	MA	RESUMEN	n
Venlafaxina - olanzapina	C	2	3	0	Los moduladores de serotonina pueden aumentar los efectos adversos / tóxicos de los agentes antipsicóticos, concretamente, el bloqueo de la dopamina, lo que probablemente aumenta el riesgo de síndrome neuroléptico maligno. Los agentes antipsicóticos pueden aumentar el efecto serotoninérgico de los moduladores de la serotonina, lo que podría desarrollar un síndrome serotoninérgico	1
Olanzapina - valproico, ácido y derivados	C	2	2	1	Los productos de valproato pueden disminuir la concentración sérica de olanzapina	1
Warfarina - AAS	D	3	4	2	Los salicilatos pueden aumentar el efecto anticoagulante de los antagonistas de la vitamina K	1
Gliclazida - AAS	C	2	3	2	Los salicilatos pueden aumentar el efecto de los agentes hipoglucemiantes	1
Insulina glargina - AAS	C	2	3	2	Los salicilatos pueden aumentar el efecto de los agentes hipoglucemiantes	1
Pioglitazona - AAS	C	2	3	2	Los salicilatos pueden aumentar el efecto de los agentes hipoglucemiantes	1
Repaglinida - AAS	C	2	3	2	Los salicilatos pueden aumentar el efecto de los agentes hipoglucemiantes	1
Saxagliptina - AAS	C	2	3	2	Los salicilatos pueden aumentar el efecto de los agentes hipoglucemiantes	1
Enalapril - triflusal	C	2	3	2	Los salicilatos pueden aumentar el efecto nefrotóxico de los IECAs y disminuir su efecto terapéutico	1
AAS - furosemida	C	2	3	1	Los salicilatos pueden disminuir el efecto diurético de los diuréticos del asa. Los diuréticos del asa pueden aumentar la concentración sérica de salicilatos	1
AAS - pentoxifilina	C	2	3	2	Pentoxifilina puede aumentar el efecto de los agentes con propiedades antiplaquetarias	1
Carvedilol - pentoxifilina	C	2	3	2	Pentoxifilina puede aumentar el efecto hipotensor de los agentes reductores de la presión arterial	1
Enalapril - pentoxifilina	C	2	3	2	Pentoxifilina puede aumentar el efecto hipotensor de los agentes reductores de la presión arterial	1
Atorvastatina - ranolazina	C	2	3	0	Ranolazina puede aumentar la concentración sérica de atorvastatina	1
Metformina - ranolazina	D	3	3	0	Ranolazina puede aumentar la concentración sérica de metformina	1
Metformina - topiramato	C	2	3	2	Topiramato puede aumentar los efectos adversos / tóxicos de metformina	1
Warfarina - torasemida	C	2	3	1	Torasemida puede aumentar la concentración sérica de warfarina	1
Trazodona - venlafaxina	D	3	3	2	Venlafaxina puede aumentar el efecto serotoninérgico de trazodona, lo que podría desarrollar un síndrome serotoninérgico	1

- **R (Riesgo):** C: Monitorización del tratamiento; D: Considerar modificación del tratamiento; X: Evitar combinación.
- **G (Gravedad):** Menor: 1; Moderada: 2; Mayor: 3
- **E (Evidencia):** Pobre: 1; Regular: 2; Buena: 3; Excelente: 4
- **MA (Mecanismo de acción):** Desconocido: 0; Farmacocinético (FC): 1; Farmacodinámico (FD): 2; FC y FD: 3