

# Introducción a las **INTERACCIONES** **FARMACOLÓGICAS**

1<sup>a</sup> edición



Coordinado por **Lourdes Girona Brumós**



Estimados socios,

Es un placer presentaros este libro sobre Interacciones Farmacológicas, que recoge y amplía el material dado en el Curso de Interacciones que organizó la SEFH y que se realizó durante los años 2011-2012.

El curso entonces y el libro ahora, intentan dar respuesta a la demanda de muchos de vosotros que, ante unos pacientes polimedicados y con una terapia cada vez más compleja, necesitan actualizar y profundizar sus conocimientos farmacoterapéuticos.

Para ello hemos contado con profesionales de reconocido prestigio, la mayoría compañeros nuestros, que han colaborado con ilusión y profesionalidad, sabedores de la dificultad que se nos presenta en el día a día de nuestra profesión, haciendo posible un libro que como el curso es técnico, denso y a la vez ameno para facilitar su lectura y comprensión.

Saludos cordiales.

*José Luis Poveda*

Presidente

*Lourdes Girona*

Coordinadora

## AUTORES

### **Azucena Aldaz Pastor**

Farmacéutica especialista en farmacia hospitalaria.

Jefe de Sección de Farmacocinética Clínica del Servicio de Farmacia de la Clínica Universidad de Navarra.

### **Vicente Arocas Casañ**

Farmacéutico especialista en farmacia hospitalaria.

Adjunto del Servicio de Farmacia del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia.

### **Olga Delgado Sánchez**

Farmacéutica especialista en farmacia hospitalaria. Jefe del Servicio de Farmacia del Hospital Universitari Son Espases. Palma de Mallorca.

### **Teresa Eyaralar Riera**

Farmacéutica titular de la Farmacia de Carbayin Alto.

Asturias.

### **Gabriel Gil Luján**

Farmacéutico especialista en farmacia hospitalaria. Adjunto del Servicio de Farmacia del Parc Sanitari Sant Joan de Déu. Sant Boi de Llobregat, Barcelona.

### **Lourdes Girona Brumós**

Farmacéutica especialista en farmacia hospitalaria. Jefe de Sección del Servicio de Farmacia del Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

### **Cristina Ibáñez Collado**

Farmacéutica especialista en farmacia hospitalaria. Dirección de Farmacia de la Región Sanitaria Barcelona. Servei Català de la Salut. Barcelona.

### **Juan Carlos Juárez Giménez**

Farmacéutico especialista en farmacia hospitalaria. Adjunto del Servicio de Farmacia del Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

### **Pilar Lalueza Broto**

Farmacéutica especialista en farmacia hospitalaria. Adjunta del Servicio de Farmacia del Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

**Rosa María López Galera**

Farmacéutica especialista en Bioquímica Clínica. Facultativo especialista en el Servicio de Bioquímica y Genética Molecular. Hospital Clínic de Barcelona.

**María Luisa Martín Barbero**

Farmacéutica especialista en farmacia hospitalaria.  
Adjunta del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

**Iciar Martínez López**

Farmacéutica especialista en farmacia hospitalaria. Adjunta del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca.

**Ángeles de Miguel Guijarro**

Médico especialista en anestesiología y reanimación.  
Adjunta del Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

**José Bruno Montoro Ronsano**

Farmacéutico especialista en farmacia hospitalaria.  
Adjunto del Servicio de Farmacia del Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

**María Oliveras Arenas**

Farmacéutica especialista en farmacia hospitalaria.  
Adjunta del Servicio de Farmacia Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

**José Cristián Plaza Plaza**

Farmacéutico titulado de la Pontificia Universidad Católica de Chile.

**Begoña Porta Oltra**

Farmacéutica especialista en farmacia hospitalaria.  
Adjunta del Servicio de Farmacia del Hospital Universitari Dr. Peset. Valencia.

**María Ángeles Porta Sánchez**

Farmacéutica especialista en farmacia hospitalaria.  
Adjunta del Servicio de Farmacia del Complejo Hospitalario Universitario A Coruña. A Coruña.

**Leonor Pou Clavé**

Farmacéutica especialista en Bioquímica Clínica.  
Adjunta del Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

**M<sup>a</sup> Victoria Ribera Canudas**

Médico especialista en anestesiología y reanimación.  
Responsable de la Unidad de Dolor del Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

**Ramón Ribera Montañá**

Farmacéutico especialista en farmacia hospitalaria.  
Jefe del Servicio de Farmacia de los Centros Asistenciales Dr. Emili Mira. Instituto de Neuro-psiquiatría y Adicciones del Consorci Mar Parc de Salut de Barcelona.

**Esteban Ribera Pascuet**

Médico especialista en medicina interna - enfermedades infecciosas.  
Coordinador de Infección por VIH del Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

**Elena Villamañan Bueno**

Farmacéutica especialista en farmacia hospitalaria.  
Adjunta del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario La Paz. Madrid.

## ÍNDICE

### CAPÍTULO 1

Interacciones farmacológicas: descripción y mecanismo y actitud clínica ante las interacciones farmacológicas

*Lourdes Girona Brumós* ..... 12-65

### CAPÍTULO 2

Conceptos generales sobre interacciones farmacológicas: clasificación y probabilidad

*Juan Carlos Juárez Giménez* ..... 66-95

### CAPÍTULO 3

Farmacogenética de los citocromos p450 (cyp450)

*José Cristián Plaza Plaza* ..... 96-131

### CAPÍTULO 4

Interacciones farmacológicas de la terapia oncológica

*Azucena Aldaz Pastor y Begoña Porta Oltra* ..... 132-183

### CAPÍTULO 5

Interacciones farmacológicas de la terapia anticoagulante y antiagregante

*Lourdes Girona Brumós y Pilar Lalueza Broto* ..... 184-225

### CAPÍTULO 6

Interacciones farmacológicas de los antibióticos y antifúngicos

*Olga Delgado Sánchez y Cristina Ibáñez Collado* ..... 226-263

### CAPÍTULO 7

Interacciones farmacológicas de los antirretrovirales

*Juan Carlos Juárez Giménez, Rosa María López Galera y Esteban Ribera Pascuet* ..... 264-339

### CAPÍTULO 8

Interacciones farmacológicas de la terapia cardiovascular

*Cristina Ibañez Collado, Itziar Martínez López y Elena Villamañan Bueno* ..... 340-403

### CAPÍTULO 9

Interacciones farmacológicas de los fármacos utilizados en anestesia

*María Luisa Martín Barbero y Ángeles de Miguel Guijarro* ..... 404-435

**CAPÍTULO 10**

Interacciones farmacológicas de los analgésicos y terapia coadyuvante

*M<sup>a</sup> Victoria Ribera Canudas, María Oliveras Arenas y Cristina Ibáñez Collado*..... 436-497

**CAPÍTULO 11**

Interacciones farmacológicas de fármacos con acción sobre el sistema nervioso central:  
ansiolíticos e hipnóticos, antidepresivos, antipsicóticos

*Pilar Lalueza Broto, Lourdes Girona Brumós y Ramón Ribera Montaña*..... 498-545

**CAPÍTULO 12**

Interacciones farmacológicas de fármacos con acción sobre el sistema nervioso central:  
antiparkinsonianos, fármacos contra la enfermedad de alzheimer y antiepilépticos

*Pilar Lalueza Broto y Lourdes Girona Brumós* ..... 546-575

**CAPÍTULO 13**

Interacciones farmacológicas de los antidiabéticos, de la terapia hormonal, de los  
inmunosupresores y del tratamiento de la hipertensión pulmonar y de la disfunción eréctil

*Ángeles Porta Sánchez, Gabriel Gil Luján, Leonor Pou Clavé,  
Rosa María López Galera y Vicente Arocas Casany* ..... 576-657

**CAPÍTULO 14**

Interacciones farmacológicas de la fitoterapia

*José Bruno Montoro Ronsano y Juan Carlos Juárez Giménez*..... 658-693

**CAPÍTULO 15**

Sistemas de detección y prevención de las interacciones farmacológicas. Experiencias en  
atención primaria y hospitalaria

*Pilar Lalueza Broto, Teresa Eyaralar Riera y Lourdes Girona Brumós* ..... 694-731

---

**CAPÍTULO 1**

**INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS: DESCRIPCIÓN Y MECANISMOS  
ACTITUD CLÍNICA ANTE LAS INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**

**Lourdes Girona Brumós**

---

## 1. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

El administrar a los pacientes la mejor terapia posible, es una de las obligaciones de los profesionales sanitarios y de los Sistemas Nacionales de Salud. Pero para conseguir la máxima efectividad terapéutica es necesario en muchas ocasiones administrar varios medicamentos, aumentando el riesgo de aparición de efectos adversos, a veces a causa de la propia asociación como consecuencia de alguna interacción farmacológica.

Es en este escenario terapéutico, donde el conocimiento y manejo de las interacciones farmacológicas adquiere una gran importancia, y donde surge la necesidad de aportar a los profesionales sanitarios, y en nuestro caso, a los farmacéuticos clínicos-hospitalarios, una serie de conocimientos para predecir y prevenir los riesgos que una inadecuada asociación de fármacos pueda causar en los pacientes.

La acción de un medicamento puede alterarse por la acción de los alimentos, por la enfermedad o por las características del paciente, pero, en este libro, vamos a centrarnos en las interacciones fármaco-fármaco, incluida la fitoterapia, que se producen en el interior del organismo, por la gran importancia que tienen en la práctica clínica, y porque es un aspecto en donde la aportación del farmacéutico puede ser fundamental.

### **Idea clave**

- *Una Interacción Farmacológica se produce cuando la actividad o el efecto de un fármaco se ven alterados por la presencia o por la acción de otro. En todas las interacciones hay por lo menos un fármaco objeto, cuya acción es modificada por la de otro, el fármaco precipitante, y en algunas ocasiones ambos fármacos pueden ser precipitantes y objetos a vez.*

Cabe destacar que en la terapia farmacológica, a menudo, se asocian fármacos para obtener éxitos terapéuticos, evitando o minimizando los efectos adversos. El éxito obtenido hace que sean asociaciones frecuentes en la clínica. Son un ejemplo de ello la combinación de diuréticos e **IECA**, en el tratamiento de la hipertensión arterial; **corticosteroides** y **beta-adrenérgicos inhalados**, en el control del asma; **ritonavir** y otros **inhibidores de la proteasa** para obtener concentraciones terapéuticas de los antirretrovirales. Son interacciones farmacológicas beneficiosas.

Otras interacciones, la mayoría, las que más preocupan, son las que pueden poner en peligro la vida del paciente, por fracaso terapéutico o por toxicidad. La frecuencia con que aparecen y la intensidad del efecto van a determinar la importancia clínica de la interacción.

Otras variables que pueden influir en la aparición y consecuencias de la interacción son edad, sexo, características morfológicas y aspectos fisiopatológicos de los pacientes, sin olvidar los polimorfismos genéticos, que gracias a los avances de la investigación en esta área van adquiriendo una importancia cada vez mayor.

## 2. MECANISMO DE LAS INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Las interacciones farmacológicas se producen, en general, por dos mecanismos diferentes y, en base a ello, se clasifican en interacciones farmacodinámicas y en interacciones farmacocinéticas, aunque en ocasiones puede ocurrir que en una misma interacción confluyan mecanismos farmacodinámicos y farmacocinéticos.

### 2.1. Interacciones Farmacodinámicas

Las interacciones farmacodinámicas son aquellas debidas a la influencia que tiene un fármaco sobre el efecto de otro en los receptores u órganos en los que actúa.

#### Idea clave

- *Las interacciones farmacodinámicas son relativamente previsibles ya que se relacionan con los principales efectos de los medicamentos, terapéuticos y adversos. Suelen ser comunes a los componentes de un mismo grupo terapéutico, a los que tienen una estructura química parecida, o un perfil terapéutico o de toxicidad similar.*

Este tipo de interacción puede realizarse en los receptores farmacológicos (fenómenos de sinergia, potenciación, agonismo parcial, antagonismo, hipersensibilización o desensibilización de receptores), en los procesos moleculares subsiguientes a la activación de receptores y en sistemas fisiológicos distintos que se contrarrestan o se contraponen entre sí<sup>1,2</sup>.

En lo que se refiere al efecto aditivo de los efectos adversos, por la gravedad que pueden causar y por ocurrir con medicamentos que se utilizan frecuentemente, se analizarán el síndrome neuroléptico maligno, el síndrome serotoninérgico y la prolongación del segmento QT y “torsade de pointes”.

### 2.1.1. Síndrome neuroléptico maligno

El síndrome neuroléptico maligno (SNM) es una reacción idiosincrática poco frecuente que afecta aproximadamente al 0,5% de los pacientes tratados con neurolépticos. Se describió por primera vez en 1960, aunque no fue hasta 1980 en que se establecieron los factores de riesgo y su tratamiento. Es una reacción adversa muy grave, que puede poner en peligro la vida del paciente y que aparece cuando se utilizan dosis elevadas de neurolépticos potentes.

#### Idea clave

- *El SNM tiene un periodo de latencia de 1 a 3 días.*
- *El paciente puede presentar hipertermia, rigidez muscular, temblor u otros movimientos anormales, elevación de la creatininkinasa, confusión, mutismo, taquicardia, taquipnea o hipoxia, inestabilidad del pulso y de la tensión arterial, sudoración, sialorrea, incontinencia urinaria, estupor, leucocitosis y acidosis metabólica.*

Debe sospecharse SNM en los pacientes en tratamiento con neurolépticos y con fiebre de origen desconocido. El tratamiento consiste en terapia de soporte que debe incluir un agonista dopaminérgico (bromocriptina) y dantroleno<sup>3</sup>.

En la tabla 1 se describen los medicamentos que pueden causarlo, por lo que la asociación de estos fármacos aumenta el riesgo de interacción. También si se asocian con fármacos inhibidores enzimáticos, que aunque no lo causan, pueden aumentar las concentraciones plasmáticas del fármaco objeto de interacción y la toxicidad.

**Tabla 1.**  
Fármacos que pueden causar Síndrome Neuroléptico Maligno<sup>4,5</sup>

Amantadina	Doxepina	Metoclopramida	Nortriptilina	Tolcapona
Amisulprida	Droperidol	Entacapona	Quetiapina	Trifluoperazina
Amitriptilina	Entacapona	Olanzapina	Risperidona	Trimipramina
Aripiprazol	Flufenazina	Paliperidona	Sertindol	Venlafaxina
Asenapina	Haloperidol	Paroxetina	Sertralina	Ziprasidona
Clorpromazina	Imipramina	Perfenazina	Sulpirida	Zonisamida
Clotiapina	Levomepromazina	Pergolida	Tetrabenazina	Zuclopentixol
Clozapina	Maprotilina	Periciazina	Tiaprida	
Dosulepina	Metilfenidato	Pimozida	Tiopropenazina	

### 2.1.2. Síndrome serotoninérgico

El síndrome serotoninérgico (SSN) representa un conjunto de signos y síntomas atribuidos a una actividad excesiva de la neurotransmisión serotoninérgica en el sistema nervioso central y periférico. Los síntomas del SSN se describieron ya en los años 50 en pacientes en tratamiento con iproniazida, un inhibidor de la monoamino oxidasa (IMAO) no selectivo, utilizado como tuberculostático y con dolantina. En la década de los 80 se utiliza ya el término síndrome serotoninérgico al describir los síntomas aparecidos en pacientes en tratamiento con **IMAO** y **clomipramina**, y se atribuye a la interacción farmacológica entre estos fármacos. Los pacientes pueden presentar hipertensión arterial, taquicardia, taquiapnea, hipertermia con diaforesis, midriasis, aumento del tono intestinal, agitación, mioclonía, hiperreflexia y coma.

El SSN puede aparecer como resultado de la sobredosificación de fármacos que aumenten el tono serotoninérgico o por la interacción de éstos con fármacos con acciones parecidas o que incrementen sus concentraciones plasmáticas<sup>6</sup>.

#### Idea clave

- El SSN tiene un periodo de latencia de menos de 24 h.
- El paciente puede presentar hipertermia, rigidez, mioclonía, hiperreflexia, hiperactividad, escalofríos, sudores, inestabilidad autonómica, confusión, irritabilidad, agitación, delirio y coma.

**Tabla 2.**  
Fármacos que pueden causar Síndrome Serotoninérgico<sup>4,5</sup>

Amitriptilina	Dolantina	Hipérico	Nortriptilina	Tranilcipromina
Bupropion	Dosulepina	Imipramina	Paroxetina	Trazodona
Buspirona	Doxepina	Linezolid	Rasagilina	Trimipramina
Ciclobenzaprida	Duloxetina	Maprotilina	Selegilina	Venlafaxina
Citalopram	Escitalopram	Metiltionina	Sertralina	
Clomipramina	Fentanilo	Mianserina	Sibutramina	
Dapoxetina	Fluoxetina	Mirtazapina	Tapentadol	
Dextrometorfano	Fluvoxamina	Moclobemida	Tramadol	

El hecho de que algunos **fármacos serotoninérgicos**, como los antidepresivos **inhibidores de la recaptación de la serotonina** (ISRS), hayan alcanzado amplias cuotas de mercado, al

igual que el parche de **fentanilo**, que se ha convertido en el opiáceo de elección para muchos pacientes y el hecho de que la utilización de **linezolid**, antibiótico que difícilmente se relaciona con los efectos serotoninérgicos, hace que sea un efecto adverso relativamente frecuente, especialmente como consecuencia de una interacción farmacológica. Un ejemplo lo tenemos en la interacción entre **linezolid** y **mirtazapina**.

#### CASO CLÍNICO

##### Interacción entre linezolid y mirtazapina<sup>7</sup>

- Un hombre de 72 años de edad desarrolló síndrome serotoninérgico (SSN) durante la administración concomitante de linezolid y mirtazapina.
- Tras una intervención quirúrgica de colectomía parcial por cáncer de colon, presentó complicaciones postoperatorias con fracaso de sutura y peritonitis posterior, con dolor abdominal y shock séptico, que precisó ingreso en la UCI.
- El día 35 del postoperatorio, presentó fiebre y se le administró linezolid, 600 mg cada 12 horas y se le añadió mirtazapina, 30 mg al día, por su estado de ánimo.
- Veinticuatro horas después de iniciar el tratamiento con el antidepresivo, presentó insomnio y confusión. Durante los días siguientes presentó mioclonía en lengua y labios y taquicardia, con 140 latidos por minuto, en ritmo sinusal. La hemodinámica y el estado respiratorio hizo sospechar un SSN.
- A los 7 días de tratamiento se suspendieron linezolid y mirtazapina. A las 72 horas los síntomas se habían resuelto, excepto la taquicardia sinusal (110 latidos por minuto) que se normalizó a los 7 días.

#### Discusión

- Los autores atribuyeron el SSN a la asociación de mirtazapina y linezolid.
- La mirtazapina es un antidepresivo tetracíclico, que aumenta la neurotransmisión noradrenérgica y serotoninérgica a nivel central. La ficha técnica contraindica la administración concomitante de mirtazapina con IMAO ni en las dos semanas posteriores a la suspensión del tratamiento con el IMAO.
- El linezolid es un antibiótico que tiene un efecto IMAO reversible no selectivo. Dos de sus metabolitos se relacionan estructuralmente con la moclobemida, lo que hace que su asociación con fármacos serotoninérgicos pueda causar SSN, y que el riesgo se mantenga durante 2 semanas, cuando ya no hay linezolid en el organismo. El SSN se produce muy raramente en pacientes tratados sólo con mirtazapina.

### 2.1.3. “Torsade de pointes”

Varios fármacos, especialmente los **antiarrítmicos de los grupos IA y III**, pueden causar prolongación del segmento QT que puede evolucionar y dar un cuadro de arritmia ventricular grave “torsade de pointes”, que puede ser fatal.

Existen factores de riesgo como género femenino, enfermedad cardíaca previa, dosis altas de fármacos causantes, antecedentes familiares de riesgo de prolongación del segmento QT e hipopotasemia, que aumentan la probabilidad de que se produzca<sup>8</sup>. En la siguiente tabla se relacionan los fármacos que pueden prolongar el segmento QT.

**Tabla 3.**  
Fármacos que pueden prolongar el segmento QT<sup>4,5</sup>

<b>Amantadina</b>	<b>Dronedarona</b>	Lenalidomida	Periciazina	<b>Sotalol</b>
<b>Amiodarona</b>	<b>Droperidol</b>	Levofloxacino	<b>Pimozide</b>	Sulpirida
<b>Amisulpride</b>	Ebastina	Levomepromazina	<b>Piperaquina</b>	Sunitinib
Amitriptilina	Eribulina	Levosimendan	Pipotiazina	Telaprevir
Aripiprazol	<b>Eritromicina IV</b>	Maprotilina	Posaconazol	Telitromicina
Arsenic trióxido	<b>Escitalopram</b>	Metadona	<b>Procainamida</b>	Terfenadina
Atazanavir	<b>Flecainida</b>	Mizolastina	<b>Propafenona</b>	Tetrabenazina
Atomoxetina	Fluconazol	Moxifloxacino	Quetiapina	Tiaprida
Azitromicina	Flufenazina	Nicardipino	Quinidina	Tolterodina
Cilostazol	Formoterol (inh)	Niloptinib	Ranolazina	<b>Toremifeno</b>
Ciprofloxacino	Foscarnet	Octeotrida	Retigabina	Trazodona
<b>Citalopram</b>	Granisetron	Ofloxacino	Retigotina	Trifluoperazina
<b>Claritromicina</b>	Haloperidol	Olanzapina	Risperidona	Tropisetron
<b>Clomipramina</b>	Hidroquinidina	Ondansetron	<b>Saquinavir</b>	Vardenafilo
Clorpromazina	Itraconazol	Paliperidona	<b>Sertindol</b>	<b>Vinflunina</b>
Clozapina	Ivabridina	Pazopanib	Sertralina	Voriconazol
Dasatinib	Ketoconazol	Palonosetron	Solifenacina	<b>Ziprasidona</b>
<b>Disopiramida</b>	Lapatinib	Pentamidina	Sorafenib	<b>Zuclopentixol</b>

En negrita fármacos cuya ficha técnica contraindica su asociación con fármacos con riesgo de prolongar el QT

Su incidencia es menor, pero puede causarlo numerosos fármacos y en las fichas técnicas se contraindica o se recomienda evitar en lo posible, la asociación de estos fármacos.

### 2.1.4. Otras

Entre las interacciones farmacodinámicas también son importantes las causadas por la suma de efectos adversos, como los **atropínicos** o los **dopaminérgicos**, por las que producen bradicardia (**antiarrítmicos, betabloqueantes, digitálicos, inhibidores de la colinesterasa**, etc.), aumento del riesgo hemorrágico a causa de la asociación de fármacos que por los mismos o distintos mecanismos modifican la coagulación, por la suma de efectos indeseables sobre el músculo (**estatinas, fibratos, ezetimiba, daptomicina**), por antagonismo de acción sobre la tensión arterial (**antihipertensores y antiinflamatorios no esteroideos**), por riesgo de hiperpotasemia (**Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, diuréticos ahorradores de potasio, heparinas**) y muchas más.

La relación de las posibles interacciones farmacodinámicas es tan amplia como la de los efectos farmacológicos. Las asociaciones terapéuticas se basan fundamentalmente en la sinergia y potenciación de efectos terapéuticos, pero en numerosas ocasiones, como en los ejemplos citados, se potencia la toxicidad y son peligrosas para el paciente.

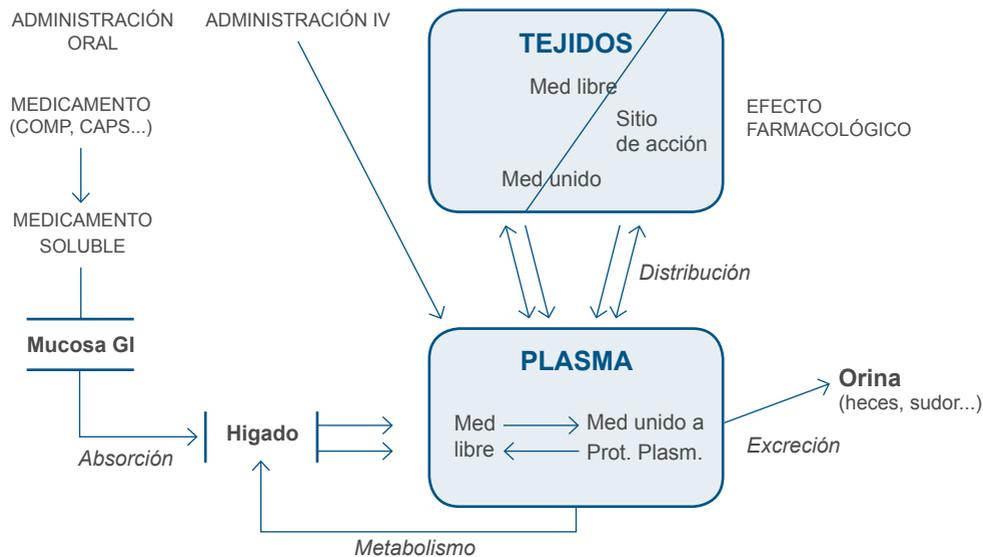
#### Idea clave

- El conocimiento del perfil farmacodinámico de los fármacos y de los mecanismos farmacocinéticos junto con la influencia de las características de los pacientes, permite conocer y prever posibles interacciones farmacológicas.

## 2.2. Interacciones Farmacocinéticas

Las interacciones farmacocinéticas son aquellas debidas a la influencia que tiene un fármaco sobre el ciclo de otro en el organismo. Incluye alteraciones de la absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME).

Figura 1. Esquema de los procesos farmacocinéticos



Una vez que el medicamento llega al compartimento central, al torrente circulatorio, se distribuye por todo el organismo hasta llegar a los receptores para realizar su efecto terapéutico, pero también los efectos adversos. En la figura 1 se describe el esquema farmacocinético tras la administración oral y endovenosa.

Afortunadamente, el establecimiento de los límites de las concentraciones plasmáticas, que marcan los márgenes dentro de los cuales muchos medicamentos se comportan con cierta seguridad, hace que la monitorización terapéutica sea una herramienta útil en el manejo de estos fármacos.

### 2.2.1. Monitorización terapéutica

La magnitud de la respuesta farmacológica, sea terapéutica o tóxica, se relaciona con la concentración del fármaco en los lugares donde actúa. Pero, como no es posible conocer este valor, en su lugar se recurre a la medición de sus concentraciones plasmáticas, ya que éstas se relacionan con la concentración del fármaco en los lugares de acción y el tiempo de permanencia.

#### Idea clave

- La efectividad y seguridad de muchos de los medicamentos objeto de la interacción puede establecerse por los valores de las concentraciones plasmáticas. Existen valores que delimitan la zona en que el fármaco actúa con cierta eficacia y seguridad.

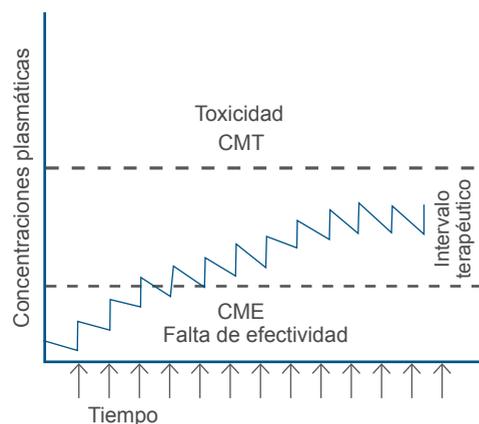
La concentración mínima eficaz (CME) es aquella por encima de la cual suele observarse efecto terapéutico. La concentración mínima tóxica (CMT) es aquella por encima de la cual suelen observarse efectos tóxicos. La distancia entre CMT y CME nos da el intervalo terapéutico de un medicamento.

La monitorización de las concentraciones plasmáticas permite, además, establecer la frecuencia con que debe administrarse un fármaco.

#### Idea clave

- Los fármacos objeto de interacción, cuyo fracaso terapéutico o toxicidad pueda suponer un riesgo vital para el paciente, son los que pueden presentar interacciones graves. Si, además, tienen un intervalo terapéutico estrecho, el riesgo es mayor.

Figura 2. Concentraciones plasmáticas

**Idea clave**

- Si un medicamento tiene un intervalo terapéutico estrecho, pequeñas variaciones de sus concentraciones plasmáticas pueden causar fallo terapéutico o toxicidad. Si el intervalo es mayor el riesgo es menor.
- La monitorización terapéutica permite prever, detectar y, en ocasiones, evitar interacciones farmacológicas.

**2.2.2. Absorción**

Los medicamentos que se administran, excepto los que se hacen por vía endovenosa, deben absorberse. Los que lo hacen por vía oral deben superar la complejidad que supone la barrera gastrointestinal. Primero, los principios activos deben disolverse para poder ser absorbidos. Hay que evitar que en la luz gastrointestinal existan compuestos que impidan su solución y/o posterior absorción. Las interacciones farmacocinéticas relacionadas con la absorción, suelen modificar la biodisponibilidad del fármaco, por la cantidad total de medicamento absorbido, o por la variación de la velocidad con que lo hace. Estos cambios pueden deberse a cambios en el pH gastrointestinal, a la formación de quelatos o compuestos no absorbibles, a la toxicidad gastrointestinal y a la alteración de la absorción.

**2.2.2.1. Cambios del pH Gastrointestinal**

Cuando la reducción de la biodisponibilidad del medicamento objeto de la interacción puede afectar su eficacia terapéutica de manera significativa y poner en peligro la vida del paciente, la interacción es grave. El ejemplo más ilustrativo es el caso de **atazanavir e inhibidores de la bomba de protones (IBP)** que disminuyen de forma relevante la absorción de atazanavir debido al aumento de pH gástrico, impidiendo obtener concentraciones plasmáticas eficaces. Esta interacción ha obligado a la AEMPS a publicar una nota informativa alertando de este riesgo<sup>9</sup>. La ventaja de la prolongada  $t_{1/2}$  de los IBP, impide en este caso su utilización.

En otras ocasiones, por las características del fármaco objeto, el riesgo es menor, pero la amplia utilización de IBP, obliga a tomar precauciones cuando se administran con fármacos en que su absorción puede estar afectada, como es el caso de las formas orales de **itraconazol** o **ketoconazol**<sup>10,11</sup> este último retirado recientemente del mercado.

**CASO CLÍNICO****Interacción entre omeprazol y sales de hierro administradas por vía oral<sup>12</sup>**

- La terapia de reemplazamiento de hierro fue inefectiva en 2 pacientes de 51 y 83 años de edad, que habían recibido omeprazol por molestias gastrointestinales; las 2 mujeres eran anémicas como consecuencia de las hemorragias gastrointestinales.
- La paciente de 51 años fue diagnosticada de gastritis erosiva y anemia por deficiencia de hierro e inició tratamiento con omeprazol oral 20 mg / día y sulfato ferroso, 325 mg tres veces al día; al inicio del tratamiento el valor de hemoglobina era de 10,2 g/dL y el VCM era de 76. Los resultados, 6 meses después revelaron que todavía estaba anémica con valores de hemoglobina de 9,9 g/dL y VCM de 76.
- Tras realizar pruebas sobre la absorción de hierro con la administración de 3 dosis de sulfato ferroso, 325 mg, y analizar las concentraciones de hierro en suero a los 0, 30, 60 y 120 minutos se sugirió una malabsorción de hierro. Se suspendió el omeprazol y 2 meses después los valores de hemoglobina eran de 11,5 g/dL y el VCM de 82, lo que indica una respuesta positiva al tratamiento.
- La mujer de 83 años, diagnosticada de erosión gástrica y anemia, tenía unos valores de hemoglobina de 9,3 g/dL y un VCM de 80, e inició tratamiento con omeprazol y hierro. A los 6 meses la hemoglobina era inferior a 10 g/dL y se suspendió el omeprazol. A los 2 meses, la hemoglobina era de 11.8 g/dL y el VCM 86.

## Discusión

- Según la observación de los autores, la hipoclorhidria inducida por el omeprazol pudo impedir la absorción del hierro administrado por vía oral.
- En ambos casos, la suspensión del IBM mejoró la absorción de hierro y los valores de hemoglobina y del VCM aumentaron significativamente.
- La generalización de la utilización de IBP para evitar las molestias gástricas, independientemente de la causa que las origine, hace que frecuentemente se asocien con las sales de hierro, lo que impide obtener el efecto terapéutico.
- Esta interacción no se encuentra descrita en las fichas técnicas de los medicamentos consultados, (Fero-gradumet<sup>®</sup>, Ferro Sano<sup>®</sup>) a pesar de que muchas de las presentaciones son gastrorresistentes. Sí recogen el que no debe administrarse junto con antiácidos que contengan calcio, aluminio y magnesio, y que debe dejarse un intervalo entre la toma de antiácidos y sales de hierro de 2 horas como mínimo para evitar la disminución de la absorción gastrointestinal de las sales de hierro<sup>13,14</sup>.
- En las ocasiones en que fuera preciso administrar un protector gastrointestinal, la ventaja de la prolongada  $t_{1/2}$  de los IBP, es un inconveniente en este caso.

### 2.2.2.2. Formación de quelatos o compuestos no absorbibles

Hay compuestos como el **hierro** que, mediante quelación, inhibe la absorción de muchos agentes terapéuticos. Ocurre con **quinolonas**, **metildopa** (forma L), **hormonas tiroideas**, **tetraciclinas**, **penicilamina**, **bifosfonatos**, **levodopa**, **antiácidos** y **calcio**<sup>13,14</sup>. En la ficha técnica de Ferro Sano<sup>®</sup>, se describe el riesgo de las posibles interacciones relacionadas con la absorción. La administración oral conjunta de quinolonas y sales de hierro, incluidos los preparados multivitaminicos, disminuye la absorción de la quinolona por formación de complejos insolubles a nivel intestinal, pudiendo fracasar el tratamiento antibiótico. La interacción puede evitarse si se administra la quinolona oral al menos 2 horas antes ó 6 horas después de tomar las sales de hierro.

Otro caso a tener en cuenta es cuando se administran fármacos por vía oral, junto con **resinas de intercambio iónico**. Las resinas de intercambio iónico pueden interferir la absorción de fármacos que se administren por vía oral, o que presentan circulación enterohepática, pudiendo verse disminuida su actividad terapéutica. En la base de datos BOT plus, en la información de colestiramina<sup>15</sup>, se describen las posibles interacciones (ver tabla 4). Se recomienda no administrar estos fármacos por vía oral 1 hora antes o unas 4-6 horas después de la administración de las resinas.

**Tabla 4.**  
Interacciones de la colestiramina

Medicamentos	Descripción de la Interacción farmacológica
Amiodarona	Disminución de los niveles plasmáticos (50%) de la amiodarona a causa de su unión a nivel intestinal con la resina.
Analgésicos (paracetamol)	Disminución de los niveles plasmáticos de paracetamol al fijarlo la resina en el intestino, impidiendo su absorción.
Anticoagulantes (acenocumarol, warfarina)	Normalmente reducción del efecto anticoagulante, aunque puede aumentar, al existir mecanismos que causan efectos opuestos. Impide la absorción de los anticoagulantes y aumenta la eliminación de vitamina K.
Antidepresivos (doxepina, imipramina)	Reducción de los niveles plasmáticos (23%) de la imipramina por unión con las resinas. Pérdida del control terapéutico de la depresión.
Antidiabéticos (glipizida)	Disminución del 29% en el área bajo curva de la sulfonilurea por unión con las resinas.
Antiinflamatorios (diclofenac, ibuprofeno)	Reducción de la biodisponibilidad en 62% y 26% y su concentración sérica máxima en un 75% y 34%, respectivamente por fijación del fármaco a los puntos aniónicos de las resinas.
Antiinflamatorios oxicams (meloxicam, piroxicam, tenoxicam)	Disminución de la semivida de eliminación en 35%, 40% y 52%, por reducción de la circulación enterohepática.
Antimaláricos (cloroquina)	Disminución en la absorción (30%) de cloroquina, debido a uniones a nivel intestinal con la resina.
Betabloqueantes (propranolol)	Disminución de los niveles plasmáticos máximos (56%) y del área bajo curva (30%) de propranolol por unión a las resinas.
Cardiotónicos (digoxina)	Reducción de la vida media del cardiotónico en más del 50% al inhibir la reabsorción intestinal de la digoxina.
Corticosteroides (hidrocortisona)	Disminución del área bajo curva (35%) de hidrocortisona, con disminución de su efecto por fijación del fármaco en el intestino.
Diuréticos (furosemida, hidroclorotiazida)	Disminución de la biodisponibilidad del diurético y de su actividad terapéutica por adsorción de los diuréticos, impidiendo su absorción.
Estatinas (fluvastatina, pravastatina)	Posible reducción de los niveles plasmáticos de la estatina, por fijación a la resina en la luz intestinal y de la actividad hipolipemiente, si bien la práctica clínica parece indicar lo contrario. Se recomienda no obstante administrar la estatina una hora antes o cuatro después de la resina.
Loperamida	Inhibición del efecto de loperamida por descenso de la absorción digestiva, debido a unión a la resina de intercambio iónico.
Metronidazol	Disminución de la biodisponibilidad (21%) de metronidazol por un descenso de la absorción digestiva, debido a unión a la resina.
Micofenolato mofetilo	Posible disminución de hasta un 40% en el AUC de micofenolato mofetilo por descenso de la absorción digestiva, debido a unión a la resina.
Raloxifeno	Disminución de la absorción en un 40% por descenso de la absorción de raloxifeno, debido a una interrupción del ciclo enterohepático causado por colestiramina.

Continuación Tabla 4.

Tabla 4. Interacciones de la colestiramina	
Medicamentos	Descripción de la Interacción farmacológica
Sulindac	Disminución de la biodisponibilidad absoluta de sulindac (78%) y de su metabolito (74%) por unión a la resina.
Tetraciclina	Disminución del área bajo curva (56%) de la tetraciclina por unión a la resina.
Tiroideos (levotiroxina, liotironina)	Inhibición del efecto tiroideo al unirse a la colestiramina en el intestino por medio de enlaces polares.
Valpróico, ácido	Disminución del área bajo curva (10%) y de las concentraciones plasmáticas máximas (48%) del antiepiléptico por descenso de la absorción digestiva, debido a unión a la resina.

### 2.2.2.3. Alteración de la motilidad intestinal

La alteración de la motilidad gastrointestinal (GI) puede modificar la absorción de los fármacos administrados por vía oral, al alterar el tránsito gastrointestinal y el tiempo en que puede ser absorbido.

Puede verse afectada por la situación clínica del paciente, por desordenes intestinales mecánicos o por un estreñimiento crónico.

Pero también varios fármacos pueden alterar la motilidad GI. En algunos casos forma parte de su efecto terapéutico, y es fácil preverlo, como en el caso de los **laxantes**, de los **fármacos que estimulan la motilidad GI**, y también de los **antidiarreicos**.

En otras ocasiones, son los efectos secundarios los que originan estas alteraciones. Si son fármacos muy utilizados, cuyo efecto adverso es conocido, como en el caso de los **opiáceos**, que inhiben el peristaltismo de las fibras longitudinales de los músculos lisos, el efecto es fácil de prever. El estreñimiento es un problema frecuente durante el tratamiento con opiáceos que requiere un tratamiento profiláctico en la mayoría de los pacientes. Es un caso de interacción farmacodinámica beneficiosa.

Los anticolinérgicos también enlentecen la motilidad GI. Este efecto puede observarse en los antidepresivos tricíclicos con efecto anticolinérgico, y en algunos antihistamínicos. En estos casos, hay que tener precaución si se administran junto con fármacos de estrecho intervalo terapéutico, que pueden ver alterada su biodisponibilidad.

### 2.2.2.4. Toxicidad gastrointestinal

Cuando se administran **quimioterápicos**, éstos pueden causar toxicidad gastrointestinal impidiendo la absorción de medicamentos administrados por vía oral. Este efecto puede tener repercusiones clínicas en fármacos de estrecho intervalo terapéutico, como la **digoxina**, que puede ver reducida en un 50% su biodisponibilidad, debido a la citotoxicidad a nivel gastrointestinal<sup>16</sup>. En estos casos, la monitorización terapéutica permite ajustar las dosis para obtener el éxito terapéutico.

### 2.2.2.5. Interacciones por alteración de la absorción.

Los medicamentos que se administran por vía tópica o local, presentan una mínima absorción sistémica, por lo que difícilmente puede causar una interacción farmacocinética. Pero cuando esta acción local se espera en zonas con posible absorción sistémica, el riesgo de interacción debe tenerse en cuenta.

Como ejemplo, la interacción descrita entre miconazol oral y warfarina.

#### CASO CLÍNICO

##### Interacción entre warfarina y miconazol gel oral<sup>17</sup>

- Una mujer de 75 años de edad que en tratamiento con warfarina para la fibrilación auricular presentó una marcada elevación del INR y hematomas tras iniciar tratamiento concomitante con gel oral de miconazol.
- Durante los últimos 3,5 años de tratamiento con warfarina, el INR osciló de 2,3 a 2,5. Su dentista le prescribió miconazol gel oral y, 18 días después, su INR había aumentado a 14,1, por lo que la warfarina fue suspendida. Tres días después, el INR se había reducido a 12, pero tenía hematomas en los brazos y en las piernas, y también dolor del túnel carpiano. Cuatro días después, su INR se había reducido a 6,2, pero se tenía grandes hematomas en el muslo y en la mejilla. Después de otros cuatro días, los hematomas se resolvieron. La warfarina se reinició posteriormente cuando el INR disminuyó a 1,7.

**Discusión**

- Los medicamentos de acción local como el miconazol gel oral pueden tener efectos sistémicos cuando se absorben en la mucosa oral. A pesar de que la absorción sea mínima, su potente capacidad para inhibir los CYP3A4 y CYP2C9 hace que pueda aumentarse la exposición de los sustratos de estos isoenzimas.
- De nuevo, los de intervalo terapéutico estrecho son los más susceptibles de presentar interacciones con significación clínica.
- Los pacientes y los profesionales sanitarios deben estar advertidos sobre el riesgo de la posible interacción con la warfarina, ya que la especialidad farmacéutica de miconazol no precisa receta médica.

**Idea clave**

- Hay que tener precaución cuando se administre por vía oral sales de hierro, resinas de intercambio iónicos, adsorbentes, antiácidos, inhibidores de la bomba de protones, antihistamínicos H2, quinolonas, tetraciclinas, antirretrovirales y digoxina.

Otra situación que requiere precaución, es el de la administración de fármacos de liberación controlada o retardada. La continua permanencia en el organismo puede dificultar la eliminación del fármaco en caso de toxicidad, incluyendo la causada por una interacción farmacológica.

Un ejemplo es la interacción entre ritonavir y triamcinolona de administración local.

**CASO CLÍNICO****Interacción entre triamcinolona y ritonavir<sup>18</sup>**

- Un hombre de 44 años con diabetes tipo 2 presentó hiperglucemia persistente y supresión del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal tras el uso concomitante de ritonavir y triamcinolona. El paciente, VIH positivo, estaba en tratamiento antirretroviral que incluía ritonavir 100 mg al día desde enero de 2004.
- En noviembre de 2008, se le administró triamcinolona, 80 mg, en la articulación de la cadera derecha por dolor recurrente. A los 3 días, presentó polifagia, fatiga, polidipsia, poliuria, malestar general y pérdida de peso. El paciente informó que había dejado la glimepirida varios meses antes. Los valores de glucosa en sangre eran de 766 mg / dL.
- El paciente fue hospitalizado durante 3 días y se le administró insulina detemir. A las 7 semanas, tras la inyección de la triamcinolona, la concentración del corticoide en sangre era de 0,39 µg / dL (valores normales < 0,03 µg / dL), la dosis de insulina detemir era de 41 UI al día y por la mañana la glucosa en la sangre, en ayunas, oscilaba entre 80-140 mg / dL, y los niveles del cortisol y de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) eran de 1,6 µg/dL y < 5 pg / mL, respectivamente, en consonancia con la supresión del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal.
- Se suspendieron temporalmente los antirretrovirales, se redujo la dosis de insulina y se inició tratamiento con glibenclamida.
- A las 8 semanas de suspender los antirretrovirales, la concentración plasmática de triamcinolona era inferior a 0,03 µg / dL y los niveles de cortisol de la mañana y los de ACTH eran 24,5 mg / dL y 15 pg / mL, respectivamente, compatibles con la recuperación del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal.
- Ocho semanas después de reiniciar el tratamiento antirretroviral, la diabetes estaba bien controlada con la sulfonilurea.

**Discusión**

- En este caso, el ritonavir, potente inhibidor del CYP3A4, impidió el metabolismo de la triamcinolona, sustrato de esta isoenzima, que se liberó a nivel sistémico, impidiendo su eliminación y causando la supresión del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal.
- La suspensión del ritonavir permitió la normalización del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal, al reducir las concentraciones plasmáticas del corticoide.
- La falta de adherencia al tratamiento antidiabético pudo contribuir a la elevada hiperglucemia causada por el corticoide.

### 2.2.3. Distribución

Los medicamentos, una vez han alcanzado el torrente circulatorio, se desplazan de forma libre o unida a las proteínas plasmáticas. De todas las proteínas, la albúmina es la principal proteína vehiculadora de fármacos en el organismo. Constituye más de la mitad de las proteínas en sangre.

La albúmina tiene dos sitios de unión para los fármacos, uno para los de carácter ácido y otro para los de carácter básico. La unión depende de la afinidad de los fármacos y es una cifra estable para cada uno de ellos. Solamente el fármaco libre es activo, puesto que es el único capaz de atravesar barreras y difundir a tejidos.

La administración de dos fármacos con un alto grado de unión a proteínas puede causar toxicidad por aumento de exposición al fármaco con menor afinidad, al aumentar la proporción de fármaco libre, el farmacológicamente activo.

Las interacciones que afectan a la distribución tienen cierta importancia cuando los fármacos desplazados tienen un intervalo terapéutico estrecho, como los **anticoagulantes antagonistas de la vitamina K (AVK)**, **antiepilépticos**, **antidiabéticos orales** y otros, como se ha citado anteriormente.

Varios fármacos pueden desplazar a los **AVK** de su unión a proteínas plasmáticas, con potenciación de la actividad anticoagulante: **ácido etacrínico**, **ácido nalidixico**, **antiinflamatorios no esteroideos** (diclofenaco, fenilbutazona, feprazona, ibuprofeno, ketoprofeno, mefenámico, nimesulida, sulindaco), **bicalutamida**, **carnitina**, **gemfibrozilo**, **hidrato cloral**, **ifosfamida**, **miconazol**, **valproico**. La ficha técnica de Aldocumar® también recoge un estudio con **clorpropamida** en el que se ha registrado aumento de su vida media, con posible potenciación del efecto antidiabético, por desplazamiento de su unión a proteínas plasmáticas<sup>19</sup>.

#### Idea clave

- *Las interacciones debidas a los cambios en la unión a las proteínas plasmáticas tiene un papel reducido y escaso en fármacos con amplio intervalo terapéutico, menor del que se le atribuía hace varios años, siendo cada vez mayor el atribuido al metabolismo.*

### 2.2.4. Metabolismo

El metabolismo y la excreción, son los responsables de la eliminación del medicamento del organismo. El metabolismo causa cambios en la estructura molecular de los medicamentos y produce metabolitos que, normalmente, son menos activos y más hidrosolubles, para facilitar su eliminación.

El metabolismo enzimático es, actualmente, el gran protagonista de las interacciones farmacocinéticas. Los enzimas metabólicos se originaron hace miles de millones de años para eliminar sustancias tóxicas de los organismos. La evolución del sistema metabólico nos ha permitido subsistir ante las sustancias tóxicas que se encuentran en el entorno, en las plantas y en otros alimentos. Para sobrevivir, hubo que desarrollar un sistema capaz de depurar aquello que no interesa, el sistema metabólico. El objetivo del metabolismo no es otro que transformar las sustancias que ya no son necesarias al organismo o que son tóxicas, para poder eliminarlas.

A veces, parte de los medicamentos se eliminan antes de ejercer su efecto, se trata del metabolismo de primer paso. Debido a ello, muchos fármacos, al atravesar la pared intestinal y cuando pasan por el hígado, se metabolizan antes de llegar a la circulación sistémica.

#### 2.2.4.1. Metabolismo Fase 1

La biotransformación de fármacos suele llevarse en dos fases. Las reacciones de fase 1 consisten en reacciones de oxidación o de reducción, que alteran o crean nuevos grupos funcionales, así como reacciones de hidrólisis, que rompen enlaces ésteres o amidas liberando también grupos funcionales.

Estos cambios producen normalmente un aumento de la polaridad de la molécula y determinan algunos de estos resultados<sup>20</sup>:

- **Inactivación.** Conversión de un fármaco activo en otro inactivo.
- **Conversión de un fármaco inactivo en otro activo.** El producto original se denomina profármaco.
- **Conversión de un fármaco activo en otro activo**, con actividad terapéutica similar o distinta a la del fármaco original.
- **Conversión de un fármaco activo en otro, cuya actividad puede ser tóxica.**

En la fase I se introducen grupos polares como:  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{COOH}$ , que permiten después las reacciones de conjugación.

Las moléculas resultantes tienden a ser compuestos polares, hidrosolubles, más fácilmente expulsables, principalmente por la orina y por la bilis.

Las reacciones oxidativas de la fase 1 se realizan por el sistema microsómico hepático ó por mecanismos no microsómicos. También se producen reacciones de reducción y de hidrólisis<sup>20</sup>.

#### Reacciones oxidativas realizadas por el sistema microsómico hepático:

- Oxidación alifática
- Hidroxilación aromática
- N-desalquilación
- O-desalquilación
- S-desalquilación
- Epoxidación
- Desaminación oxidativa
- Formación de sulfóxidos
- Desulfuración
- N-oxidación
- N-hidroxilación

#### Reacciones oxidativas realizadas por mecanismos no microsómicos:

- Oxidación de alcoholes y aldehidos
- Oxidación de purinas
- Desaminación oxidativa (monoaminoxidasa y diaminoxidasa)

#### Reacciones por reducción:

- Azorreducción y nitroreducción

#### Reacciones de hidrólisis:

- De ésteres y amidas
- De enlaces peptídicos
- De epóxidos

Los grandes protagonistas del metabolismo oxidativo son los enzimas del **citocromo P450 (CYP450)**. El papel principal del CYP450, es metabolizar y sintetizar compuestos endógenos como los esteroides, los neuropéptidos o las prostaglandinas, pero los enzimas también deben desintoxicar el organismo de los compuestos químicos ingeridos, los que se encuentran en los alimentos, en el ambiente y también los medicamentos. Son enzimas capaces de oxidar compuestos exógenos y también endógenos. Así, los medicamentos podemos considerarlos como sustancias extrañas que el organismo ha tenido que detectar y adaptarse para poder eliminarlas y evitar su acumulación y toxicidad.

#### Idea clave

- *El CYP450 es un complejo enzimático que engloba una superfamilia de hemoproteínas que se encuentran principalmente en el hígado y en el intestino y, en menor cantidad, en el cerebro, riñones, pulmones y piel, y que metabolizan distintos sustratos. Estas enzimas se caracterizan por su adaptabilidad, por la capacidad de ser inducidas o inhibidas, en muchos casos, pero no siempre, por los propios fármacos que son sus sustratos.*

Los enzimas del CYP450 se clasifican según la secuencia de ADN que los codifica; la raíz CYP va seguida de un número arábigo que indica la familia, una letra mayúscula que designa la subfamilia y un segundo número arábigo que identifica al enzima individual, como por ejemplo CYP3A4 o CYP3A5.

Pueden existir variantes alélicas, en las que algunas bases del ADN se encuentran modificadas. Se les describe añadiendo un asterisco (\*) seguido de un número, como por ejemplo, CYP3A5\*3, CYP3A5\*6 y CYP3A5\*1.

La presencia de estas variantes alélicas en determinados individuos es responsable en parte de la variabilidad en la respuesta farmacológica o de la diferente susceptibilidad a los medicamentos y a su toxicidad<sup>21</sup>.

Actualmente se han identificado más de 50 isoenzimas del CYP en los humanos. Las familias 1, 2 y 3 son las que realizan la mayor parte de las reacciones de biotransformación de los fármacos. Tienen un papel destacado los CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4, siendo los más importantes el CYP3A4, el CYP2D6, y, por los fármacos que metaboliza, también el CYP2C9<sup>22,23</sup>.

## 2.2.4.1.1. El CYP3A4

El CYP3A4 es el más predominante de todos. Representa el 30-40% de todos los enzimas, encontrándose principalmente en el hígado y en la mucosa del intestino delgado. Es uno de los enzimas implicados en el metabolismo de primer paso. Es responsable del 30% de la actividad metabólica realizada en el hígado y del 70% de la realizada en el intestino delgado. Es el más importante puesto que es responsable del 50% de los procesos oxidativos hepáticos<sup>24</sup>.

El sitio activo del CYP3A4 es grande si se compara con otros enzimas, lo que le permite aceptar sustratos de elevado peso molecular. El tamaño de la zona activa le permite aceptar sustratos de distintas características estructurales. Cabe destacar que por el hecho de que dos medicamentos se metabolizan por el CYP3A4 no significa que compitan, ya que pueden unirse a zonas diferentes del isoenzima. Es un enzima que puede inhibirse e inducirse.

**Tabla 5.**  
Sustratos, inhibidores e inductores del CYP3A4 <sup>4,5,24,25,26</sup>

Sustratos				Inhibidores	Inductores
Abiraterona	Eletriptan	Montelukast	Sirolimus	Amiodarona	Carbamazepina
Alfentanilo	Eplerenona	Nateglinida	Sitagliptina	Amprenavir	Bexaroteno
Alfuzosina	Ergotamina	Nefazodona	Solifenacina	Aprepitant	Bosentan
Almotriptan	Eritromicina	Nelfinavir	Sorafenib	Atazanavir	Dexametasona
Alprazolam	Erlotinib	Nevirapina	Sulfametoxazol	Boceprevir	Efavirenz
Ambrisentan	Escitalopram	Nicardipino	Sunitinib	Cafeína	Etravirina
Amiodarona	Esomeprazol	Nifedipina	Tacrolimus	Ciclosporina	Fenitoína
Amlodipino	Estradiol	Nilotinob	Tadalafilo	Claritormicina	Fenobarbital
Aprepitant	Etinilestradiol	Nimodipino	Tamoxifeno	Clotrimazol	Griseofulvina
Apixaban	Etopósido	Nisoldipino	Tamsulosina	Danzol	Hipérico
Aripiprazol	Etosuximida	Nitrendipino	Telaprevir	Darunavir	Mitotano
Atazanavir	Etravirina	Nortriptilina	Telitromicina	Dasatinib	Modafinilo
Atorvastatina	Everolimus	Olanzapina	Temsirolimus	Diclofenaco	Nevirapina
Bexaroteno	Exemestano	Omeprazol	Teniposido	Diltiazem	Oxcarbapentina
Boceprevir	Felodipino	Ondansetron	Teofilina	Doxiciclina	Pentobarbital
Bortezomid	Fentanilo	Oxibutinina	Terfenadina	Dronedarona	Primidona
Bosentan	Fesoterodina	Oxicodona	Testosterona	Eritromicina	Rifabutina
Bromocriptina	Finasterida	Paclitaxol	Tiagabina	Etinilestradiol	Rifampicina
Cabergolina	Fingolimod	Palonosetron	Ticagrelor	Fluconazol	Tiopental
Carbamazepina	Flurazepam	Pantoprazol	Tipranavir	Fluoxetina	Tipranavir
Ciclofosfamida	Fosamprenavir	Paricalcitol	Tolterodina	Fluvoxamina	

Sustratos				Inhibidores	Inductores
Ciclosporina	Galantamina	Pazopanib	Tolvaptan	Fosamprenavir	
Cilostazol	Gefitinib	Pimozida	Topiramato	Haloperidol	
Cinacalcet	Granisetron	Pioglitazona	Toremifeno	Imatinob	
Citalopran	Haloperidol	Prasugrel	Tramadol	Indinavir	
Claritromicina	Ifosfamida	Praziquantel	Trazodona	Isoniazida	
Clomipramina	Imatinib	Prednisolona	Triamtereno	Itraconazol	
Clonazepam	Imipramina	Prednisona	Triazolam	Ketoconazol	
Clopidogrel	Indinavir	Propafenona	Ulipristal	Lapatinib	
Clozapina	Irinotecan	Quetiapina	Vardenafilo	Lidocaina	
Colchicina	Isradipino	Quinidina	Venlafaxina	Metronidazol	
Dapoxetina	Itraconazol	Ranolazina	Verapamilo	Miconazol	
Dapsona	Ivabradina	Reboxetina	Vinblastina	Mifepristona	
Darunavir	Ketamina	Repaglinida	Vincristina	Nelfinavir	
Dasatinib	Ketoconazol	Rifabutina	Voriconazol	Nicardipino	
Dexametasona	Lansoprazol	Rilpivirina	Warfarina	Nifedipino	
Dextrometorfan	Lapatinib	Risperidona	Zolpidem	Norfloxacino	
Diazepam	Lidocaina	Ritonavir	Zonisamida	Posaconazol	
Diclofenaco	Loperamida	Rivaroxaban		Propofol	
Dihidroergotamina	Lopinavir	Romiflustrat		Quinidina	
Diltiazem	Loratadina	Ropivacaina		Ritonavir	
Disopiramida	Losartan	Salmeterol		Saquinavir	
Docetaxel	Lovastatina	Saquinavir		Sertralina	
Domperidona	Maraviroc	Saxagliptina		Sildenafil	
Domperidona	Meloxicam	Selegilina		Tamoxifeno	
Donepezilo	Metadona	Sertindol		Telaprevir	
Dronedarona	Metilprednisolona	Sertralina		Telitromicina	
Droperidol	Midazolam	Sildenafil		Troleandomicina	
Dutasterida	Mirtazapina	Silidosina		Verapamil	
Ebastina	Modafinilo	Simvastatina		Voriconazol	
Efavirenz				Zafirlukast	
				Zumo de pomelo	

Como puede verse en la tabla 5, entre los sustratos de este enzima se encuentran antidepresivos, antipsicóticos, hipnóticos-sedantes, opiáceos, antagonistas del calcio, antiarrítmicos, macrólidos, quinolonas, antiepilépticos, antihistamínicos, inhibidores de la bomba de protones, inmunosupresores, antineoplásicos, antiparkinsonianos, inhibidores de la proteasa, estatinas, y esteroides. Entre los inhibidores se encuentran antifúngicos azólicos, antidepresivos y macrólidos y entre los inductores los antiepilépticos carbamazepina, fenobarbital y fenitoína, y las rifamicinas.

Similar al 3A4 es el 3A5. El 3A5 presenta una secuencia de aminoácidos que es homóloga en un 83% a la de 3A4. No está claro cómo estas diferencias en la expresión genética alteran el metabolismo de los fármacos<sup>24</sup>. Otro enzima de esta subfamilia es el CYP3A7, que se encuentra en la fase fetal, pero que está ausente en los adultos.

### 2.2.4.1.2. EI CYP2D6

Es el primer enzima metabólico del que se tiene información. Según recoge Cozza y colaboradores, en 1988, Vaughan detectó niveles plasmáticos muy elevados de desipramina y nortriptilina cuando se administraron con fluoxetina. Tras nuevas comunicaciones, en 1990 se determina que el sistema CYP450 era el responsable de esta interacción potencialmente peligrosa. En 1991, Muller y cols identificaron el 2D6 como el enzima que es inhibido por la fluoxetina y que metaboliza con reacciones de hidroxilación a los antidepresivos tricíclicos<sup>27</sup>.

El 2D6 es responsable del 30% de las reacciones de oxidación. Aunque acepta a un número importante de medicamentos como sustratos, su presencia en el hígado es relativamente baja. Para muchos fármacos, especialmente los psicofármacos, es un enzima de baja capacidad y de alta afinidad, que metaboliza preferentemente fármacos a bajas concentraciones. A medida que aumenta la concentración de un fármaco, el metabolismo se traslada principalmente hacia el 3A4, aunque por ser de menor capacidad, ésta será más lenta y menos eficiente, pudiendo aumentar los niveles plasmáticos y el riesgo de toxicidad.

En la tabla 6 se describen los sustratos e inhibidores de este enzima. Actualmente no se han descrito inductores de este enzima.

Entre los sustratos se encuentran antidepresivos tricíclicos, ISRS, opiáceos, fármacos cardiovasculares. Entre los inhibidores, tienen un papel importante los ISRS.

**Tabla 6.**  
Sustratos e inhibidores del CYP2D6<sup>4,5,26,27</sup>

Sustratos				Inhibidores	
Almotriptan	Doxepina	Metoclopramida	Propofol	Amiodarona	Imatinib
Amitriptilina	Duloxetina	Metoprolol	Propranolol	Bupropión	Metadona
Amoxapina	Escitalopram	Mexiletina	Ranolazina	Celecoxib	Moclobemida
Aripiprazol	Fesoterodina	Mianserina	Risperidona	Cinacalcet	Paroxetina
Atomoxetina	Fingolimod	Mirtazapina	Sertralina	Citalopram	Pazopanib
Carvedilol	Flecainida	Moclobemida	Tamoxifeno	Clomipramina	Perfenazina
Cinacalcet	Fluoxetina	Nortriptilina	Tamsulosina	Clorfeniramina	Prometazina
Citalopram	Fluoxamina	Olanzapina	Tetrabenazina	Clorpromazina	Propafenona

Sustratos				Inhibidores	
Clomipramina	Galantamina	Ondansetron	Timolol	Difenhidramina	Quinidina
Clonidina	Gefitinib	Oxicodona	Tiotropio	Dronedarona	Ranolazina
Clorfeniramina	Haloperidol	Paliperidona	Tolterodina	Duloxetina	Risperidona
Cloroquina	Hidrocodona	Palonosetron	Tolvaptan	Escitalopram	Ritonavir
Clorpromazina	Imipramina	Paroxetina	Tramadol	Flecainida	Sertralina
Clozapina	Labetalol	Perfenazina	Trazodona	Flufenazina	Terbinafina
Codeína	Lidocaina	Pimozida	Venlafaxina	Fluoxetina	
Difenhidramina	Loratadina	Procainamida	Vinblastina	Fluoxamina	
Dihidrocodeína	Maprotilina	Prometazina	Zuclopentixol	Haloperidol	
Donezepilo	Metadona	Propafenona		Hidroxicloroquina	

### 2.2.4.1.3. EI CYP2C9

El 2C9 tiene un papel más secundario, aunque es responsable de la metabolización de importantes fármacos de intervalo terapéutico estrecho.

**Tabla 7.**  
Sustratos, inhibidores e inductores del CYP2C9<sup>4,5, 26,28</sup>

Sustratos			Inhibidores		Inductores
Acenocumarol	Gliburida	Piroxicam	Amiodarona	Metronidazol	Aprepitant
Bosentan	Glimepirida	Pitavastatina	Capecitabina	Miconazol	Bosentan
Candesartan	Glipizida	Prasugrel	Disulfiram	Modafinilo	Carbamazepina
Carvedilol	Ibuprofeno	Rosuvastatina	Efavirenz	Ritonavir	Etanol
Celecoxib	Indometacina	Sildenafil	Etravirina	Sulfametoxazol	Fenitoína
Dapsona	Irbesartan	Tolbutamida	Fluconazol	Tamoxifeno	Fenobarbital
Diclofenaco	Losartan	Valdecoxib	Fluoxetina	Trimetoprim	Griseofulvina
Etravirina	Meloxicam	Valsartan	Fluvastatina	Valproico	Primidona
Fenitoína	Moltelukast	Voriconazol	Fluoxamina	Voriconazol	Rifampicina
Fluoxetina	Naproxeno	Warfarina	Gemfibrozilo	Zafirlukast	Ritonavir
Flurbiprofeno	Nateglinida	Zafirlukast	Imatinib		Tiopental
Fluvastatina	Pioglitazona		Leflunomida		

Entre los sustratos de este enzima se encuentran antidiabéticos orales (sulfonilureas), anti-coagulantes orales (acenocumarol y enantiómero S de la warfarina, el más potente) y varios antiinflamatorios no esteroideos, como puede verse en la tabla 7.

**CASO CLÍNICO****Interacción entre simvastatina y warfarina<sup>29</sup>**

- Una mujer de 82 años, en tratamiento anticoagulante con warfarina, presentó un aumento del INR tras sustituir la atorvastatina que tomaba por simvastatina. Presentó una hemorragia cerebral grave y posteriormente murió.
- La mujer que tenía antecedentes de hipertensión, estaba recibiendo desde hacía tiempo aspirina tras eventos isquémicos, y había estado recibiendo warfarina durante 30 años debido a una serie de episodios de embolismo pulmonar y trombosis venosa profunda. Se sustituyó la atorvastatina por simvastatina, 10 mg / día, según las recomendaciones de las autoridades noruegas. Fue hospitalizada 4 semanas después, cuando en un control del INR de rutina éste dio un valor >8, siendo 2,5 durante los 2 años anteriores.
- No tenía signos de hemorragia, excepto un sangrado por la nariz, algunos días antes, y tenía algunos morados y constipación. La TA en el ingreso fue de 198/118 mm Hg.
- Se le prescribió vitamina K y reposo. A las pocas horas perdió la sensibilidad en el brazo derecho y posteriormente no lo pudo mover. Presentó asimetría facial y la TAS era de 220 mm Hg. Posteriormente perdió la consciencia e hizo un paro respiratorio. Un escáner reveló hemorragia central en el hemisferio cerebral izquierdo con sangrado en los ventrículos. Murió a las pocas horas. Según la escala de probabilidad de Naranjo la sustitución de la atorvastatina por simvastatina se consideró probable... La edad avanzada de la paciente, la comedición con aspirina, los antecedentes de eventos cerebrovasculares y la hipertensión fueron factores que pudieron empeorar los resultados clínicos, junto con la elevación del INR.

**Discusión**

- En el caso citado, tal como reconocen los autores, se dieron varios factores que favorecieron la fatal evolución de la paciente.
- Esta interacción fue de tipo farmacocinético. El enantiómero S de la warfarina, es de 2,7 a 3,8 veces más potente que el R, y es sustrato del CYP2C9. El R lo es del CYP1A2 y CYP3A4, siendo las interacciones que afectan al 2C9, las que pueden tener mayor repercusión clínica.
- El resto de las estatinas, excepto la rosuvastatina que no tiene y la fluvastatina que lo tiene moderado, tienen un efecto inhibitor leve del 2C9.
- Posiblemente, si no hubiera habido otros factores de riesgo como edad de 82 años, hipertensión, tratamiento concomitante con aspirina, no se hubiera producido la hemorragia cerebral. Pero también fue decisivo el que no se realizaran controles del INR, tras la sustitución. El valor de INR>8, se observó en un control de rutina,

a las 4 semanas de la sustitución, y la paciente ya presentaba signos clínicos de hipocoagulabilidad excesiva.

Finalmente, destacar que los otros citocromos tienen un papel más secundario, como se ha comentado anteriormente.

**2.2.4.2. Metabolismo Fase 2**

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

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

De todos los procesos, la glucuronidación es el más importante. De las moléculas implicadas, las más abundantes son las de la familia de la UGT. Muchos productos endógenos, como la bilirrubina, los ácidos biliares, la tiroxina y los esteroides, son sustratos de la UGT. Tras la glucuronidación, las β-glucuronidasas bacterianas del intestino descomponen los productos de esta reacción y la porción de fármaco no conjugada llega a la circulación enterohepática. Es un sistema de "reciclado", que depura lentamente los compuestos conjugados y libera el glucurónido para su reutilización<sup>30</sup>.

Existen varias subfamilias, de las que la más importante es la 1A. De la 1A se han identificado varios compuestos: UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A5, UGT1A6, UGT1A9 y UGT1A10. A pesar de que se sabe que actúan sobre varios fármacos, todavía no se ha establecido el verdadero papel que tienen en el metabolismo de los medicamentos y en las interacciones farmacológicas.

Cabe destacar que algunas interacciones observadas *in vitro*, por estos mecanismos, no se han corroborado en la clínica. Un ejemplo, en el que no se ha establecido la significación clínica lo tenemos en la interacción entre **irinotecan** y **sorafenib**. En estudios *in vitro*, sorafenib inhibió la glucuronización vía UGT1A1 y UGT1A9, por lo que podría aumentar las concentraciones plasmáticas de medicamentos que se eliminan por esta vía, como por ejemplo el irinotecan, si se administran concomitantemente. La asociación de sorafenib y de irinotecan produjo un aumento del AUC del metabolito activo del irinotecan, el SN-38, del 67-120%, y un incremento del irinotecan del 26-42%<sup>31</sup>. No se ha evaluado la significación clínica de esta posible interacción, pero el laboratorio fabricante del sorafenib recomienda precaución.

Los otros procesos, tienen un papel menor en el metabolismo farmacológico y su papel en el escenario de las interacciones farmacológicas, actualmente, es secundario.

#### 2.2.4.3. Variabilidad metabólica: Inhibición e inducción enzimática

Una de las características de los enzimas metabólicos, tanto los de fase I como los de la fase II es su variabilidad. Pueden variar por la presencia de otras moléculas, entre ellas algunos fármacos, o por la situación clínica del paciente.

##### Idea clave

- Debido a esta variación puede disminuir o aumentar la actividad enzimática. Este fenómeno se denomina inhibición o inducción enzimática, y la consecuencia puede ser una interacción farmacológica.

Es importante sobre todo si los sustratos son fármacos de intervalo terapéutico estrecho, como son las **hormonas sexuales**, los **AVK**, la **digoxina**, los **antiepilépticos**, el **litio** y los **inmunosupresores** como la ciclosporina, tacrolimus o micofenolato de mofetilo.

##### 2.2.4.3.1. Inhibición enzimática

La inhibición enzimática es la pérdida de la capacidad metabólica que presenta un isoenzima ante la presencia de inhibidores enzimáticos. Cuando el fármaco objeto, sustrato de este isoenzima, se encuentra con el sistema enzimático inhibido, se metaboliza en menor cantidad o más lentamente, aumentando la exposición al fármaco y el riesgo de toxicidad.

La **inhibición** más frecuente es la **competitiva**, que se da cuando dos fármacos van al mismo sitio activo. El de mayor afinidad se une al receptor, impidiendo que lo haga el otro y que se metabolice. También puede ocurrir cuando la unión del inhibidor se une a otra zona y modifica el receptor, impidiendo que el sustrato, fármaco objeto se metabolice. Es una **inhibición no competitiva**.

##### Idea clave

- Los inhibidores potentes son los que tienen una gran afinidad para unirse a los receptores, impiden que el fármaco con menor afinidad (el sustrato) se metabolice, aumentando su exposición y el riesgo de toxicidad.

##### La inhibición también puede ser reversible o irreversible.

- En la inhibición reversible, al abandonar el inhibidor el enzima, éste mantiene su actividad metabólica. En la inhibición irreversible, el inhibidor inactiva el enzima y se impiden posteriores uniones.

En el caso de la **inhibición irreversible** se precisa una nueva síntesis enzimática, por lo que las consecuencias pueden ser mayores, ya que el efecto dura hasta que se sintetizan de nuevo. Es el caso de los macrólidos **claritromicina**, **eritromicina** y **troleandomicina**.

## A DESTACAR

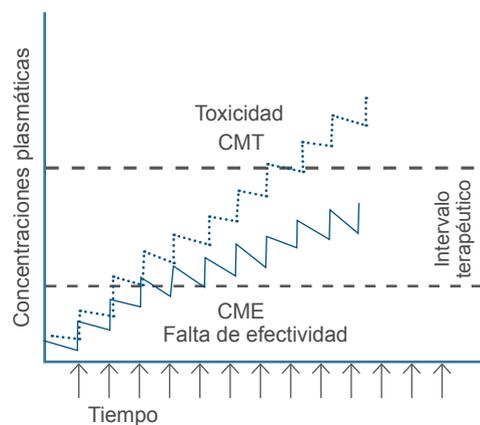
### Interacciones fatales entre claritromicina y colchicina<sup>32</sup>

- El tratamiento concomitante de colchicina y claritromicina puede aumentar el riesgo de mortalidad, comparado con el tratamiento secuencial de ambos fármacos, según los resultados de un estudio retrospectivo.
- Las comparaciones caso-control se realizaron entre pacientes que recibieron colchicina y claritromicina concomitantemente (n = 88) o secuencialmente (ambos fármacos administrados en el mismo ingreso n = 28). Se investigó la incidencia y el riesgo de reacciones adversas, incluyendo muerte y/o pancitopenia. La tasa de mortalidad fue del 10,2% (9 pacientes) en el grupo del tratamiento concomitante, comparado con 3,6% (1) en el grupo secuencial, y la pancitopenia se desarrolló en 9 y 0 pacientes, respectivamente.
- Un análisis multivariante en el grupo "concomitante" demostró que una dosis alta total de colchicina fue independientemente asociada con pancitopenia ([RR] 1,89; 95% CI, 1,23, 2,89), y un periodo mayor de solapamiento de la terapia (2,16; 1,41, 3,31), insuficiencia renal de base (9,1; 1,75, 47,06) y ocurrencia de pancitopenia durante la hospitalización (23,4; 4,48, 122,7) fue independientemente asociada con la muerte. Cuatro muertes fueron consecuencia de fallo renal, insuficiencia cardiaca congestiva y fallo multiorgánico y los autores comentaron: "estas muertes pueden explicarse por la toxicidad directa de la colchicina en varios órganos... Especialmente en los pacientes con IR crónica previa al ingreso hospitalario".

### Discusión

- Esta interacción farmacológica es responsable de varias muertes, por lo que si se está en tratamiento con colchicina, aunque sea de forma puntual, debe informarse al médico. La colchicina es un fármaco de intervalo terapéutico estrecho.
- Los síntomas de la toxicidad de la colchicina pueden tardar varias horas en manifestarse, lo que dificulta el tratamiento.
- La claritromicina es un potente inhibidor irreversible del CYP3A4, lo que explica la gravedad de la interacción. Debería reservarse para las situaciones en que no hay alternativas terapéuticas.
- La gravedad de los efectos adversos de la colchicina y el hecho de que en ocasiones se utilice "si precisa", como un analgésico cualquiera, hace que no se le relacione con la posible toxicidad que su "sobredosis" puede causar.

Figura 3. Inhibición enzimática



#### Idea clave

- Con la inhibición enzimática se obtienen concentraciones mayores del sustrato, con un posible aumento de toxicidad.
- Si se trata de un profármaco o medicamento con metabolitos activos, puede producirse pérdida de eficacia.

**La inhibición tiene un efecto inmediato.** Hay que tener en cuenta que al retirar el inhibidor, excepto en el caso de la inhibición irreversible, la actividad metabólica se recupera rápidamente, pudiendo darse una pérdida de efectividad. Sería un efecto similar al de la inducción enzimática, por lo que debe observarse al paciente, y si es posible monitorizar las concentraciones plasmáticas del fármaco objeto de interacción. **Puede ser necesario ajustar las dosis.**

#### Idea clave

- Si el medicamento que se administra es un profármaco o tiene metabolitos activos, la inhibición puede causar una pérdida de eficacia terapéutica. Si el fármaco objeto es de intervalo terapéutico estrecho, el riesgo es mayor.

Un ejemplo de **interacción de un profármaco** es el de la terfenadina. La **terfenadina** es un profármaco sustrato del CYP3A4 que debe metabolizarse para ejercer su efecto terapéutico. La fexofenadina, responsable directo de la actividad farmacológica no causa cardiotoxicidad, pero el profármaco tiene la capacidad de prolongar el segmento QT y causar arritmias cardíacas y "torsades de pointes", que pueden ser mortales. La inhibición de este enzima evita el efecto antihistamínico y aumenta el riesgo de cardiotoxicidad.

La inhibición enzimática ha sido propuesta por algunos autores como forma de reducir las dosis de los fármacos objeto de la interacción o para mantener la eficacia de algunos fármacos. Aunque las diferencias interindividuales y la posible variabilidad hacen que sea una práctica poco recomendada, sí se utiliza en algunos casos. El **ritonavir, como potenciador farmacocinético**, en asociación **con otros inhibidores de la proteasa**, permite mantener las concentraciones plasmáticas que permiten su acción terapéutica. La utilización del **zum de pomelo**, inhibidor del 3A4, fue precursor de esta interacción beneficiosa.

Una interacción importante y potencialmente grave es la que impide la biotransformación del **tamoxifeno**. El tamoxifeno es un profármaco que necesita metabolizarse en endoxifeno para ser activo, y para ello necesita la actividad del CYP2D6. Si se administran inhibidores de este isoenzima puede haber fallo terapéutico del tamoxifeno.

## A DESTACAR

Interacción entre fluoxetina y tamoxifeno<sup>5</sup>

- **Descripción** La utilización de fluoxetina, paroxetina o sertralina, inhibidores potentes o moderados del CYP2D6, en pacientes en tratamiento con tamoxifeno, sustrato de esta isoenzima, podría doblar el riesgo de recurrencia de cáncer de mama según los resultados de un estudio presentado al Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology. El tamoxifeno es un profármaco que necesita metabolizarse en endoxifeno para ser activo. En el estudio se compararon los resultados en 945 mujeres que sólo tomaban tamoxifeno, con los de 353 que además tomaban estos antidepresivos. En el grupo de los antidepresivos, la tasa de recaídas fue del 13,9% frente al 7,5% en el grupo que sólo tomaba tamoxifeno.
- **Recomendación** A pesar de la controversia actual, y hasta disponer de más información, se recomienda evitar el uso concomitante durante periodos prolongados de tamoxifeno con antidepresivos, o con otros fármacos inhibidores potentes o moderados del CYP2D6. Este efecto no se observó cuando los antidepresivos fueron citalopram, escitalopram o fluvoxamina. En el estudio de Kelly *et al*, se observó un efecto de reducción del riesgo, no significativo, con fluvoxamina, por lo que pueden ser antidepresivos de elección en pacientes en tratamiento con tamoxifeno.
- **Observaciones** Existe controversia sobre el papel real que ejercen los inhibidores del CYP2D6 en la transformación del tamoxifeno y su significación clínica. También pueden influir los polimorfismos de esta isoenzima y la adherencia a los tratamientos.
- **Bibliografía** Kelly CM, Juurlink DN, Gomes T, Duong-Hua M, Pritchard KI, Austin PC, Paszat LF. Selective serotonin reuptake inhibitors and breast cancer mortality in women receiving tamoxifen: a population based cohort study. *BMJ*: Online first [8 pages], 2010. Disponible en: <http://www.bmj.com>.
- Aubert RE, Staneck EJ, Yao J, Teagarden JR, Subar M, Epstein RS, Skaar TC, Desta Z, Flockhart DA. Increased risk of breast cancer recurrence in women initiating tamoxifen with CYP2D6 inhibitors. Disponible en: [http://www.abstract.asco.org/AbstractView\\_65\\_31983.html](http://www.abstract.asco.org/AbstractView_65_31983.html) (10 de junio de 2009).
- Dezentje V, van Blijderveen NJ, Gelderblom H *et al*. Concomitant CYP2D6 inhibitor use and tamoxifen adherence in early-stage breast cancer: a pharmacoepidemiologic study. Disponible en: [http://www.abstract.asco.org/AbstractView\\_65\\_32720.html](http://www.abstract.asco.org/AbstractView_65_32720.html) (10 de junio de 2009).
- Jin Y, Desta Z, Stearns V, Ward B, Ho H, Lee KH, Skaar T, Storniolo AM, Araba B, Blanchard R, Nguyen A, Ullmer L, Hayden J, Lemler S, Weinshilboum RM, Hayes DF, Flockhart DA. CYP2D6 Genotype, Antidepressant Use, and Tamoxifen Metabolism During Adjuvant Breast Cancer Treatment. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:30-39.

## 2.2.4.3.2. Inducción enzimática

La inducción es el efecto contrario. Puede deberse a un aumento de la síntesis de los enzimas proteicos o a una disminución de su degradación proteica. El aumento de la síntesis enzimática es el resultado de un aumento de la formación del ARN mensajero (transcripción) o en la transcripción de éste a proteína.

En la mayoría de los casos, la inducción de los enzimas CYP por inductores prototipo conlleva un aumento en la velocidad de transcripción del gen. La inducción es selectiva, de forma que los agentes xenobióticos inductores provocan la inducción de CYP específicos, a excepción del etanol que induce el CYP2E1 por un mecanismo no transcripcional. 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.

Del Arco y Flórez señalan 5 receptores relacionados con la inducción enzimática.

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

- **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<sup>20</sup>.

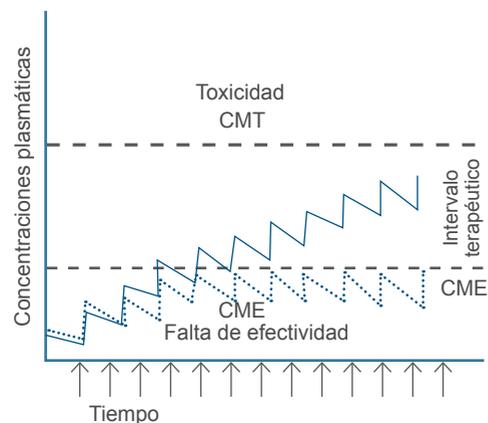
Los activadores prototípicos del PXR como la **rifampicina** o los activadores prototípicos de CAR como el **fenobarbital** o la **fenitoína** se encuentran implicados en interacciones con importantes repercusiones clínicas.

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, CYP2C129, UGT1A1 y del transportador 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<sup>33</sup>.

El resultado es un aumento de la inducción enzimática y de la actividad de los transportadores de membrana.

Algunos fármacos y elementos medioambientales, como el **humo**, pueden hacer que aumente la síntesis de proteínas del P450, aumentando el número de sitios disponibles para la biotransformación de los fármacos. **Cuanto más sitios disponibles haya, más sustrato se metabolizará a la vez.** Se reduce la cantidad de sustrato y se aumenta la de los metabolitos.

Figura 4. Inducción enzimática



#### Idea clave

- Se obtienen concentraciones menores del sustrato, con una posible pérdida de efectividad.
- Si se trata de un profármaco o medicamento con metabolitos activos, puede darse toxicidad.

También hay que tener en cuenta que al suspender el inductor, las concentraciones plasmáticas del fármaco objeto de la interacción pueden aumentar, y con ello el riesgo de toxicidad.

#### CASO CLÍNICO

##### Interacción entre rifampicina y anticonceptivos orales<sup>34</sup>

- Dos mujeres en tratamiento anticonceptivo oral quedaron embarazadas durante el tratamiento concomitante con Rifinah® (rifampicina/isoniazida).
- Una mujer de 33 años de edad, en tratamiento con ketoprofeno, paracetamol y etinilestradiol /levonorgestrel 0,03/0,05 mg, inició un tratamiento de 3 meses de isoniazida y rifampicina oral, 2 comprimidos de Rifinah® al día, al dar positivo un test de tuberculosis. También recibió dos perfusiones de infliximab por una espondilitis anquilosante. Presentó amenorrea al mes de iniciar el infliximab y a los 2 meses de iniciar la rifampicina. Una prueba de embarazo posterior dio positivo.
- Una mujer de 27 años que estaba recibiendo etinilestradiol/desogestrel 0,03/0,15 mg, inició tratamiento con isoniazida y rifampicina oral 2 comprimidos de Rifinah® al día, tras dar positivo en una prueba de tuberculosis. La paciente que estaba en tratamiento con AINE y adalimumab por una espondilitis anquilosante quedó embarazada y dio a luz a un niño.

#### Discusión

- En ambos casos, las pacientes estaban diagnosticadas de espondilitis anquilosante, por lo que recibían tratamiento con AINE y con infliximab o adalimumab.
- La administración de rifampicina, inductor enzimático del CYP3A4, causó el aumento del metabolismo de los anticonceptivos orales y su fracaso terapéutico con dos embarazos.

Al igual que en el caso de la inhibición, si el medicamento que se administra es un profármaco o un fármaco con metabolitos activos, que se metabolizan a su vez por otros enzimas, la inducción puede causar toxicidad.

**Es importante destacar que la inducción se manifiesta más tardíamente que la inhibición.**

El hecho de que haya pocos fármacos inductores, como puede verse en las tablas 5 y 7, hace que sea más fácil prevenirlas o controlarlas.

Un caso poco frecuente es el de utilizar un inhibidor enzimático para contrarrestar una inducción, como en el caso de la interacción entre **rifampicina**, **tacrolimus** que se solucionó con **itraconazol**, que se describe a continuación.

#### CASO CLÍNICO

##### Interacción entre rifampicina y tacrolimus<sup>35</sup>

- Una mujer de 50 años de edad, que había recibido un trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas para un síndrome mielodisplásico, presentó disminución de las concentraciones plasmáticas de tacrolimus tras ser tratada simultáneamente con rifampicina por una tuberculosis pulmonar.
- La mujer inició tratamiento con tacrolimus, a una dosis de 0,03 mg / kg, ajustando para mantener una concentración de 15–30 ng/mL. Posteriormente pasó a tacrolimus oral a una dosis para mantener una concentración plasmática de 5–10 ng / mL.
- A los 5 meses del trasplante, mientras recibía una dosis de tacrolimus de 3 mg / día, inició tratamiento con rifampicina 300 mg / día, isoniazida, etambutol y pirazinamida por una tuberculosis pulmonar. Poco después, la concentración de tacrolimus disminuyó a niveles indetectables. A pesar de duplicar la dosis de tacrolimus a 6 mg / día, la concentración de tacrolimus todavía era indetectable.
- La paciente precisó itraconazol oral como profilaxis de una infección micótica, y a los 8 días la concentración valle de tacrolimus alcanzó los 5,7 ng / mL con dosis de 3 mg al día.
- Se mantuvo la pauta tuberculostática durante 12 meses en que se dio por curada la tuberculosis pulmonar.

#### Discusión

- La inducción enzimática causada por la rifampicina sobre el CYP3A4 es tan potente que el aumento de la dosis de tacrolimus, sustrato de este isoenzima, fue insuficiente para mantener dosis terapéuticas.
- Al añadir el itraconazol, inhibidor del CYP3A4, éste contrarrestó el efecto inductor de la rifampicina y fue capaz de obtener concentraciones terapéuticas de tacrolimus.
- Los autores de la publicación consideran que se debería reconocer que la administración de itraconazol puede ser una opción para compensar el efecto de la rifampina sobre el metabolismo de tacrolimus, ya que el aumento de la dosis del inhibidor de la calcineurina fue incapaz de alcanzar los niveles de sangre terapéutica del tacrolimus.
- A causa de la posible variabilidad y al riesgo de introducir un nuevo medicamento, esta opción debería considerarse como una alternativa de urgencia.

#### 2.2.4.4. Farmacogenética. Polimorfismos

Pero no toda la variabilidad en la respuesta farmacológica la causa la inhibición y la inducción farmacocinética, en ocasiones las alteraciones genéticas pueden contribuir a que se produzcan interacciones farmacológicas. La variabilidad genética también se denomina polimorfismo, y se ha asociado con las diferencias étnicas, lo que se explica por la adaptabilidad del organismo para metabolizar las sustancias del entorno.

Mayoritariamente, todos los individuos tienen dos copias o alelos de cada gen. El par de alelos más frecuente se denomina “**tipo salvaje**” (**wild type**). Cuando se dan variantes en los alelos salvajes se producen los polimorfismos genéticos. Cuando estos alelos polimórficos no son funcionantes o hay una menor cantidad de los funcionantes, nos encontramos ante un **metabolizador lento**, con menos capacidad para biotransformar los sustratos. Por el contrario, cuando hay copias extras de los alelos, nos encontramos ante **metabolizadores rápidos o ultrarrápidos**, según el grado de variabilidad.

Desde mitad del siglo pasado se conoce la variabilidad de algunos individuos para metabolizar la isoniazida, imprescindible en la época en el tratamiento de la tuberculosis. Se vio que el 50% de la población caucásica la acetilaba más lentamente que el resto y se descubrió que existía polimorfismo en el gen de la N-acetiltransferasa-2 y una expresión reducida del enzima NAT-2. Ésta fue la alerta de que podía haber diferencias importantes en la metabolización de los fármacos. Posteriormente se observó que tenían una mayor probabilidad de presentar efectos adversos a ciertos fármacos. Actualmente, ya se han descubierto polimorfismos en los enzimas

más importantes y día a día se confirma su importancia en terapéutica como posiblemente lo tengan en el caso de la interacción entre **clopidogrel** y **omeprazol** o **esomeprazol**.

## A DESTACAR

### Interacción entre clopidogrel y omeprazol<sup>5</sup>

- **Descripción** Estudios publicados indican que el clopidogrel es menos efectivo en unos pacientes que en otros. Las diferencias se atribuyen a polimorfismos genéticos y a su asociación con fármacos que alteran su metabolismo. Los resultados del estudio OCLA (Omeprazol Clopidogrel Aspirina), indican que el omeprazol reduce el efecto del clopidogrel sobre la activación plaquetar. Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) son sustratos del CYP2C19, isoenzima que metaboliza el profármaco clopidogrel en el metabolito activo, pero, el omeprazol y el esomeprazol actúan además como inhibidores de esta isoenzima, por lo que el riesgo de fallo terapéutico es mayor.
- **Recomendación** La FDA y la AEMPS, ante los datos de seguridad publicados, recomiendan que se reevalúe la necesidad de iniciar o continuar el tratamiento con IBP en pacientes en tratamiento con clopidogrel. La FDA recomienda evitar la asociación con inhibidores potentes del CYP2C19, como omeprazol, esomeprazol y cimetidina. Según los datos publicados (falta conocer los datos específicos con lansoprazol y rabeprazol) el pantoprazol podría ser el IBP de elección.
- **Observaciones** No se observó riesgo de infarto de miocardio recurrente cuando se asoció pantoprazol con clopidogrel OR (95% IC): 1,02 (0,70-1,47). En un análisis retrospectivo con los datos del programa Tennessee Medicaid, se observó un aumento de la incidencia de hospitalización por sangrado GI (HR 0,50(95%IC 0,39 0,65) en los pacientes no tratados con IBP.
- **Bibliografía** Ray WA, Murray KT, Griffin MR, Chung CP, Smalley WE, Hall K, Daugherty JR, Kaltenbach LA, Stein CM. Outcomes with concurrent use of clopidogrel and proton-pump inhibitors: a cohort study. *Annals of Internal Medicine* 2010; 152: 337-45. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1059/0003-4819-152-6-201003160-00003>.
- AEMPS. Nota informativa 2010/4 de 27 de abril de 2010: Interacción de Clopidogrel con los IBP: Actualización de la Información y recomendaciones de uso. Disponible en: [http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/2010/NI\\_2010\\_04\\_clopidogrel.htm](http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/2010/NI_2010_04_clopidogrel.htm) (30 de abril de 2010).
- FDA. Early Communication about an Ongoing Safety Review of clopidogrel bisulfate (marketed as Plavix). 26 de enero de 2009. URL: <http://www.fda.gov>.
- Juuelink DN, Gomes T, Ko DT, *et al.* A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ* 2009; DOI: 10.1503/cmaj.082001. Disponible en <http://www.cmaj.ca> (30 de enero de 2009).
- Pezalla E, Day D, Palliadath I. Initial assessment of clinical impact of a drug interaction between clopidogrel and proton pump inhibitors. *Journal of the American College of Cardiology* 2008; 52: 1038-1039.

- Gilard M, Arnaud B, Cornily J-C, Le Gal G, Lacut K, Le Calvez G, Mansourati J, Mottier D, Adgrall J-F, Boschat J, Influence of omeprazol on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazol Clopidogrel Aspirin) Study. *Journal of the American College of Cardiology* 2008; 51: 256-260.
- Gurbel PA, Lau WC, Tantry US. Omeprazol: a possible new candidate influencing the antiplatelet effect of clopidogrel. *Journal of the American College of Cardiology* 2008; 51: 261-263.

## Discusión

- Existe cierta controversia en la importancia de esta interacción y, posiblemente, el tema no esté aún cerrado. El peso del omeprazol dentro del grupo de los IBP, como fármaco más prescrito, hace que su papel en la interacción confunda con el papel que ejercen los otros fármacos del grupo.
- Juuelink y col. encuentran que de 13.636 pacientes a los que se prescribió clopidogrel tras infarto agudo de miocardio (IAM), 734 de los pacientes reingresaron por IAM. Tras ajustes multivariados el uso de IBP se asoció con un aumento del riesgo de reinfarcto (OR: 1,27, 95% CI 1,03-1,57). En el análisis estratificado, pantoprazole, que no inhibe el CYP2C19, no se asoció con readmisión por infarto de miocardio (OR: 1,02, 95% CI 0,70-1,47).

### 2.2.5. Proteínas transportadoras en las membranas celulares: Gp-P

Desde hace unos 40 años, se observó que ciertos tipos de cáncer se volvían resistentes a algunos quimioterápicos. Posteriormente se descubrió que un gen, el denominado MDR (multidrug resistance), en el cromosoma 7 de las células cancerígenas, sobreexpresaba una proteína transportadora de membrana para algunos fármacos antineoplásicos, como los **alcaloides de la vinca** y el **paclitaxel**<sup>36</sup>. Esta glicoproteína se denominó **Gp-P** (P indica permeabilidad). **Tiene capacidad para expulsar fármacos y metabolitos endógenos fuera de la célula**, modificando así su distribución en el organismo. Se localiza en la membrana apical de las células secretoras, donde desempeña un papel defensivo para segregar sustancias extrañas al organismo y metabolitos en la luz intestinal, orina, bilis e incluso en la barrera hematoencefálica para proteger el cerebro de la acumulación excesiva de fármacos. Se encuentra ampliamente representada en la mucosa intestinal, en la membrana luminal del túbulo renal proximal, en el canalículo biliar, en las glándulas suprarrenales, en el endometrio y en los pies astrocitarios de la barrera hematoencefálica<sup>36,37</sup>.

**Idea clave**

- *La glicoproteína P protege el organismo frente a sustancias que se consideran tóxicas, reduce su absorción, acelera su eliminación y reduce el acceso a zonas críticas, como son el sistema nervioso central, el feto y el aparato reproductor.*

Este papel protector explica que se encuentre en órganos vitales y en las zonas de entrada y salida del organismo.

Su actividad puede verse alterada por distintos polimorfismos genéticos, y por la acción inhibidora o inductora de distintos fármacos. El descubrimiento de la Gp-P ha explicado alteraciones farmacocinéticas que antes no se podían entender, y su variabilidad es motivo de interacciones farmacológicas importantes, como por ejemplo la observada cuando se asocian **atorvastatina** y **digoxina**.

**A DESTACAR****Interacción entre atorvastatina y digoxina<sup>38</sup>**

- En dos estudios se evaluó el efecto de la atorvastatina sobre la farmacocinética de la digoxina en 24 voluntarios sanos, que recibieron 0,25 mg diarios de digoxina, durante los primeros 10 días solo digoxina y con atorvastatina, 10 mg o 80 mg, durante los últimos 10 días.
- Con dosis de 10 mg de atorvastatina, las concentraciones plasmáticas de la digoxina, en estado estacionario, no se modificaron apenas. Con 80 mg de atorvastatina fueron ligeramente superiores a las concentraciones obtenidas tras la administración de digoxina sola, observándose aumentos del 20% y del 15% en la C<sub>max</sub> y AUC, respectivamente.
- Estos resultados son consistentes con un aumento en el grado de absorción de la digoxina en presencia de atorvastatina, inhibidora de la Gp-P, y de la inhibición de la secreción de digoxina en el lumen intestinal y en los túbulos renales, reduciéndose también su eliminación.

**Discusión**

- La inhibición de la Gp-P causada por la atorvastatina, aumentó la exposición a la digoxina. La utilización de dosis bajas no lo afectó en el periodo analizado, pero las dosis elevadas de atorvastatina sí causaron aumentos significativos a los 10 días, periodo que duró el estudio.
- La utilización de dosis elevadas de la estatina, hace que el riesgo de interacción sea más que probable.
- La existencia de alternativas a la atorvastatina, como la fluvastatina, la pravastatina y la rosuvastatina, que, no afectan a la Gp-P, podrían ser de elección en pacientes tratados con digoxina.

En la tabla 8 se detallan los medicamentos que se sabe que pueden afectarse por la Gp-P, o modificar su acción.

Como puede verse en las tablas 5 y 8, muchos de los sustratos, inhibidores e inductores de la Gp-P lo son también del CYP3A4, lo que aumenta el riesgo de interacción, al alterar la cantidad de medicamento disponible a través de dos mecanismos diferentes.

**Tabla 8.**  
Sustratos, inhibidores e inductores de la Gp-P<sup>4,5,36</sup>

Sustratos			Inhibidores		Inductores
Aliskiren	Fosamprenavir	Quinidina	Amiodarona	Pomelo, zumo	Carbamazepina
Ambrisentan	Gabapentina	Ranolazina	Atorvastatina	Posaconazol	Dexametasona
Amiodarona	Gefitinib	Rifampicina	Azitromicina	Progesterona	Doxorubicina
Amitriptilina	Haloperidol	Risperidona	Carvedilol	Propafenona	Fenobarbital
Amprenavir	Hidrocortisona	Ritonavir (cron)	Ciclosporina	Quinidina	Hipérico
Apixaban	Hidroxicina	Rivaroxaban	Claritromicina	Ranolazina	Primidona
Atorvastatina	Imatinib	Saquinavir	Diltiazem	Ritonavir (in)	Rifampicina
Boceprevir	Indacaterol	Sertralina	Dronedarona	Saquinavir	Ritonavir
Budesonida	Indinavir	Silodosina	Duloxetina	Simvastatina (?)	Tiopental
Carvedilol	Irinotecan	Simvastatina	Eritromicina	Tacrolimus	Tipranavir
Cetirizina	Lapatinib	Sirolimus	Gefitinib	Tamoxifeno	
Ciclosporina	Lenalidomida	Sitagliptina	Itraconazol	Telaprevir	
Citalopram	Linagliptina	Tacrolimus(?)	Ketoconazol	Telitromicina	
Clorpromazina	Loratadina	Tamoxifeno	Lapatinib	Temsirolimus	

Continuación Tabla 8

Tabla 8. Sustratos, inhibidores e inductores de la Gp-P <sup>4,5,36</sup>					
Sustratos			Inhibidores		Inductores
Colchicina	Lovastatina	Telaprevir	Lopinavir	Ticagrelor	
Corticosteroides	Maraviroc	Temsirolimus	Lovastatina	Tipranavir	
Dabigatran	Metadona	Teniposido	Maraviroc	Verapamilo	
Daunorubicina	Metilprednisolona	Terfenadina	Nelfinavir		
Desloratadina	Mitomicina	Ticagrelor	Nicardipino		
Dexametasona	Morfina	Tipranavir	Paliperidona		
Digoxina	Nelfinavir	Topiramato			
Diltiazem	Nilotinib	Trifluoperazina			
Docetaxel	Nortriptilina	Venlafaxina			
Doxepina	Olanzapina	Verapamilo			
Doxorubicina	Ondansetron	Vinblastina			
Dronedarona	Paclitaxel	Vincristina			
Dutasterida	Paliperidona	Vinorelbina			
Eletriptan	Pazopanib				
Eritromicina	Pimozida				
Etinilestradiol	Posaconazol				
Etoposido	Prednisona				
Everolimus	Quetiapina				
Fenobarbital					

Además de la Gp-P, se han descubierto otros **transportadores de membrana**. Éstos se clasifican en dos superfamilias, la ABC (ATP-Binding Cassete), transportadores activos primarios, a la que pertenece la Gp-P y la MF (major Facilitator) transportadores activos secundarios o terciarios. La mayoría de los miembros de la superfamilia ABC catalizan el transporte activo asociado a la hidrólisis de ATP, mientras que los de la MF median la difusión facilitada o el transporte activo asociado casi siempre al cotransporte de H<sup>+</sup> o de Na<sup>+</sup>. Los transportadores BSEP (bomba exportadora de sales biliares) integrante de la ABC y los OATP (polipéptido transportador de aniones orgánicos) y NTCP (co transportador de sodio-taurcólico) de la superfamilia MF, tienen un papel secundario en el transporte de fármacos y de las interacciones farmacológicas<sup>37</sup>.

Actualmente se sabe que la acción de la Gp-P puede modificar tanto la absorción como la eliminación de los fármacos.

## 2.2.6. Excreción

La excreción es el proceso por el que el medicamento y/o sus metabolitos se expulsan del organismo. Los órganos encargados son los riñones, hígado, sistema biliar e intestinos.

### 2.2.6.1. Excreción renal

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

Las alteraciones en la excreción renal de medicamentos puede deberse a **variación del pH de la orina** (reabsorción pasiva), a variaciones **de la secreción tubular de fármacos** (activa) y a la **variación del flujo renal**.

Las interacciones referentes a la eliminación son menos frecuentes e importantes que las relacionadas con el metabolismo, o con la absorción, ya que las interacciones clínicamente significativas sólo se producirán si afectan a moléculas farmacológicamente activas<sup>39</sup>.

Como ejemplo de interacción farmacológica en que el motivo es la alteración de la excreción, lo tenemos en la **amantadina**, antivirico y antiparkinsoniano que no presenta metabolismo hepático. La amantadina se elimina casi exclusivamente por la orina, por filtración glomerular y por excreción tubular. La excreción urinaria depende del pH, si la orina se acidifica, aumenta la excreción renal y puede reducirse su efecto terapéutico.

Otro caso es el de la memantina, antagonista no competitivo de los receptores NMDA (N-metil-D-aspartato) del ácido glutámico, indicado en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. La **memantina** se metaboliza poco en el organismo, apenas un 20%, por mecanismos desconocidos, en metabolitos inactivos. Se excreta fundamentalmente en orina, con un 50% de la dosis inalterada. La eliminación se produce por filtración glomerular y secreción tubular. Además se ha descrito un proceso de reabsorción tubular mediada por proteínas transportadoras de cationes. La alcalinización de la orina ocasiona una reducción de la eliminación renal de 7-9 veces. Algunos principios activos como **ranitidina, procainamida, quinidina, quinina y nicotina**, utilizan el mismo sistema de transporte catiónico renal que la **amantadina** (químicamente relacionado con la memantina), por lo que podrían interaccionar con la **memantina** y aumentar sus niveles plasmáticos<sup>40</sup>.

Un ejemplo de interacción beneficiosa es la que se utiliza en caso de sobredosis, ya que no existe un antídoto específico. Se deben utilizar procedimientos clínicos estándar para la eliminación del principio activo de forma apropiada, por ejemplo, lavado gástrico, carbón activado (interrupción de la recirculación enterohepática potencial), acidificación de la orina, diuresis forzada.

### 2.2.6.2. Excreción biliar

La excreción biliar se produce siempre con gasto energético, ya que se realiza por transporte activo en el epitelio biliar en contra de un gradiente de concentración. La glucuronidación del fármaco a nivel hepático facilita la excreción biliar.

Al depender de un receptor, éste puede ser bloqueado por sustancias con propiedades físico-químicas similares, lo que favorece la aparición de interacciones farmacológicas. La excreción biliar se da sobre todo en fármacos de peso molecular superior a 300 y que presentan grupos polares y/o lipófilos.

En ocasiones el fármaco excretado por la bilis puede ser reabsorbido a nivel intestinal (**circulación enterohepática**), lo que puede aumentar la sobreexposición al fármaco.

### 2.2.6.3. Excreción intestinal

Los fármacos pueden pasar directamente de la sangre al interior del intestino por difusión pasiva, en partes distales en que el gradiente de concentración y la diferencia de pH lo favorezcan. También existen sistemas de transporte de membrana, como la Gp-P, que facilitan la excreción.

Los fármacos que se eliminan sin transformar a la luz intestinal a través de la bilis o del epitelio intestinal, y algunos metabolitos, pueden reabsorberse pasivamente en el intestino a favor de un gradiente de concentración. Este proceso, como se ha comentado anteriormente, da lugar a la **circulación enterohepática**, aumentando la exposición al fármaco. Retrasa su eliminación, pudiendo aumentar el efecto terapéutico y también la toxicidad.

La circulación enterohepática se considera un proceso más de la distribución del fármaco.

Las **resinas de intercambio iónico** como los adsorbentes intestinales pueden secuestrar fármacos y metabolitos, rompiendo el ciclo enterohepático y eliminando el fármaco del organismo (ver tabla 4).

## 3. ACTITUD ANTE LAS INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Las interacciones farmacológicas no son la única causa de yatrogenia que puede tener un paciente atendido en o desde el hospital, pero sí una de las más fáciles de controlar. Hay elementos clave de las características farmacocinéticas y del perfil de toxicidad de los fármacos que nos ayudan a conocer y anticiparnos a los riesgos de las interacciones, ya que las consecuencias suele ser una disminución o un aumento de su acción farmacológica, incluyendo tanto la efectividad terapéutica como la toxicidad.

Puesto que la mayoría de las interacciones farmacológicas sólo causan resultados adversos en una minoría de pacientes, el conocer los **factores de riesgo** es importante para reducir la probabilidad de aparición de la interacción y la gravedad del cuadro clínico. Por ejemplo, se sabe que ser mujer, tener enfermedad cardíaca previa, utilizar dosis altas de fármacos causantes, tener antecedentes familiares de riesgo de prolongación del segmento QT e hipotasemia, aumentan la probabilidad de que se produzca prolongación del QT y arritmias<sup>8</sup>. Si fuera imprescindible esta asociación, debería solucionarse la hipotasemia, si la hubiera, y evitar dosis altas de los fármacos que pueden causar la interacción.

Frente a una posible interacción, hay varias posibilidades de actuación. La actitud debe depender del beneficio que se espera con la asociación medicamentosa, de la gravedad y frecuencia con que pueda aparecer, 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 debe prescribirse. Si hay alternativas igual de eficaces y más seguras, deben sustituirse.

Algunos riesgos pueden asumirse si los beneficios los superan y si el paciente, los profesionales sanitarios o los cuidadores son capaces de detectar los posibles efectos no deseados y de manejar correctamente las consecuencias de las interacciones farmacológicas.

Horn y Hasten retoman una historia del matemático William K. Clifford que en 1877 escribió un ensayo llamado *"The Ethics of Belief"*<sup>41</sup>. Relata la hipotética historia del propietario de un buque que, aunque viejo y decrepito, seguía activo. Las reparaciones eran costosas y aunque sabía que no era correcto, decidió hacer el viaje con pasajeros sin reparar el barco. Poco a poco él mismo se iba convenciendo de que no pasaría nada, ya había hecho muchos viajes. Así, hizo el viaje y no paso nada. Clifford propone una pregunta: ¿qué ocurre si el buque hace ese viaje, y otros, y no pasa nada? ¿Deja de ser culpable el propietario del buque? "No, ni un ápice," dice Clifford, ya que **una decisión es correcta o equivocada según se base o no en la evidencia disponible en el momento en que se toma la decisión**.

El mismo razonamiento puede hacerse con las interacciones farmacológicas. Si un paciente está en tratamiento con colchicina, sustrato del CYP3A4 y precisa un macrólido, no se le debería prescribir claritromicina, inhibidor irreversible de este isoenzima. Aunque el médico haya prescrito esta asociación varias veces, sin presentarse la interacción farmacológica, o el farmacéutico la haya validado otras tantas, es una irresponsabilidad y falta de ética administrarlos concomitantemente al paciente, ya que hay alternativas más seguras, como por ejemplo la azitromicina, que no inhibe el CYP3A4.

El riesgo de fallo terapéutico de **clopidogrel** y de **tamoxifeno**, profármacos que han de metabolizarse por el CYP2C19 y por el CYP2D6, respectivamente, ha puesto de relieve la necesidad de controlar las interacciones farmacológicas. Alternativas terapéuticas al **omeprazol** y a la **fluoxetina**,

como el **pantoprazol** y la **fluvoxamina**, son igual de eficaces y más seguras. El obviar este riesgo puede causar la muerte de los pacientes.

Cozza y col da una serie de recomendaciones para manejar las interacciones<sup>42</sup>: Si es posible, **evitar la prescripción de fármacos que inhiban o induzcan significativamente los isoenzimas**.

**Prescribir fármacos que se eliminen por varias vías metabólicas.**

**Prescribir fármacos que no tengan consecuencias graves si su metabolismo se prolonga o se reduce.**

**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.

#### **Idea clave**

- *La asociación de varios fármacos puede presentar el riesgo de que se produzca una interacción farmacológica.*
- *La decisión de asociarlos siempre debe basarse en la evidencia disponible en el momento de la toma de decisión.*
- *Si es necesaria una asociación que entrañe riesgo de interacción, deben tomarse las precauciones necesarias, para evitarla, prevenirla o detectarla.*

## 4. BIBLIOGRAFÍA

1. De Cos MA. Interacciones de fármacos y sus implicaciones clínicas. En Farmacología humana. J Flórez. 5ª Ed. Ed. Elsevier Masson. Barcelona 2008. 21-4.
2. Prescrire. Le Guide 2010. Eviter les effets indésirables par interactions médicamenteuses Comprendre et décider. Revue Prescrire. Décembre 2009. 29. Supplément 314: 10.
3. Flórez J. Fármacos antipsicóticos neurolépticos. En Farmacología humana. J Flórez. 5ª Ed. Ed. Elsevier Masson. Barcelona 2008. 629-645.
4. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. BOT Plus. Disponible en <https://botplusweb.portalfarma.com> (10 de julio de 2013).
5. Medinteract. Disponible en <http://www.medinteract.net> (10 de julio de 2013).
6. Boyer EW, Shannon M. The Serotonin Syndrome. NEJM 2005; 352: 1112-1120.
7. Freijo Guerrero J, Tardon Ruiz de Gauna L, Gomez JJ, Aguilera Celorrio L. Síndrome serotoninérgico en la unidad de cuidados críticos tras administración de mirtazapina. Revista Española de Anestesiología y Reanimación 2009; 56: 515-6.
8. Justo D, Prokhorov V, Heller K, Zeltser D. Torsade de pointes inducida por psicótropos y la prevalencia de sus factores de riesgo. Acta Psychiatrica Scandinavica 2005; 111: 171-176.
9. AEMPS. Nota informativa 2004/18 de 29 de diciembre de 2004: Atazanavir (Reyataz®): Interacción farmacocinética con omeprazol. Disponible en: <http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/atazanavir.htm> (3 de febrero de 2005).
10. Ficha técnica de Sporanox. <http://www.aemps.gob.es/cima> (10 de febrero de 2013).
11. Ficha técnica de Ketoconazol. <http://www.aemps.gob.es/cima> (10 de febrero de 2013).
12. Sharma VR, Brannon MA, Carlsson EA. Effect of omeprazole on oral iron replacement in patients with iron deficiency anemia. Southern Medical Journal 2004; 97: 887-889.
13. Ficha técnica de Ferro-Gradumet. <https://sinaem4.agemed.es/consaem> (10 de septiembre de 2010).
14. Ficha técnica de Ferro Sanol. <https://sinaem4.agemed.es/consaem> (10 de septiembre de 2010).
15. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. BOT Plus. Colestiramina. Disponible en <https://botplusweb.portalfarma.com> (10 de octubre de 2010).
16. Ficha técnica de Digoxina. <https://sinaem4.agemed.es/consaem> (21 de septiembre de 2010).
17. Morgan L. Topical drug with systemic risk. Australian Prescriber 2003 (No.2); 26: 35.
18. Danaher PJ, Salsbury TL, Delmar JA. Metabolic derangement after injection of triamcinolone into the hip of an HIV-infected patient receiving ritonavir. Orthopedics 2009; 32: 450.
19. Ficha técnica de Aldocumar. <https://sinaem4.agemed.es/consaem> (10 de marzo de 2010).
20. Del Arco, Flórez J. Metabolismo de los fármacos. En Farmacología humana. J Flórez. 5ª Ed. Ed. Elsevier Masson. Barcelona 2008. 87-100.
21. Nelson DR, Koumans L, Kamataki T, *et al.* P450 superfamily. Up date of new sequences, gene mapping, accession numbers and nomenclature. Pharmacogenetics, 1996; 6: 1-42.
22. Lewis DF. 57 varieties: the human cytochromes P450. Pharmacogenomics, 2004; 5: 305-18.
23. Pascussi JM, Gerbal-Chaloin S, Daujat M *et al.* CYP gene induction by xenobiotics and drugs. Drug Metabolizing Enzymes. En Lee JS, Obach SR, Fisher MB. Editorial. New York (USA), 2003; 337-65.
24. Cozza KL, Armstrong SC, Oesterheld JR. 3A4. En: Principios de interacción farmacológica para la práctica médica. Ars Medica. Barcelona 2006 83-108.
25. Hansten PD, Horn JR. The Top 100 Drug Interactions. A Guide to Patient Management. H&H Publications. Washington. USA. Ed.2013.
26. Bachmann KA, Lewis JD, Fuller MA, Bonfiglio MF. Drug Interactions Handbook. Lexi-Comp, Inc. 2ª Edición. Hudson, Ohio, EEUU 2004.
27. Cozza KL, Armstrong SC, Oesterheld JR. 2D6. En: Principios de interacción farmacológica para la práctica médica. Ars Medica. Barcelona 2006 61-82.

28. Cozza KL, Armstrong SC, Oesterheld JR. 2C9. En: Principios de interacción farmacológica para la práctica médica. Ars Medica. Barcelona 2006 127-138.
29. Westergren T, Johansson P, Molden E. Probable warfarin-simvastatin interaction. *Annals of Pharmacotherapy* 41: Online first [4 pages], Jul-Aug 2007.
30. Cozza KL, Armstrong SC, Oesterheld JR. Metabolismo en detalle. Fase II. En: Principios de interacción farmacológica para la práctica médica. Ars Medica. Barcelona 2006 29-46.
31. Ficha técnica de Nexavar. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/nexavar/nexavar.htm> (7 de octubre de 2010).
32. Hung IFN, Wu AKL, Cheng VCC, Tang BSF, To KW, Yeung CK, Woo PCY, Lau SKP, Cheung BMY, Yuen KY. Fatal interaction between clarithromycin and colchicine in patients with renal insufficiency: a retrospective study. *Clinical Infectious Diseases* 41: 291-300, No. 3, 1 Aug 2005.
33. Aldaz A, Porta B. Uso Racional de la Quimioterapia Antineoplásica. Módulo III de la Unidad 06: Interacciones Clínicamente significativas. Diploma en Oncología Farmacéutica. 9ª Ed. Universidad de Valencia. 2009.
34. Wibaux C, Andrei I, Paccou J, Philippe P, Biver E, Duquesnoy B, Flipo RM. Pregnancy during TNFalpha antagonist therapy: Beware the rifampin-oral contraceptive interaction. Report of two cases. *Joint Bone Spine* 2010; 77: 268-270.
35. Mori T, Aisa Y, Kato J, Nakamura Y, Shimizu T, Okamoto S. Overcoming the effect of rifampin on the tacrolimus metabolism by itraconazole administration in an allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipient. *International Journal of Hematology* 2010; 91: 553-554.
36. Cozza KL, Armstrong SC, Oesterheld JR. Glucoproteínas P. En: Principios de interacción farmacológica para la práctica médica. Ars Medica. Barcelona 2006 47-54.
37. Flórez J, Sallés J. Acciones de los fármacos II. Dianas y mecanismos moleculares. En *Farmacología humana* Director Jesús Florez. 5ª Edición Ed. Elsevier Masson. Barcelona 2008: 19-56.
38. Boyd RA, Stern RH, Steward BH. Atorvastatin coadministration may increase digoxin concentrations by inhibition of intestinal P-glycoprotein-mediated secretion. *J Clin Pharmacol* 2000; 40:91-98.
39. Armijo JA. Farmacocinética: absorción, distribución y eliminación de fármacos. En *Farmacología humana* Director Jesús Florez. 5ª Edición Ed. Elsevier Masson. Barcelona 2008: 57-85.
40. Ficha técnica de Axura. [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000378/WC500029678.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000378/WC500029678.pdf) (12 de octubre de 2010).
41. Horn JR, Hansten P. Drug Interactions: Interaction Decisions: Using Evidence to Weigh Risks. Disponible en: <http://www.pharmacytimes.com/issue/pharmacy/2009/2009-01/2009-01-9970> (16 de octubre de 2010).
42. Cozza KL, Armstrong SC, Oesterheld JR. Pautas para clasificar las interacciones farmacológicas. En: Principios de interacción farmacológica para la práctica médica. Ars Medica. Barcelona 2006 410-415.

---

**CAPÍTULO 2**  
**CONCEPTOS GENERALES SOBRE INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS:  
CLASIFICACIÓN Y PROBABILIDAD**

**Juan Carlos Juárez Giménez**

---

## 1. INTRODUCCIÓN

Cuando se prescribe un fármaco asociado a otros principios activos, puede generarse un riesgo potencial de interacción farmacológica (IF). La IF potencial o teórica puede transformarse en clínicamente relevante o no relevante en función de si el efecto sobre otros fármacos o sobre la propia clínica del paciente genera un evento objetivable. Así, este evento puede afectar de forma positiva o negativa al escenario terapéutico del paciente.

La probabilidad de que se desencadene la IF clínicamente relevante dependerá de diversos factores, sobre todo los que hacen referencia a las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas asociadas a los principios activos implicados. En el primer caso, haría referencia a la afectación de la exposición del fármaco, por la administración de otro y en el segundo, al efecto competitivo sobre el receptor farmacológico que tendría un fármaco sobre otro.

Este escenario, obliga el estudio de las IF en el **entorno farmacoterapéutico** del paciente, ya que permite aumentar el conocimiento de diversos aspectos de interés terapéutico, destacando principalmente:

- 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**: Conocimiento del Citocromo P450 y de los mecanismos de las proteínas transportadoras.
- Permite establecer el **riesgo potencial** de que otros fármacos relacionados generen IF.
- Permite establecer **estrategias terapéuticas** alternativas.
- Algunas IF basadas en mecanismos farmacocinéticos pueden monitorizarse para evitar efectos no deseados. Así, se justifica que en algunos grupos farmacológicos se realice la **monitorización farmacoterapéutica** (MT).
- 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.

### **Idea Clave**

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

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 necesarias en el tratamiento farmacoterapéutico del paciente. Para determinar la probabilidad, es necesario conocer la evidencia. Esta evidencia se encuentra en las fuentes de Información y bases de datos de IF, que se estudiarán también en este capítulo.

## 2. CONCEPTO DE PROBABILIDAD DE INTERACCIÓN FARMACOLÓGICA

Para determinar la probabilidad, se utilizan algoritmos o escalas de probabilidad que incluyen diferentes cuestiones clínicas que, en función de la respuesta, permiten establecer si el evento está producido o no por una IF.

### 2.1. Herramientas para determinar la probabilidad

La bibliografía propone diversos algoritmos o escalas de probabilidad, siendo las más usadas el **Algoritmo de Naranjo** y la **Escala de Probabilidad de Interacciones Farmacológicas** (EPIF) de Horn. Ambas escalas han sido propuestas por expertos en esta área de conocimiento y son las que más frecuentemente se utilizan para notificar o publicar en la bibliografía una IF.

#### 2.1.1. Algoritmo de Naranjo

Clásicamente, la metodología para establecer la probabilidad de un efecto adverso causado por un medicamento, se basaba en la utilización de la escala o algoritmo de Naranjo, propuesto en la década de los años 80. Esta escala, realizaba un conjunto de preguntas, que en función de las respuestas que daba el investigador, se establecía el grado de probabilidad de que ese efecto adverso se debiera al medicamento evaluado<sup>1</sup>. Por extrapolación y a falta de otras herramientas, debido a que frecuentemente las IF generan efectos adversos, esta escala de Naranjo se ha utilizado para establecer la probabilidad de las IF.

El algoritmo de Naranjo consta de 10 cuestiones relacionadas, que según la respuesta generan una puntuación positiva o negativa y en función del valor nominal establece la probabilidad de causalidad de un efecto adverso o IF con la administración del fármaco o de los fármacos (tabla 1).

Las diferentes cuestiones hacen referencia a diversos aspectos, desde si existe evidencia del efecto adverso, a si existió un relación temporal entre la administración del medicamento y el efecto, si se realizó una readministración, o si se realizó monitorización terapéutica de las concentraciones plasmáticas.

**Tabla 1.**  
Algoritmo de Naranjo

Preguntas	Si	No	Desc./NA
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 fármacos, o bien se administra un antagonista específico?	+1	0	0
4. ¿Aparece de nuevo la reacción cuando se readministra el fármaco?	+2	-1	0
5. ¿Existen causas alternativas, distintas a los fármacos que podrían haber causado la reacción?	-1	+2	0
6. ¿Aparece de nuevo la reacción cuando se administra el placebo?	-1	+1	0
7. ¿Se detectó el fármaco en sangre u otros fluidos en concentraciones conocidas como tóxicas?	+1	0	0
8. ¿La reacción fue de mayor severidad cuando se incrementó la dosis del fármaco o menos severa cuando se disminuyó la dosis?	+1	0	0
9. ¿Tuvo el paciente una reacción similar al mismo fármaco o similar en una exposición anterior?	+1	0	0
10. ¿Se confirmó el efecto adverso por alguna evidencia objetiva?	+1	0	0
Puntuación total: _____ RAM Definitiva: >9			
RAM Probable: 5-8			
RAM Posible: 1-4			
RAM Dudosa: <1			

Entre las ventajas del algoritmo de Naranjo podemos citar que es un cuestionario muy sencillo de resolver y de interpretar el resultado. Hasta la publicación reciente de la EPIF de Horn, se utilizaba tanto para identificar la probabilidad de que un fármaco produjera un efecto adverso como si dos fármacos podían interactuar. Actualmente, aunque aún puede encontrarse alguna IF evidenciada que utiliza esta herramienta, como se podrá comprobar, **la EPIF de Horn es la herramienta más adecuada para realizar este proceso.**

Entre los inconvenientes cabe destacar que el algoritmo de Naranjo presenta limitaciones importantes para determinar la probabilidad de una IF, como son el que no considere la presencia de dos fármacos en el evento (está orientada a los efectos adversos generados por un solo fármaco), y algunas de las cuestiones que propone, son difíciles de justificar en el área de las IF, como por ejemplo:

- Establecer si la reacción adversa cedió cuando se administró un fármaco antagonista.
- Reaparición del efecto adverso cuando se suspendió el fármaco causante.
- Administración de placebo.
- Aumento o disminución del efecto adverso cuando se aumentó o disminuyó la dosis del fármaco.

Como se puede comprobar, es una escala de difícil aplicación para atribuir si un evento se ha producido por una IF.

#### Idea clave

- *El algoritmo de Naranjo es una herramienta útil para determinar si un efecto adverso se produce por un fármaco, pero es poco útil en determinar si ese efecto se debe a la IF.*

### 2.1.2. Algoritmo de Horn o Escala de Probabilidad de Interacciones Farmacológicas (EPIF)

Recientemente se ha propuesto una escala de probabilidad denominada Escala de Probabilidad de Interacciones Farmacológicas (EPIF) o algoritmo de Horn<sup>2</sup>, diseñada para determinar la probabilidad de relacionar un evento con una interacción farmacológica. Está basada en la escala de probabilidad de efectos adversos de Naranjo, pero considerando la participación de dos fármacos en el evento, **fármaco objeto (FO)** como el que “padece” la IF y el **fármaco precipitante (FP)** que genera la IF, además de establecer preguntas específicas asociadas a los mecanismos de interacción de los fármacos.

La EPIF de Horn se basa en 10 cuestiones clínicas (tabla 2) que deben responderse atribuyendo una puntuación independiente por respuesta y global tras la suma de todos los resultados. El método de resolución de cada respuesta propuesto es el siguiente:

- **Pregunta 1: ¿Existen notificaciones o documentación creíble de la interacción en humanos?** Para contestar esta pregunta 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 no determinado y no suma puntuación.
- **Pregunta 2: ¿La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del FP?** El FP es el causante de la interacción. Si éste es inhibidor o inductor enzimático, o de la glicoproteína P y la IF se corresponde con estos efectos, la respuesta será afirmativa y puntuará un punto. Si el FP es inductor y el efecto que se muestra es el contrario o viceversa, la puntuación restará un punto. Si se desconoce el mecanismo, se contesta no determinado y no suma puntuación.
- **Pregunta 3: ¿La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del FO?** 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 no determinado y no suma puntuación.
- **Pregunta 4: ¿Existe una relación temporal consistente entre el evento producido y el curso de la interacción (comienzo/fin)?** En esta cuestión se busca la relación temporal entre el efecto generado sobre el FO (efectos adverso, incremento o disminución de las Cp, 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 no determinado y no suma puntuación.
- **Pregunta 5: ¿Remitió la interacción cuando se suspendió el FP sin cambiar el FO? (si no se suspendió, usar Desc. o NA y obviar la pregunta 6)** Esta pregunta pretende confirmar la asociación entre la administración del FP y afectación de 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 no determinado y no suma puntuación.
- **Pregunta 6: ¿Reapareció la interacción cuando se volvió a administrar el fármaco precipitante en presencia del fármaco objeto?** 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 no determinado y no suma puntuación.
- **Pregunta 7: ¿Pueden haber otras causas alternativas del evento que sean razonables?** 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 no determinado y no se suma puntuación.

- **Pregunta 8: ¿Se detectó el FO en sangre u otros fluidos en concentraciones consistentes con la interacción propuesta?** Esta cuestión hace referencia a la MT 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 Cp, sumará un punto. Si no se determinó, o no se afectaron, no sumará ni restará ningún punto.
- **Pregunta 9: ¿Se confirmó la interacción con otra evidencia objetiva consistente con los efectos farmacológicos del FO (otra diferente de la alteración de las concentraciones del fármaco incluidas en la pregunta 8)?** 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 y otros), puntuará un punto, si no, no sumará ni restará ningún punto.
- **Pregunta 10: ¿Fue la interacción mayor cuando se incrementó la dosis del FP o menor cuando se disminuyó la dosis de este mismo fármaco?** La última cuestión pretende asociar la magnitud de la IF con la dosis del FP. Si al aumentar la dosis o disminuirla la IF aumentó o disminuyó, sumará un punto. Si no se afectó restará. Si no se realizó, no sumará ni restará ningún punto.

La puntuación final obtenida, permitirá establecer el grado de probabilidad, que por orden de menor a mayor puntuación, será: dudosa, posible, probable y altamente probable (tabla 2).

#### Idea Clave

- La EPIF de Horn introduce los conceptos de *Fármaco precipitante (FP)* como el fármaco que genera la IF y *Fármaco Objeto (FO)* como el fármaco afectado.

**Tabla 2.**  
Escala de probabilidad de interacciones farmacológicas de Horn<sup>2</sup>

Preguntas	Si	No	Desc./NA
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 Desc. o NA y obviar la pregunta 6)	+1	-2	0
6. ¿Reapareció la interacción cuando se volvió a administrar el fármaco precipitante en presencia del fármaco objeto?	+2	-1	0
7. ¿Pueden haber otras causas alternativas del evento que sean razonables?	-1	+1	0
8. ¿Se detectó el fármaco objeto en sangre u otros fluidos en concentraciones consistentes con la interacción propuesta?	+1	0	0
9. ¿Se confirmó la interacción con otra evidencia objetiva consistente con los efectos farmacológicos del fármaco objeto (otra diferente de la alteración de las concentraciones del fármaco incluidas en la pregunta 8)?	+1	0	0
10. ¿Fue la interacción mayor cuando se incrementó la dosis del fármaco precipitante o menor cuando se disminuyó la dosis de este mismo fármaco?	+1	-1	0
Puntuación total: _____		Altamente probable: >8	
		Probable: 5-8	
		Posible: 1-4	
		Dudosa: <0	

Directrices para la cumplimentación:

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

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

No hay duda que es una herramienta más avanzada que la de Naranjo, ya que permite profundizar en el estudio de las IF, para establecer e identificar IF potenciales, aumentando la evidencia en esta área de conocimiento.

### Idea Clave

- Actualmente, la EPIF de Horn es el algoritmo de probabilidad de IF más adecuado para evaluar la probabilidad de que un evento entre dos fármacos sea debido a una IF.

Como ejemplo de su aplicabilidad, presentamos varios casos clínicos de IF con diferente probabilidad, para comprender mejor su utilidad. Se propone auto completar el algoritmo y después consultar el resultado con lo que se ofrece en el texto.

### CASO CLÍNICO 1

#### Interacción entre warfarina y eritromicina<sup>3</sup>

- Se trata de una paciente de 77 años tratada con warfarina a una dosis de 14 mg / semanal durante 4 meses como profilaxis de tromboembolismo por fibrilación auricular. Durante ese período había presentado valores del INR entre 1,8 - 2,5 (intervalo de normalidad 2,0-3,0). Debido a una conjuntivitis bacteriana, inició tratamiento con eritromicina colirio. Tres semanas después de la aplicación del colirio en ambos ojos, el INR se elevó hasta valores de 8,5.
- Se suspendió la warfarina durante 2 días y el INR disminuyó hasta 4,7. Tras no administrar cuatro tomas de warfarina, se disminuyó la dosis a 12 mg / semana y después de 5 semanas, el INR fue de 1,5 (se había suspendido previamente la eritromicina 5 días antes de la determinación del INR). Así, se decidió incrementar la dosis de warfarina a 16 mg / semana durante 5 meses en los que el INR mostraba valores comprendidos entre 2,9 - 3,4.
- En un análisis de rutina posterior, el INR fue de 4,2. Tras interrogar a la paciente, indicó que había vuelto a reiniciar el tratamiento con eritromicina por criterio propio, 5 días antes de la determinación. Se volvió a ajustar la dosis a 13 mg/semanal con valores del INR sobre 1,8-2,4.

### Discusión

- Se plantea una IF entre eritromicina como FP y la warfarina como FO.
- Pregunta 1: **¿Existen notificaciones o documentación creíble de la interacción en humanos?** Hay evidencia de que la eritromicina puede interactuar con la warfarina en humanos. Esta cuestión sumaría un punto (+1).
- Pregunta 2: **¿La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del FP?** El FP es la eritromicina, un inhibidor del isoenzima CYP1A2 y del CYP3A4. Esta cuestión sumaría un punto (+1).
- Pregunta 3: **¿La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del FO?** La warfarina es sustrato de los isoenzimas que inhibe la eritromicina: CYP1A2 y del CYP3A4. Esta cuestión sumaría un punto (+1).
- Pregunta 4: **¿Existe una relación temporal consistente entre el evento producido y el curso de la interacción (comienzo/fin)?** Hay relación temporal, puesto que anteriormente a la administración de eritromicina, el INR era adecuado. Cuando se introdujo el antibiótico, el INR aumentó y se tuvo de disminuir la dosis de warfarina. Cuando se retiró la eritromicina, el INR se fue normalizando y requirió aumento de la dosis del anticoagulante. Esta cuestión sumaría un punto (+1).
- Pregunta 5: **¿Remitió la interacción cuando se suspendió el FP sin cambiar el FO? (si no se suspendió, usar Desc. o NA y obviar la pregunta 6).** Cuando se retiró la eritromicina, el INR disminuyó. Esta cuestión sumaría otro punto (+1).
- Pregunta 6: **¿Reapareció la interacción cuando se volvió a administrar el fármaco precipitante en presencia del fármaco objeto?** En este caso, la paciente se automedicó y volvió a administrarse la eritromicina, mostrándose de nuevo un aumento del INR. Esta cuestión sumaría dos puntos (+2).
- Pregunta 7: **¿Pueden haber otras causas alternativas del evento que sean razonables?** En principio, no hubieron otras causas que pudieran generar un aumento del INR. El cumplimiento en la administración de la warfarina fue el correcto y no se indican otras posibles causas. Esta cuestión sumaría un punto (+1).
- Pregunta 8: **¿Se detectó el FO en sangre u otros fluidos en concentraciones consistentes con la interacción propuesta?** No se realizó monitorización de las concentraciones plasmáticas de la warfarina. Esta cuestión no sumaría ningún punto.

- Pregunta 9: **¿Se confirmó la interacción con otra evidencia objetiva consistente con los efectos farmacológicos del FO (otra diferente de la alteración de las concentraciones del fármaco incluídas en la pregunta 8)?** El valor del INR, con su incremento al administrar la eritromicina y su disminución al suspenderla, ofreció una prueba objetiva de la IF. Esta cuestión sumaría un punto (+1).
- Pregunta 10: **¿Fue la interacción mayor cuando se incrementó la dosis del FP o menor cuando se disminuyó la dosis de este mismo fármaco?** Esta acción no se realizó. Esta cuestión no sumaría ningún punto.

**Tabla 3.**  
Escala de probabilidad de interacciones farmacológicas de Horn para la IF entre warfarina y eritromicina

Preguntas	Si	No	Desc./NA
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 Desc.o NA 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 incluídas en la pregunta 8)?	+1	0	0
10. ¿Fue la interacción mayor cuando se incrementó la dosis del fármaco precipitante o menor cuando se disminuyó la dosis de este mismo fármaco?	+1	-1	0
Puntuación total: 9			
Altamente probable: >8			
Probable: 5-8			
Posible: 2-4			
Dudosa: <2			

Cabe destacar, que si se hubiese utilizado el algoritmo de Naranjo, el resultado hubiese sido de probable.

### CASO CLÍNICO 2

#### Interacción entre etinilestradiol y warfarina<sup>4</sup>

- *Paciente tratada con warfarina como profilaxis tromboembólica por la implantación de una válvula cardíaca mecánica, mantiene la dosis semanal de warfarina en 38,5 mg. La paciente, en tratamiento con anticonceptivos orales (etinilestradiol- noretindrona), decidió cambiar a implante vaginal de etonogestrel (progestágeno), bajo control de su cardiólogo.*
- *A los 19 días del cambio la paciente en un control de su INR, muestra un valor bajo (1,8), por lo que se incrementa la dosis de warfarina a 60 mg semanales. Tras diez meses de tratamiento, la paciente decide retirar el implante de etonogestrel por un sangrado vaginal.*
- *A los 9 días el INR aumentó hasta 6,5, lo que requirió un ajuste de dosis a 55,5 mg semanales. Después de usar durante 48 días métodos anticonceptivos de barrera, la paciente decide iniciar un tratamiento con anticonceptivos orales (noretindrona). Se realizó un ajuste de dosis de la warfarina a 53,5 mg / semanales.*

Tras más de un mes de tratamiento, la paciente muestra un nuevo sangrado vaginal, decidiendo suspender el tratamiento con noretindrona. No se requirieron más ajustes de dosis de la warfarina.

### Discusión

- Se plantea una IF entre etinilestradiol como FP y la warfarina como FO.
- Pregunta 1: **¿Existen notificaciones o documentación creíble de la interacción en humanos?** Hay evidencia de que la combinación de warfarina y anticonceptivos hormonales pueden interactuar, aumentando el INR. Esta cuestión sumaría un punto (+1).
- Pregunta 2: **¿La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del FP?** El FP es el etinilestradiol que presenta actividad inhibitoria del CYP1A2 y CYP2C19. Esta cuestión sumaría un punto (+1).
- Pregunta 3: **¿La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del FO?** La warfarina es sustrato de los isoenzimas que inhibe el etinilestradiol CYP1A2 y del CYP2C19. Esta cuestión sumaría un punto (+1).

- Pregunta 4: **¿Existe una relación temporal consistente entre el evento producido y el curso de la interacción (comienzo/fin)?** Hay relación temporal, puesto que mientras se administraba el etinilestradiol, las dosis de warfarina era muy baja, manteniendo un INR adecuado, posiblemente debido a la inhibición enzimática. Cuando se suspende el etinilestradiol, se requiere un incremento de dosis del anticoagulante debido al INR. Esta cuestión sumaría un punto **(+1)**.
- Pregunta 5: **¿Remitió la interacción cuando se suspendió el FP sin cambiar el FO? (si no se suspendió, usar Desc. o NA y obviar la pregunta 6).** Cuando se retiró el etinilestradiol, desapareció el efecto inhibitorio, por lo que se necesitó un incremento de la dosis de warfarina. Esta cuestión sumaría un punto **(+1)**.
- Pregunta 6: **¿Reapareció la interacción cuando se volvió a administrar el fármaco precipitante en presencia del fármaco objeto?** En este caso, no se realizó, una nueva administración del etinilestradiol, Esta cuestión no sumaría ningún punto.
- Pregunta 7: **¿Pueden haber otras causas alternativas del evento que sean razonables?** En principio, no hubieron otras causas que pudieran generar un aumento de la dosis de warfarina para mantener un INR adecuado, que no fuera el efecto inhibitorio del etinilestradiol. Esta cuestión sumaría un punto **(+1)**.
- Pregunta 8: **¿Se detectó el FO en sangre u otros fluidos en concentraciones consistentes con la interacción propuesta?** No se realizó monitorización de las concentraciones plasmáticas de la warfarina. Esta cuestión no sumaría ningún punto.
- Pregunta 9: **¿Se confirmó la interacción con otra evidencia objetiva consistente con los efectos farmacológicos del FO (otra diferente de la alteración de las concentraciones del fármaco incluidas en la pregunta 8)?** El valor del INR tan bajo, que requirió un aumento de la dosis de la warfarina. Esta cuestión sumaría un punto **(+1)**.
- Pregunta 10: **¿Fue la interacción mayor cuando se incrementó la dosis del FP o menor cuando se disminuyó la dosis de este mismo fármaco?** Esta acción no se realizó. Esta cuestión no sumaría ningún punto.

**Tabla 4.**

Escala de probabilidad de interacciones farmacológicas de Horn para la IF entre etinilestradiol y warfarina

Preguntas	Si	No	Desc./NA
1. ¿Existen notificaciones o documentación creíble de la interacción en humanos?	<b>+1</b>	-1	0
2. ¿La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del fármaco precipitante?	<b>+1</b>	-1	0
3. ¿La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del fármaco objeto?	<b>+1</b>	-1	0
4. ¿Existe una relación temporal consistente entre el evento producido y el curso de la interacción (comienzo / fin)?	<b>+1</b>	-1	0
5. ¿Remitió la interacción cuando se suspendió el fármaco precipitante sin cambiar el fármaco objeto? (si no se suspendió, usar Desc. o NA y obviar la pregunta 6)	<b>+1</b>	-2	0
6. ¿Reapareció la interacción cuando se volvió a administrar el fármaco precipitante en presencia del fármaco objeto?	+2	-1	<b>0</b>
7. ¿Pueden haber otras causas alternativas del evento que sean razonables?	-1	<b>+1</b>	0
	+1	0	<b>0</b>
8. ¿Se detectó el fármaco objeto en sangre u otros fluidos en concentraciones consistentes con la interacción propuesta?			
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)?	<b>+1</b>	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	<b>0</b>
Puntuación total: <b>7</b> Altamente probable: >8 Probable: 5-8 Posible: 2-4 Dudosa: <2			

Estos casos clínicos muestran distinta probabilidad de que el evento observado genere una IF.

El caso 1, muestra una IF altamente probable, que si se hubiese aplicado el algoritmo de Naranjo este resultado hubiese sido de probable (8 puntos). Como se puede comprobar para obtener este valor con la EPIF de Horn, en la mayoría de cuestiones se responde de forma afirmativa. Destaca la respuesta en la cuestión 6, en la que se llegó a realizar la readministración del FP, volviendo de nuevo a afectar al FO, acción que suma 2 puntos y que aumenta aún más la probabilidad.

El caso 2 muestra un resultado de probable con la EPIF de Horn. En el caso de utilizar el algoritmo de Naranjo, el resultado hubiese sido de posible (4 puntos). Este caso muestra también un IF con elevada puntuación, pero que a diferencia de la anterior, no se realizó readministración del FP, generando menor puntuación.

### 3. RELEVANCIA CLÍNICA: CLASIFICACIÓN DE LAS IF

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.
- **Ajustar la posología** y vigilar los parámetros de eficacia y seguridad del tratamiento farmacológico.
- Utilizar la combinación de fármacos, debido a que la interacción no es de relevancia clínica.

La relevancia clínica de una IF se establece a partir de la probabilidad y evidencia –considerada en el algoritmo de Horn- y del efecto clínico generado en el paciente, entendido como la gravedad<sup>5</sup>.

Las distintas fuentes de información de IF tipo sumarios, utilizan clasificaciones parecidas que básicamente simplifican en 3-4 categorías que oscilan entre: grave, moderada, leve y no determinado, en las que además se añaden los epígrafes de evidencia de escasamente documentadas, documentadas y bien documentadas<sup>6,7</sup>.

Desde el punto de vista de la gravedad del efecto generado por la IF, se podrían clasificar como:

- 1. Grave.** La IF puede causar daño o lesión al paciente. La consecuencia del resultado clínico negativo de la farmacoterapia puede causar o generar en el paciente la muerte, riesgo para la vida, hospitalización, una incapacidad permanente o significativa, anomalías congénitas o malformaciones al nacer, al igual que otros efectos que a juicio médico puedan comprometer la integridad del paciente y generar la necesidad de realizar una intervención quirúrgica para evitarla muerte, hospitalización o anomalías congénitas.
- 2. 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.

**3. 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.

**4. 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 y 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>8</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>9</sup>.

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

- 1. Bien Documentadas.** Se ha referenciado en algún Ensayo Clínico publicado o en varios casos clínicos documentados.
- 2. Documentadas.** Se ha documentado en la ficha técnica del medicamento o en algunos casos clínicos.
- 3. 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, se establecen los niveles de relevancia clínica, que como se ha citado anteriormente, se establece 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<sup>5</sup>.

- 1. Nivel I:** riesgo muy alto. Los efectos de la IF pueden obligar a la hospitalización, y ocasionar lesiones irreversibles, fallo del tratamiento y en casos extremos la muerte del paciente. No deben asociarse.
- 2. Nivel II:** riesgo alto. Los efectos adversos son graves y se puede generar falta de eficacia. Se debe modificar la posología de los fármacos implicados y valorar los efectos adversos y la eficacia.
- 3. Nivel III:** riesgo medio. Los efectos adversos son moderados o leves y pueden generar falta de eficacia. Se debe modificar la posología de algunos de los fármacos y valorar los efectos adversos y la eficacia.

**4. Nivel IV:** riesgo bajo o leve. Los efectos de la IF se consideran tolerables. No requeriría intervención.

Esta clasificación ha sido la propuesta por algunos expertos<sup>5</sup> y por los editores de la fuente de información terciaria *Drug Interaction Facts*, considerada como una de las más completas y mejor definidas<sup>10</sup>.

#### Idea Clave

- Cuando se desea notificar y publicar una IF inédita en la bibliografía, se recomienda cumplir el algoritmo de Horn y establecer la relevancia clínica utilizando una escala, convenientemente referenciada y validada. La escala propuesta por los diferentes expertos clasifica básicamente las IF en 4 niveles de relevancia.

## 4. FUENTES DE INFORMACIÓN PARA LA BÚSQUDA DE IF EVIDENCIADAS

Partiendo de la base de que es imposible el conocer todas la IF descritas, se hace necesario que el profesional conozca los principios básicos de las IF así como las fuentes de información que pueden ser útiles y de calidad para consultar la evidencia.

En este apartado se aportan las directrices para clasificar y seleccionar las FI útiles en esta área de conocimiento.

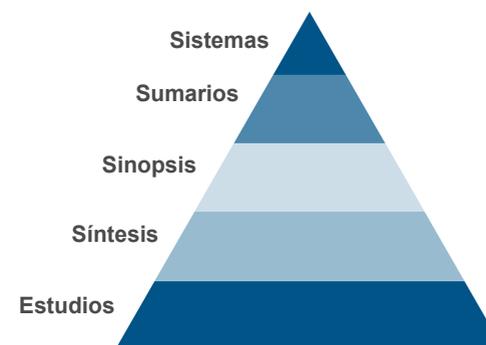
En cuanto a la clasificación de las fuentes de información, el escenario actual ha cambiado sustancialmente. Clásicamente, las fuentes de información se clasificaba en primarias (revistas), secundarias (bases de datos) y terciarias (libros). Actualmente, el escenario de las fuentes de información en biomedicina es mucho más complejo, debido principalmente al desarrollo de las nuevas tecnologías de la información y la medicina basada en la evidencia, generando múltiples recursos biomédicos electrónicos cuya clasificación y sistematización se hace difícil si se utilizan los conceptos clásicos. Recientemente Haynes<sup>11</sup> ha propuesto un nuevo modelo de clasificación denominado modelo de las “5S” que con una estructura piramidal, clasifica las fuentes de información cualitativa y cuantitativamente, como puede observarse en la figura 1.

Así, en la base de la pirámide se incluyen los artículos originales o estudios (antiguas fuentes primarias) y en la parte superior los denominados sistemas inteligentes o informatizados para la toma de decisiones, que responden a preguntas clínicas con información analizada, sistematizada y sintetizada según la metodología de la medicina basada en la evidencia.

El modelo de la “5S” es el más avanzado y aceptado para la clasificación de fuentes de información en cualquier área de conocimiento de la biomedicina.

- El primer eslabón denominado “**eStudios**” incluye recursos que indexan los artículos biomédicos originales como por ejemplo: PubMed, PubMed Clinical Quiries, CINALH, EMBASE y OVID.
- El segundo eslabón “**Síntesis**” incluye recursos en los que se indexan y publican revisiones sistemáticas como la librería Cochrane Plus, Guías de práctica clínica y boletines e informes de evaluación de medicamentos realizados por comunidades autónomas y Hospitales, Agencias Regulatoras (EPARs de la EMA e informes de la FDA).
- En “**Sinopsis**” se incluyen resúmenes estructurados de artículos originales: BMJUPDATES, EVIDENCE-BASED MEDICINE, BANDOLIER y otras.
- El apartado de “**Sumarios**” incluye revisiones sistemáticas y resúmenes colectivos sobre una patología o tratamiento, con recomendaciones para la ayuda en la toma de decisiones, que constituyen básicamente las que se clasificaban de forma clásica como fuentes secundarias de medicina basada en pruebas, destacando: UPTODATE, DYNAMED, TRIPDATABASE.
- Finalmente, en “**Sistemas**” se incluyen programas inteligentes para la toma de decisiones, como bases de datos que resuelven cuestiones clínicas realizadas activamente por el usuario, sistemas de prescripción electrónica, chequeo de la prescripción y sistemas de ayuda vinculados a la historia electrónica. Como ejemplo: ATTRACK, FISTERRA preguntas clínicas, PREVID preguntas basadas en la evidencia y otras<sup>12</sup>.

Figura 1. Pirámide de Haynes



#### 4.1. Selección de fuentes de información

Para la selección de fuentes de información y bases de datos sobre IF se pueden establecer unas recomendaciones que permitan seleccionar aquellas que sean de mayor calidad, como son:

1. **Actualización continuada.** Debido a la constante aparición de IF, debe actualizarse constantemente, para poder localizar incluso las IF de los nuevos principios activos que se comercializan. Debe constar claramente la fecha de última actualización, sobre todo en los recursos electrónicos.
2. Debe incluir **monografías** de la IF, en las que se comenten el mecanismo, con recomendaciones explícitas y adaptadas a la práctica clínica, indicando el grado de relevancia clínica y el nivel de evidencia, con la bibliografía que justifica la IF (fuentes primarias).
3. **Fitoterapia.** Debido a la utilización por parte de la población de las medicinas alternativas y la fitoterapia, se debe de incluir en su contenido las IF con plantas medicinales.
4. **Titularidad conocida.** Es conveniente que la base de datos que esté basada en alguna fuente terciaria de referencia, pertenezca a alguna organización sanitaria o que los editores o autores sean profesionales de prestigio en esta área de conocimiento. Los avales y acreditaciones realizados por organismos de prestigio en biomedicina y salud también pueden ser útiles para avalar el contenido.
5. No debe de incluir **ni un exceso ni un defecto de IF**, para evitar tanto los falsos positivos como los falsos negativos. Es fundamental que como mínimo se incluyan las de la ficha técnica, que son las que legalmente deben conocerse.
6. El contenido debe ser **independiente**, sin influencias comerciales. Si hay conflicto de intereses, deben declararse.
7. En las Fuentes de Información electrónicas, es conveniente, de que aparte de la base de datos de IF, se incluyan **tablas resumen de las IF más prevalentes**, noticias de las últimas IF, documentos en formato pdf, que permitan su descarga. Si se incluye una versión reducida para dispositivos móviles del tipo APP, también es un criterio de calidad.
8. El **coste al acceso debe ser razonable**, considerando que hay fuentes de información gratuitas que pueden ser útiles.
9. Si se incluye un sistema inteligente de **chequeo de la prescripción**, incrementa aun más su calidad, ya que permite conocer todas las IF de la prescripción global del paciente de forma automática.

Algunos ejemplos que incluyen estos criterios:

Figura 2. hiv-druginteractions.org

- hiv-druginteractions.org: <http://www.hiv-druginteractions.org/>

Figura 3. Medinteract.net

- Medinteract.net: <http://medinteract.net/>

medinteract.net es una base de datos de interacciones farmacológicas entre medicamentos y también con plantas medicinales, debido a su amplia utilización en la terapéutica actual.

medinteract.net ofrece un fácil y rápido acceso a la información a partir de principios activos o de marcas comerciales (<http://www.screenr.com/embed/tius>) y la posibilidad de chequear el tratamiento (<http://www.screenr.com/embed/qius>), lo que la convierte en una herramienta de gran utilidad para médicos, farmacéuticos y personal sanitario en general.

medinteract.net clasifica las interacciones según su importancia clínica y la documentación disponible.

medinteract.net ofrece un resumen del efecto de la interacción, del mecanismo que la origina, de recomendaciones para ayudar en la toma de decisión farmacoterapéutica y de la bibliografía utilizada.

medinteract.net se desarrolla bajo la guía de un grupo de farmacéuticos con amplia experiencia en farmacia hospitalaria y comunitaria, que han seguido criterios exclusivamente científicos.

**INTERACCIONES DESTACADAS:**

- DEXMETOMETIDINA ⊕ ANESTÉSICOS GENERALES
- METADONA ⊕ TELAPREVIR
- CLOPIDOGREL ⊕ OMEPRAZOL
- RILPIVIRINA ⊕ INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES
- PALIPERIDONA ⊕ CARBAMAZEPINA
- FLUOROURACILO ⊕ BRIVUDINA

Figura 4. hiv-druginteractions.org

- Lexi.interact: <http://www.lexi.com/institutions/products/pda/lexi-drugs-lexi-interact/>

Lexi-Comp Online™ Interaction Lookup

Only interactions at or above the selected risk rating will be displayed. [A: ▼]  
View interaction detail by clicking on link.

**Omeprazole**

**Interacting Categories**

- Amphetamines
- ARB's
- ARB's
- Atazanavir
- Benzodiazepines (metabolized by oxidation)
- Bisphosphonate Derivatives
- Eosuthinib
- Gabapentin
- Cefixime
- Cilostazol
- Citalopram
- Clarithromycin
- Clopidogrel
- Clozapine
- CycloSP ONLINE (Systemic)
- CYP2C19 Inducers (Strong)
- CYP2C19 Substrates
- CYP2C9 Substrates
- Dabigatran Etexilate
- Dabrafenib
- Dasatinib
- Desferrioxamine
- Dexmethyloheridate
- Digoxin
- Erlotinib
- Escitalopram
- Estravirine

#### 4.2. Búsqueda de la evidencia de las IF: propuesta de algoritmos de búsqueda

Para la búsqueda de la evidencia utilizando las fuentes de Información de calidad, se puede proponer un algoritmo que permita establecer si se ha publicado la IF y, en caso contrario, plantear una búsqueda bibliográfica que permita establecer el mecanismo, en el caso de las IF de carácter farmacocinético, por el cual se plantea la IF<sup>13</sup>.

Utilizando la clasificación de Haynes, se proponer un algoritmo de búsqueda que se muestra en la figura 2. Se incluyen 3 estrategias de búsqueda con las bases de datos más relevantes, específicas de IF, disponibles en Internet, además de plantear búsquedas generales para establecer el mecanismo de la IF si no se ha publicado anteriormente. Las figuras 3, 4 y 5 muestran las referencias a consultar. En función de los resultados obtenidos se establece la **probabilidad** y **relevancia clínica de la IF**, utilizando las escalas descritas en los apartados anteriores.

#### Idea clave

- Las fuentes de información y bases de datos de IF, básicamente deben de incluir un contenido independiente, actualizado y con bibliografía, que incluyan interacciones con preparados fitoterapéuticos, avaladas por alguna organización sanitaria o una fuente terciaria de referencia y siempre a un coste asequible.

Figura 5. Estrategia de búsqueda de evidencia para IF

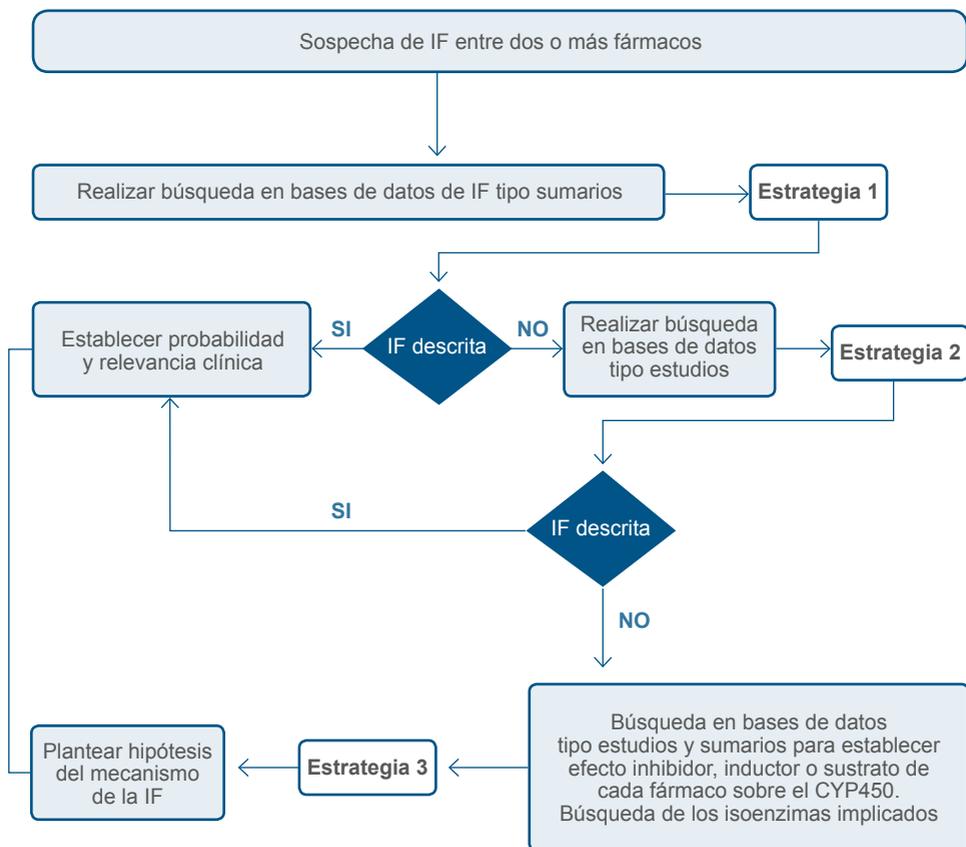


Figura 6. Estrategia de búsqueda primaria

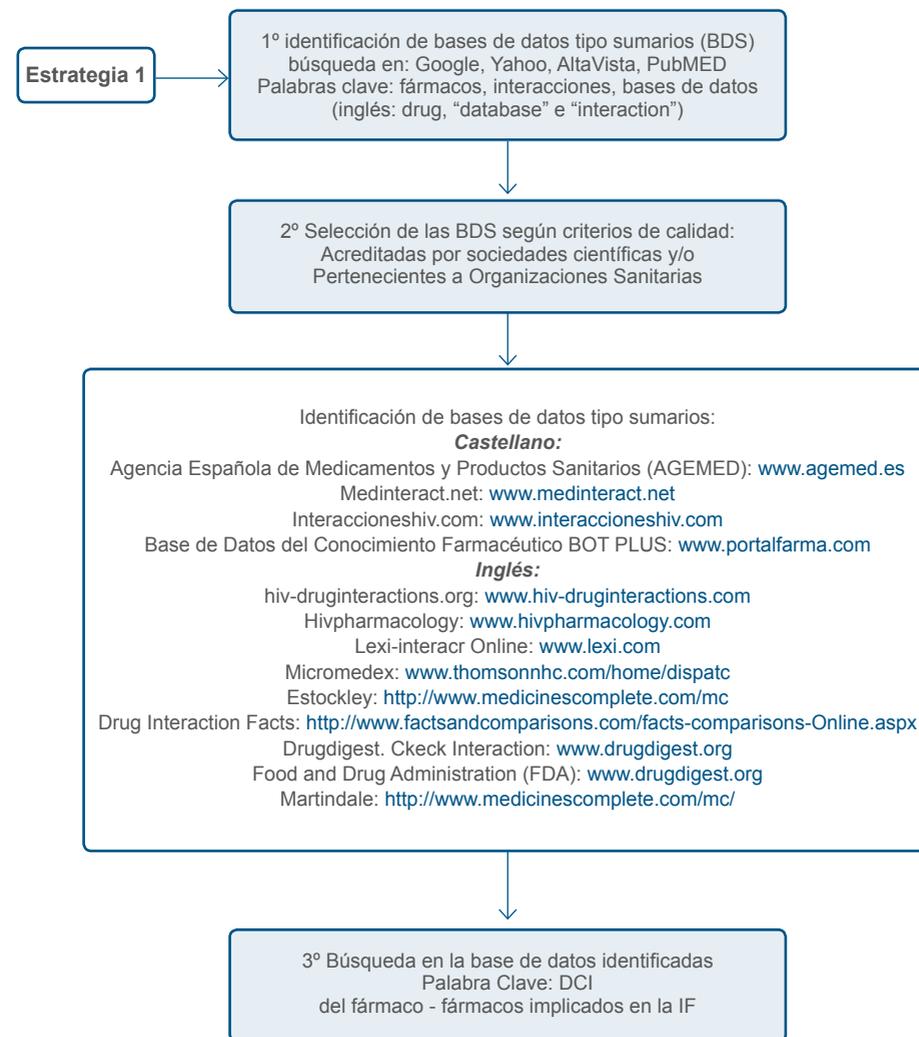


Figura 7. Estrategia de búsqueda secundaria

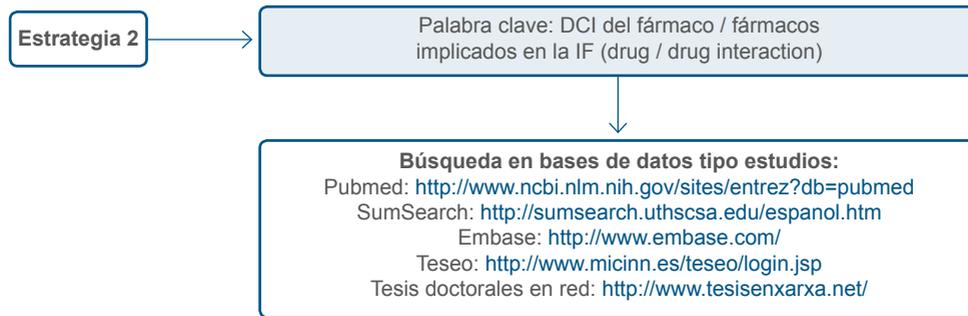
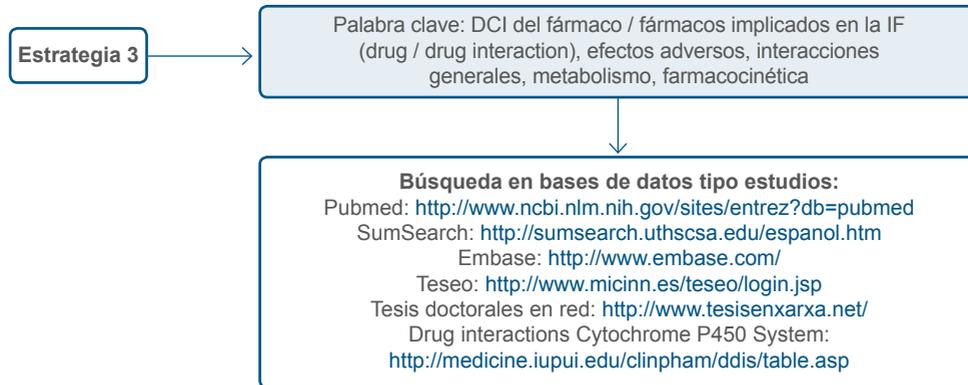


Figura 8. Estrategia de búsqueda terciaria



## 5. BIBLIOGRAFÍA

1. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drugreactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981; 30: 239-245.
2. Horn JR, Hansten PD and Chan LN. Proposal for a new tool to evaluate Drug Interaction Cases. *Ann Pharmacother,* 2007; 41: 674-80.
3. Parker DL, Hoffmann TK, Tucker MA et al. Elevated International Normalized Ratio associated with concurrent use of ophthalmic erythromycin and warfarin. *Am. J. Health Syst. Pharm* 2010; 67(12): 966-966.
4. Zingone MM, Guirguis AB, Airee A, Cobb D. Probable Drug Interaction Between Warfarin and Hormonal Contraceptives. *Ann Pharmacother* 2009; 43: 2096-102.
5. Amariles P, Giraldo NA, Faus MJ. Interacciones medicamentosas: aproximación para establecer y evaluar su relevancia clínica. *Med clin,* 2007; 129: 27-35.
6. Medinteract. [consultado 11/07/2013 ] [www.medinteract.net](http://www.medinteract.net).
7. Lexicomp drug interactions. [consultado 11/07/2013]. [www.lexi.com](http://www.lexi.com).
8. FASS (Pharmaceutical Specialities in Sweden). [Consultado 11/07/2013] <http://www.fass.se>.
9. Clinical Relevance of Drug-Drug Interactions A Structured Assessment Procedure *Drug Safety* 2005; 28 (12): 1131-1139.
10. David S. Tatro. *Drug Interactions Facts* 2009. Wolters Kluwer Health. St Louis 2009.
11. Haynes RB. Of the studies, syntheses, synopses, summaries, and systems: the “5S” evolution of information services for evidence-based healthcare decisions. *Evid Based Med* 2006; 11; 162-64.
12. Web de Información Médica. [consultado 11/07/2013] <http://www.infodoctor.org/rafabravo/>.
13. Juan Carlos Juárez Giménez. Interacciones Farmacológicas mediadas por el Citocromo p-450 en un grupo de pacientes VIH positivos [consultado 11/07/2013] <http://www.tdx.cat/handle/10803/1622>.

---

**CAPÍTULO 3**  
**FARMACOGENÉTICA DE LOS CITOCROMOS P450 (CYP450)**  
**José Cristián Plaza Plaza**

---

## 1. INTRODUCCIÓN

Cuando administramos un medicamento a diferentes poblaciones, encontramos que existe una gran variabilidad en la respuesta farmacológica, siendo muy difícil predecir la eficacia y seguridad del fármaco<sup>1</sup>. Diversos estudios han mostrado<sup>2</sup> que la mayoría de los medicamentos sólo son efectivos en un 25-60% de los pacientes que los reciben, y que más de dos millones de personas experimentan anualmente reacciones adversas a los medicamentos (RAM), incluyendo alrededor de 100.000 muertes debidas a esta causa. Esta variabilidad en la respuesta farmacológica es multifactorial, y se conocen una serie de factores que pueden modificar este parámetro, y entre ellos podemos destacar:

- Edad
- Sexo
- Etnia
- Alteraciones en la Farmacocinética
- Medicamentos concomitantes

Sin embargo, estos factores por si solos no predicen la probabilidad de eficacia e inseguridad al utilizar un medicamento determinado<sup>3</sup>.

La variabilidad interindividual en la respuesta observada puede ser consecuencia de determinadas diferencias genéticas, con efecto directo en el metabolismo y distribución de los fármacos, así como también, en algunas proteínas diana.

En 1956 ya se había demostrado la influencia de los factores hereditarios en la respuesta farmacológica con el descubrimiento de una deficiencia hereditaria de la enzima glucosa **6-fosfato** deshidrogenada, siendo esta condición la responsable del desarrollo de anemia hemolítica en pacientes que recibieron Primaquina (fármaco antimalárico)<sup>4</sup>. Con los avances en la determinación del código genético, hoy en día se ha podido determinar que existen variaciones en la composición genética del **Citocromo P450**, una superfamilia de enzimas microsomales metabolizadoras de fármacos (**CYP450**), y de otras enzimas metabolizadoras que serían las causantes de las diferencias interindividuales en las concentraciones plasmáticas de ciertos medicamentos<sup>5</sup>. Estas modificaciones podrían generar graves complicaciones en pacientes que reciben medicamentos que presenten un margen terapéutico estrecho (acenocumarol, fenitoína, etc). Del mismo modo, se han descrito asociaciones entre la respuesta farmacológica y modificaciones genéticas en los transportadores de fármacos como la glicoproteína-P (Gp-P), receptores específicos y proteínas o enzimas involucradas en la transducción de señales intracelulares<sup>6</sup>.

El estudio de cómo las personas responden de manera diferente a los fármacos dependiendo de sus genes, es lo que llamamos Farmacogenética. Este término fue utilizado por primera vez por Vogel en 1959<sup>7</sup>.

Es importante comprender que existen dos conceptos que son utilizados en la actualidad, y que conviene que distingamos<sup>8</sup>

#### Idea Clave

- *Farmacogenética: Son aquellas interacciones genético-ambientales que determinan la respuesta a los fármacos.*
- *Farmacogenómica: Estudio de las bases moleculares y genéticas de las enfermedades para encontrar nuevas dianas terapéuticas.*

Como podemos observar la farmacogenómica es bastante más compleja, ya que las bases moleculares y genéticas de muchas enfermedades humanas están todavía poco conocidas y la mayoría de ellas vienen determinadas por la interacción de más de un gen (o un número importante de ellos) con diversos factores ambientales.

A pesar de que desde hace más de 50 años se lleva utilizando este concepto, la mayoría de los avances en farmacogenética se han hecho en los últimos años, existiendo un incremento exponencial del número de publicaciones relacionadas con el tema. Esto es debido principalmente a los avances en las técnicas metodológicas en genética y genómica, así como al desarrollo del proyecto Genoma Humano y al proyecto internacional HapMap<sup>9-10</sup>.

Cuando hablamos de farmacogenética existen una serie de conceptos que debemos conocer, entre ellos podemos destacar:

**Polimorfismo genético.** Los múltiples alelos de un gen entre una población, normalmente expresados como diferentes fenotipos. Los seres humanos compartimos el 99,9% de los genes secuenciados, mientras que el 0,1% restante es diferente en cada individuo. Las variaciones más comunes son aquellas en que cambia una sola letra, conocidas como SNPs (Single Nucleotide Polymorphism). Estas variaciones se encuentran a lo largo de toda la cadena, en promedio de una cada 800 nucleótidos y, hasta el momento, se han identificado cerca de 3,2 millones. El gran número de posibles combinaciones de SNPs ha dado lugar a la individualidad genómica que confiere susceptibilidad o resistencia a enfermedades, así como variabilidad en la respuesta a medicamentos.

**Alelo.** Una de las formas variantes de un gen en un locus (posición) o de un marcador particular en un cromosoma.

**Fenotipo.** Manifestación física de un genotipo en la forma de un rasgo distintivo o enfermedad. El fenotipo puede ser una característica bioquímica, fisiológica, o bien ser un rasgo físico específico. Así pues, todo fenotipo siempre es el resultado de una expresión genotípica.

Actualmente, el objetivo de la **farmacogenética** está centrado en la determinación de las posibles consecuencias clínicas que pueden generar los cerca de tres millones de **SNP** (Single Nucleotide Polymorphisms) identificados en el genoma humano.

#### Idea Clave

- *Un polimorfismo es una variación en la secuencia de un lugar determinado del ADN, entre los individuos de una población.*
- *Un alelo es cada una de las diferentes formas que puede tener un gen.*
- *Un SNP es un polimorfismo debido al cambio de un solo nucleótido que puede generar (o no) cambios en la secuencia proteica, con el correspondiente cambio en la expresión de la misma<sup>11</sup>.*

En la actualidad, existen una serie de medicamentos (abarcando las principales áreas clínicas como oncología, hematología, infectología, psiquiatría, etc.) en los que se recomienda la realización de **estudios farmacogenéticos**, para poder predecir la respuesta farmacológica de los mismos<sup>12</sup>. Por otra parte, la FDA (Food and Drug Administration), en sus boletines, está recomendando la utilización de estos estudios en muchos ensayos clínicos, y se espera que en los siguientes años existan algoritmos de tratamiento basados en la utilización de este tipo de test.

Para poder entender cuál es la función de la **farmacogenética** en la práctica clínica, debemos comprender que desde el punto de vista de la farmacología, los medicamentos deben ser tratados desde dos ópticas distintas: **la farmacocinética y la farmacodinamia**.

Estas dos disciplinas son el objetivo de la investigación en la **farmacogenética**, ya que cualquier modificación en alguno de sus parámetros, podría generar algún cambio en la respuesta farmacológica final, produciendo un problema de seguridad y/o efectividad en la utilización de un medicamento.

**Idea Clave**

- *El objetivo final de la farmacogenética es la individualización de la terapia medicamentosa, para asegurar que el tratamiento sea eficaz y seguro en un paciente determinado.*

En este capítulo resumiremos los hallazgos más significativos en relación a los polimorfismos de los genes que intervienen en estos procesos, haciendo un mayor énfasis en las **modificaciones farmacocinéticas**, sobre todo a nivel de la metabolización de fármacos, principalmente de aquellas alteraciones que tengan una mayor relevancia en la práctica clínica.

**2. CONCEPTOS GENERALES**

Para que un fármaco produzca su efecto terapéutico debe alcanzar concentraciones plasmáticas efectivas en su sitio de acción. Si no logra alcanzarlas, no producirá el efecto deseado (efecto subterapéutico), y si las supera por encima de los valores deseados podrán producirse efectos tóxicos. Para alcanzar estas concentraciones óptimas, el organismo debe **absorber** y **distribuir** el fármaco para posteriormente **metabolizarlo** y **eliminarlo**. Estos parámetros forman parte de la denominada **farmacocinética**. Cualquier modificación en alguno de estos parámetros podrá generar alteraciones en la respuesta farmacológica<sup>3</sup>.

Una vez que los fármacos ingresan en el organismo, para poder ser eliminados, deben ser transformados parcial o totalmente en otras sustancias, proceso denominado **metabolización**. Los medicamentos pueden ser metabolizados a través de una serie de procesos químicos y competitivos entre los que podemos destacar la oxidación, reducción e hidrólisis (reacciones de fase I), y la glucuronidación, sulfatación, acetilación y metilación (reacciones de fase II).

El **Citocromo P-450 (CYP450)** es un término genérico que agrupa una serie de enzimas que son responsables de la mayoría de reacciones de oxidación del metabolismo de fármacos. Actualmente se han identificado una serie de isoenzimas que estarían encargadas de la metabolización de una gran cantidad de medicamentos, y constituyen una superfamilia genética. En los seres humanos, se han logrado identificar **57 genes** relacionados con el **CYP450**, pero sólo un número pequeño de proteínas codificadas (las familias **CYP 1**, **CYP 2** y **CYP 3**), parecen contribuir al metabolismo de los fármacos. En su conjunto el CYP450 estaría involucrado en aproximadamente el 80% del metabolismo oxidativo de los medicamentos y representarían al 50% de la eliminación total de los fármacos de uso común<sup>13</sup>. Un estudio sobre el metabolismo de 315 medicamentos mostró que el 56% de ellos se metabolizaban por las isoenzimas del **CYP450**, y dentro de éstos, el CYP450 3A4 con un 50% era el más importante, seguido con un 25% por la isoenzima CYP2D6 y con un 15% la isoenzima CYP2C9/19<sup>14</sup>.

Al existir variaciones en la composición genética del **CYP450**, es posible que la expresión fenotípica de ellos varíe de paciente a paciente, produciendo alteraciones en la metabolización ya sea de sustancias endógenas, como de medicamentos.

**Idea Clave**

- *La presencia de un polimorfismo genético que conlleve a la disminución de la actividad metabolizadora de una enzima específica (en nuestro caso el CYP450), podría producir un aumento en las concentraciones plasmáticas del fármaco (sustrato) que se metabolizaba por dicha enzima, y por lo tanto, una potenciación del efecto farmacológico, y/o un aumento en la probabilidad de aparición de RAM.*

**Idea Clave**

- *En el caso de los medicamentos que necesitan ser activados en el organismo para ejercer su efecto terapéutico (profármacos), la presencia de un polimorfismo que conlleve una disminución de la actividad metabolizadora de una enzima (CYP450), puede producir una disminución en las concentraciones plasmáticas del metabolito activo, con la consiguiente disminución del efecto farmacológico.*

**3. PRINCIPALES POLIMORFISMOS QUE AFECTAN A LAS ENZIMAS METABOLIZADORAS**

A continuación comenzaremos a describir los principales polimorfismos que afectan a nivel de **CYP450** y otras enzimas metabolizadoras específicas y que representan un interés clínico para su análisis.

**3.1. Polimorfismos de los citocromos del P450**

Los polimorfismos de los citocromos del P450 tienen un papel importante en el metabolismo de los fármacos y en la posible aparición de RAM.

**3.1.1. Polimorfismos del CYP3A**

Aunque esta subfamilia se compone de al menos 4 genes diferentes, debido a la gran similitud en la actividad metabolizadora del **CYP 3A4** y **3A5**, la exclusiva presencia fetal del **CYP 3A7** (se encuentra ausente en el adulto), y la extremadamente baja actividad del **CYP3A43**, estas

enzimas suelen denominarse en común como CYP 3A. Este gen de la familia del CYP450, es probablemente el más importante de todas las enzimas metabolizadoras de fármacos, ya que se encuentra en gran cantidad en el epitelio intestinal y en el hígado (en este último representa el 50% de los CYP450), así como también por tener la capacidad de metabolizar diferentes tipos de medicamentos, de casi todas las clases farmacológicas. Es probable que el CYP3A esté involucrado en más de la mitad de los medicamentos que experimenten metabolización por oxidación<sup>15</sup>.

La actividad de las enzimas de la subfamilia **CYP3A** puede variar notablemente entre individuos de una misma población. Por una parte, esta variabilidad puede ser debida a que estas enzimas son altamente modulables, ya sea por otros fármacos (inductores e inhibidores), enfermedades, dietas y/o factores ambientales, así como también, por la posibilidad de que en su regulación podrían estar involucrados múltiples genes.

Dentro de esta subfamilia, analizaremos el **CYP3A4** y el **CYP3A5** por ser los representantes más importantes. Actualmente, se han identificado numerosas variantes para estos dos CYP3A, los cuales presentan unas frecuencias muy variadas, y son generalmente distintas entre los diferentes grupos étnicos. El fenotipo del CYP3A ha sido evaluado utilizando distintos sustratos (Midazolam, Eritomicina y Quinina), revelando que existiría esta variabilidad entre diferentes poblaciones<sup>16</sup>. Dado que la expresión del CYP3A4 y CYP3A5 puede ser inducida por diferentes ligandos, tanto los factores ambientales, como los genéticos pueden influir sobre su actividad. Sin embargo, se ha observado que la **contribución genética** parece ser mayor que la ambiental, sugiriendo que los polimorfismos de estos dos CYP3A pueden predecir el fenotipo, es decir, la actividad enzimática de la subfamilia<sup>17</sup>. En este sentido es importante destacar, que el **CYP3A5** es la enzima que presenta una mayor cantidad de polimorfismos (CYP3A5\*3, CYP3A5\*6 y CYP3A5\*1), como consecuencia de mutaciones que disminuyen enormemente la síntesis de sus proteínas funcionales<sup>18</sup>. **El CYP3A5\*3** es el **alelo** que presenta una menor actividad enzimática (mutación) **más común**, con una frecuencia de un 90% en caucásicos y un 75% en asiáticos; mientras que los otros dos no se encuentran presentes significativamente en estas dos poblaciones<sup>19</sup>. En un principio, se pensó que este CYP3A tenía un papel menor en la metabolización de fármacos, sin embargo, actualmente se ha encontrado que cumple un papel fundamental en el tratamiento inmunosupresor de pacientes transplantados.

### 3.1.1.1. Importancia de los polimorfismos del CYP3A5

Debido a la utilización de fármacos inmunosupresores, el trasplante de órganos se ha transformado en el tratamiento de elección para pacientes con enfermedades crónicas asociadas a un fallo en un órgano determinado (riñón, hígado, etc.). Actualmente, los fármacos inmunosupresores más utilizados son la **ciclosporina** y los inhibidores de la calcineurina (**tacrolimus**), a pesar de presentar un estrecho margen terapéutico y una elevada frecuencia de aparición de RAM.

El éxito de un trasplante de órganos depende del **equilibrio** entre la **inmunosupresión** y el **rechazo**. Por lo tanto, el mantenimiento de las concentraciones plasmáticas adecuadas (dentro del rango terapéutico) de estos fármacos cumple un rol fundamental, debido principalmente a que la farmacocinética de ellos es muy variable e impredecible. Es en este punto, donde la farmacogenética ha podido ser un aporte en los últimos años<sup>20</sup>.

El **CYP3A4** y **CYP 3A5** serían los responsables de la metabolización tanto de ciclosporina, como de tacrolimus, y por lo tanto los polimorfismos genéticos de ellos podrían estar asociados con la velocidad de eliminación de estos dos fármacos. Con respecto a tacrolimus, en diversos estudios<sup>20-21</sup> se ha demostrado que aquellos pacientes que presentaban el polimorfismo **CYP3A5\*3** presentaban concentraciones plasmáticas más elevadas del fármaco, con respecto a los pacientes con el polimorfismo **CYP3A5\*1**. Actualmente, se ha propuesto la determinación del genotipo del CYP3A5, previa a la realización del trasplante, para de esta manera, poder monitorizar la dosis de Tacrolimus a administrar.

#### Idea Clave

- *Esto significa que aquellos pacientes que presentaban el polimorfismo para el alelo menos frecuente CYP3A5\*1, deberían tener requerimientos de dosis de Tacrolimus, mayores que los sujetos con CYP3A5\*3, que no expresan esta enzima y que, por lo tanto, tenían un metabolismo defectuoso del inmunosupresor.*

Con respecto a la **ciclosporina**, un estudio demostró que las concentraciones mínimas de los pacientes que presentaban el polimorfismo **CYP3A5\*3** era 1.6 veces más alta con respecto a los pacientes con el polimorfismo **CYP3A5\*1**.

Otro de los CYP que podría estar implicado en las modificaciones a la farmacocinética de **ciclosporina** es el **CYP3A4**. En algunos estudios se ha observado, que aquellos pacientes que presentan el polimorfismo **CYP3A4\*1B** han demostrado presentar un aclaramiento mayor del fármaco, en comparación con los pacientes que presentan el polimorfismo **CYP3A4\*1A**<sup>22</sup>. Pero, debido a que sólo se han realizado un número limitado de este tipo de estudios, no existen recomendaciones específicas de la realización de test farmacogenéticos de este CYP antes del trasplante.

A modo de resumen podemos destacar que la principal utilidad de los estudios farmacogenéticos relacionados con el **CYP3A** estaría relacionado con la terapia inmunosupresora en los pacientes transplantados.

**Tabla 1.**  
Polimorfismos clínicamente relevantes en el CYP 3A5.

Gen	Polimorfismo	Sustrato	Situación fisiológica relacionada
CYP3A5	*3	Tacrolimus	Requerimiento de dosis más bajas

Actualmente, algunos estudios han cuestionado la utilización de una sola prueba farmacogenética para determinar la dosis a utilizar en un determinado paciente a transplantar, ya que éste es sólo uno de los factores que pueden estar relacionados con las concentraciones plasmáticas del inmunosupresor. Recientes estudios han mostrado la importancia del gen **MDR1 ó ABCB1** relacionado con la expresión de la **Gp-P**, bomba de eflujo que participa como un sistema de protección en las células.

### 3.1.2. Polimorfismos del CYP2D6

En la familia de los **citocromos P450**, el **CYP2D6** fue el primer ejemplo de polimorfismo identificado. Es responsable del metabolismo de un gran número de fármacos importantes, representando casi el 25% del total de los medicamentos metabolizados por el **CYP450**<sup>23</sup>. Se han descrito alrededor de 78 variantes de este tipo de CYP, que pueden producir:

1. Una inactividad de la enzima
2. Una disminución de la actividad catalítica de la enzima.
3. Y en algunos casos, se ha observado una duplicación del gen, que puede resultar en un aumento en la actividad de la enzima.

Este último caso es relativamente poco frecuente en las personas del norte de Europa, siendo más importante en personas de origen africano que presentan una frecuencia cercana al 29%.

#### Idea Clave

- *El CYP2D6 es el único citocromo de la familia que no puede ser inducible y, por lo tanto, la variación genética contribuye en gran medida a la variación interindividual que presenta la enzima.*

Actualmente, se pueden distinguir cuatro expresiones fenotípicas, que definen la tasa de metabolismo de los fármacos por el **CYP2D6**:

1. Metabolizadores pobres (ML)
2. Metabolizadores intermedios (MI)

3. Metabolizadores rápidos (MR)
4. Metabolizadores ultra rápidos (MUR)

Se ha observado que un 5-10% de la población caucásica y un 1-2% de la población asiática presentan una disminución en la capacidad de metabolizar los fármacos por el CYP2D6. En España la prevalencia de los ML es de alrededor del 7%.

Los polimorfismos del **CYP2D6** son relevantes desde el punto de vista clínico, debido a la probabilidad de desarrollar una RAM en los pacientes que presentan una disminución en el metabolismo (elevada concentraciones plasmáticas) y falta de eficacia entre las personas que presentan el metabolismo ultra rápido (concentraciones plasmáticas disminuidas). Por lo tanto, el polimorfismo de la enzima es de importancia para el metabolismo y la eficacia de muchos fármacos, tales como los antidepresivos, analgésicos, antiarrítmicos, antieméticos y el tratamiento antineoplásico.

Cuando analizamos en detalle los polimorfismos del **CYP2D6**, encontramos que dentro de los principales alelos responsables de la actividad de la enzima estarían<sup>24</sup>:

1. Inactividad de la enzima
  - **2D6\*4** por un defecto por reordenamiento
  - **2D6\*5** por una delección del gen
2. Reducción en la actividad de la enzima
  - **2D6\*10** por un defecto por reordenamiento
  - **2D6\*17** por un defecto por reordenamiento
  - **2D6\*41** por un defecto por reordenamiento
3. Incremento en la actividad de la enzima
  - **2D6\*2** del cual se han encontrado hasta 12 copias funcionales

La duplicación de genes incluye tanto aquellos que son funcionales, como aquellos que son parcialmente funcionales y los afuncionales. La duplicación o multiduplicación de genes activos del **CYP2D6** produce una actividad ultrarápida de la enzima, con las consiguientes complicaciones del caso.

#### 3.1.2.1. Importancia de los polimorfismos del CYP2D6

Como se mencionó anteriormente, este CYP metaboliza un gran número de fármacos y por lo tanto, existe una alta probabilidad de desarrollo de RAM y/o ineficacia. Debido a que no se acostumbra a analizar el genotipo de las personas antes de iniciar un tratamiento farmacológico, es muy difícil adelantar cuáles serán los resultados (ya sean negativos o positivos) que experimentará un paciente

en particular. A continuación analizaremos algunos ejemplos específicos acerca de las posibles modificaciones esperadas y observadas, en pacientes que experimentan estos polimorfismos.

En la farmacogenética relativa al tratamiento farmacológico de la depresión, el **CYP2D6** cumple un rol muy importante, ya que, son numerosos los antidepresivos que son sustratos de este CYP.

Un ejemplo lo tenemos en los estudios realizados con los antidepresivos tricíclicos (**ATC**), que tienen la característica de ser un excelente sustrato para este CYP, presentando una mayor afinidad por él que por otros CYP. En algunos de estos estudios se ha observado, la presencia de RAM en pacientes que presentaban un metabolismo pobre (ML) en comparación con aquellos que presentaban un metabolismo normal<sup>25</sup>.

Para otros antidepresivos, como la **venlafaxina**, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y noradrenalina (ISRSN), se han encontrado resultados similares. Uno de los principales problemas que se han observado en su utilización es el desarrollo de toxicidad cardiovascular. Este efecto ocurre principalmente cuando las concentraciones plasmáticas superan el margen terapéutico. Un estudio mostró que aquellos pacientes que presentaban una disminución del metabolismo a través del **CYP2D6** presentaban una mayor prevalencia de toxicidad cardiovascular<sup>26</sup>. Para aquellos pacientes que reciben **fluoxetina** y **paroxetina**, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) se ha encontrado que muchos de ellos presentan concentraciones plasmáticas muy diferentes, y esto podría ser debido a la presencia de polimorfismos que modifiquen su metabolismo. Los pacientes con un metabolismo lento presentarían una mayor prevalencia de RAM graves como el desarrollo del Síndrome Serotoninérgico Maligno (SSM)<sup>27</sup>.

Otro de los fármacos, donde ha tomado importancia el polimorfismo del CYP2D6, es en el caso de la **Codeína**. Este es un analgésico opiáceo y antitusivo empleado ampliamente. Su acción se ejerce a través de su biotransformación a través del **CYP2D6** a **Morfina**. Debido a la presencia de esta enzima en el cerebro<sup>28</sup>, el metabolismo in situ de este fármaco puede tener una gran relevancia desde el punto de vista clínico. Un estudio demostró que los metabolizadores lentos (ML) necesitarían dosis superiores para poder alcanzar concentraciones plasmáticas efectivas<sup>29</sup>. Pero, por otra parte, se ha comunicado un caso clínico en el cual, un paciente que presentaba más de 3 alelos funcionales para el **CYP2D6** (considerado por la literatura como un metabolizador ultra rápido), experimentó una intoxicación por morfina, después de administrarle dosis bajas de codeína para el tratamiento de una tos producto de una neumonía<sup>30</sup>.

También se han realizado estudios farmacogenéticos para **tamoxifeno**, fármaco antineoplásico utilizado en el tratamiento del cáncer de mama. Este fármaco tiene la particularidad de generar un metabolito activo, el **endoxifeno**, que es 100 veces más potente que el fármaco original. El responsable de esta biotransformación es el **CYP2D6**, por lo tanto, su genotipo y fenotipo estarían asociados con la variabilidad en las concentraciones plasmáticas de endoxifeno entre

los diferentes individuos. Es por esto, que es importante conocer el genotipo de los pacientes antes de administrar el medicamento, ya que la seguridad y efectividad del medicamento, dependerá si el paciente es ML, MI o MUR. Un ejemplo de la importancia de esto, es el caso de los MUR, quienes al tener una mayor actividad de la enzima, presentarían un aumento en las concentraciones plasmáticas del metabolito activo, en comparación con los ML y MI. De hecho, un estudio demostró que los MUR presentarían concentraciones plasmáticas de endoxifeno 2 y 4 veces mayores que los MI y ML respectivamente<sup>31</sup>. Y por otra parte, aunque no se encuentra confirmado, un estudio sugirió que los pacientes que presentaban un fenotipo de MI y MP presentarían significativamente menores tasas de supervivencia y mayores tasas de recaída, que los pacientes MR y MUR<sup>32</sup>.

Como hemos observado, el polimorfismo del **CYP2D6** parece ser uno de los más relevantes desde el punto de vista clínico. El genotipado predictivo o retrospectivo, podría explicar muchos casos de ineficacia y/o aparición de RAM en pacientes tratados con sustratos de este CYP. En la práctica clínica actual, el conocimiento de esta información nos permitiría beneficiarnos en la individualización de una terapia farmacológica, utilizándola como complemento a la determinación de niveles plasmáticos, cuando se sospeche una anormal capacidad metabólica del **CYP2D6**, especialmente en terapias que involucren medicamentos con un estrecho margen terapéutico.

**Tabla 2.**  
Resumen de polimorfismos clínicamente relevantes en el CYP 2D6

Gen	Polimorfismo	Sustrato	Situación fisiológica relacionada
CYP2D6	Múltiples	Fármacos cardiovasculares, antidepresivos, antipsicóticos, etc.	Toxicidad Falta de Respuesta Farmacológica

### 3.1.3. Polimorfismos del CYP1A2

Dentro de los CYP450, el **CYP1A2** metaboliza alrededor de un 15% de los fármacos, y tiene un papel importante en el metabolismo de los fármacos psicoactivos<sup>33</sup>. Al igual que otros CYP, es altamente inducible tanto in vivo, como *in vitro*, y se han descrito grandes diferencias interindividuales en su actividad enzimática. Esta alteración toma especial importancia en el caso de fármacos que presentan un rango terapéutico estrecho, como Teofilina, donde es necesario un control de las concentraciones plasmáticas en aquellos pacientes en los cuales se sospeche una alteración en su actividad enzimática.

Cuando analizamos los genes involucrados con el **CYP1A2**, encontramos que estos se mantienen sorprendentemente conservados. Con respecto a la presencia de variaciones en los alelos, encontramos que no existen alelos comunes que puedan ser la causa de alteraciones

importantes tanto en la expresión génica, como en la actividad de la enzima. En algunos estudios se han encontrado, algunas mutaciones en las regiones moduladoras del gen, específicamente los alelos **CYP1A2\*1F** y **CYP1A2\***, y estas podrían tener algún interés desde el punto de vista clínico. El alelo **CYP1A2\*1F** presentaría una mutación en la posición 163 del intrón 1 (C por A), que en varios estudios realizados, ha mostrado presentar una influencia en la inducibilidad del gen, que afectaría en un aumento en la metabolización de la cafeína o la administración de omeprazol<sup>34</sup>. El mecanismo molecular subyacente de este efecto aún no ha sido descrito, pero se sigue investigando.

No existe información fehaciente que demuestre alguna asociación de este alelo con situaciones clínicas específicas, por lo que actualmente se están desarrollando una serie de estudios con respecto a encontrar relaciones entre el fenotipo y la clínica de los pacientes.

### 3.1.4. Polimorfismos del CYP2C9

Este CYP se expresa principalmente en el hígado, y dentro de la subfamilia de los CYP2C es uno de los más importantes. Está encargado de la biotransformación de alrededor de un 20% de los fármacos, sobre todo de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), antidiabéticos orales, agentes antiinfecciosos, hipnóticos, anticoagulantes orales, psicotrópicos y antagonistas de angiotensina 2.

Existen grandes diferencias interindividuales en la actividad del **CYP2C9**, y esto se puede traducir como una alteración en la respuesta a los medicamentos y un aumento en la probabilidad de aparición de RAM.

En cuanto a las variaciones genéticas, es ampliamente conocido que los polimorfismos del **CYP2C9** pueden tener consecuencias funcionales en la farmacocinética y por lo tanto, en la respuesta clínica de los medicamentos. Se han identificado, más de 30 SNP en las regiones reguladoras y codificadoras, pero el comportamiento polimórfico de éste CYP parece estar determinado principalmente por dos variantes comunes de codificación: **CYP2C9\*2** y **CYP2C9\*3**, ambas con una disminución en el rendimiento de la actividad de la enzima. Estas variantes alélicas están presentes en un 11% y 7% de la población caucásica, respectivamente<sup>35</sup>.

Estas variantes alélicas han demostrado modificar la eliminación de al menos 17 fármacos diferentes, entre ellos S-acenocumarol, S-warfarina, glimepirida, tolbutamida, losartán, celecoxib, diclofenaco, S-ibuprofeno y fenitoína, y al igual que la información encontrada en estudios *in vitro*, el **CYP2C9\*3** ha mostrado producir mayores alteraciones en la farmacocinética que el **CYP2C9\*2**. Con respecto a este último se han encontrado efectos significativos sobre la eliminación de S-warfarina, S-acenocumarol, tolbutamida y celecoxib, pero no sobre otros fármacos<sup>36</sup>.

#### 3.1.4.1. Importancia de los polimorfismos del CYP2C9

Para analizar la importancia de los polimorfismos de este CYP, debemos tener en consideración que la mayoría de los fármacos que son metabolizados por esta vía presentan un rango terapéutico estrecho, y por lo tanto es muy fácil que se presenten RAM o una falta de efectividad.

El **CYP2C9** es la principal enzima que cataliza la biotransformación de muchos antidiabéticos orales, como las sulfonilureas. Se ha observado que el aclaramiento total de los pacientes que presentan la variante alélica **CYP2C9\*3** es cercano al 20% en comparación con los que presentan la variante **Wild-Type (CYP2C9\*1\*1)**. Por lo tanto, la aparición de muchos efectos adversos a los antidiabéticos orales pueden disminuir, si se toman en cuenta los ajustes de dosis basados en los polimorfismos de este CYP<sup>37</sup>.

#### Idea Clave

- *Cuando nos referimos a una mutación en un gen en particular, por ejemplo CYP2C9\*1, estamos describiendo la posición dentro del genoma que expresa dicho CYP. Desde el punto de vista de la genética, podemos tener tres tipos de resultados:*
- *Wild Type u Homocigoto predominante, que es la forma en la cual se expresa cualquier gen en la naturaleza.*
- *Heterocigoto, cuando se presentan dos alelos diferentes dentro de un locus en particular, uno es normal y el otro es una mutación.*
- *Homocigoto mutado, cuando se presentan los dos alelos mutados.*

Para el caso de otro fármaco de estrecho margen terapéutico, acenocumarol, que puede llegar a presentar RAM graves (por ejemplo el riesgo de sangrados), la variabilidad genética del **CYP2C9**, es un factor importante a tener en consideración en la eficacia y toxicidad de él. Esto se debe principalmente a que el acenocumarol se administra como racemato, y la mayor parte del efecto anticoagulante se asocia con el enantiómero S, que a su vez, es metabolizado predominantemente por el **CYP2C9**. En la literatura, ya se encuentran una serie de estudios retrospectivos, en los cuales los pacientes reciben terapia con Acenocumarol o Warfarina a largo plazo, y sus dosis de mantención dependen del genotipo del CYP2C9<sup>38</sup>. Las variantes **CYP2C9\*2** y **CYP2C9\*3** se han asociado con una mayor prevalencia de complicaciones por sangrado, durante el inicio del tratamiento con acenocumarol y/o warfarina, y por lo tanto con periodos de hospitalización más prolongados<sup>39</sup>. Las diferencias cuantitativas en el aclaramiento total del fármaco, debido a la presencia de las variantes CYP2C9\*2 y \*3 en relación a la variante Wild Type \*1, pueden ser utilizadas como herramientas para individualizar una terapia anticoagulante en un paciente determinado. Es importante destacar, que no sólo el CYP2C9 es importante para la individualización de

un régimen terapéutico con Acenocumarol y/o Warfarina, ya que, la sub-unidad C de la Vitamina K Epóxido Reductasa (**VKORC1**) también lo es.

#### Idea Clave

- *La VKORC1 es la encargada de codificar a la vitamina K epóxido reductasa, la cual es inhibida por la Warfarina y/o Acenocumarol. Esta inhibición interfiere con la carboxilación de los factores de coagulación dependientes de la Vitamina K y las proteínas C y S. Estudios farmacogenéticos han identificado dos haplotipos (A y B) formados por 5 SNP no codificantes, como los responsables de la variabilidad en la actividad de la VKOR40.*

Actualmente, se utilizan estos dos genotipos para asociarlos a las respuestas farmacodinámicas de los anticoagulantes orales (ACO), y ya existen algoritmos de tratamientos en los que se utilizan modelos multivariantes en los que se incluye: la edad, la altura y los genotipos del **CYP2C9** y **VKORC1**<sup>41</sup>. Se ha observado, que aquellos pacientes que presentan el polimorfismo A/A para el gen de la VKORC1 y que además presentan la variante CYP2C9\*3 presentan mayor variabilidad en el control del INR (International Normalized Ratio), y por lo tanto presentarían un mayor riesgo de experimentar RAM y los respectivos cambios de dosificación<sup>42</sup>.

La administración de otros fármacos conjuntamente con Acenocumarol y/o Warfarina también puede contribuir a las diferencias interindividuales en la respuesta a la terapia anticoagulante. Aunque se creía que las interacciones farmacológicas con los ACO eran principalmente a través del desplazamiento de proteínas plasmáticas, actualmente, se sabe que la modulación del metabolismo hepático de estos fármacos, especialmente de su enantiómero S, es uno de los principales responsables de las interacciones clínicamente importantes.

**Tabla 3.**  
Resumen de polimorfismos clínicamente relevantes en el CYP2C9

Gen	Polimorfismo	Sustrato	Situación fisiológica relacionada
CYP2C9	*2,*3	Acenocumarol Warfarina	Riesgo de hemorragia Requerimiento de dosis más bajas

### 3.1.5. Polimorfismos del CYP2C8

Este citocromo, al igual que el CYP3A5 ha ido ganando importancia desde el punto de vista farmacogenético. El **CYP2C8** se expresa principalmente en el hígado, y participa en el metabolismo de fármacos antidiabéticos (rosiglitazona, pioglitazona, repaglinida), antineoplásicos (paclitaxel), antimaláricos (cloroquina) y antiarrítmicos (amiodarona). De forma endógena este CYP oxida al ácido araquidónico a sus derivados vasoactivos, y por esto se le ha relacionado con el desarrollo de enfermedades cardiovasculares<sup>43</sup>. Constitutivamente, el CYP2C8 se expresa en el hígado en niveles ligeramente más bajos que el CYP2C9, pero en niveles más altos que el CYP2C19.

Hasta la fecha, se han descrito varios SNP en los genes que codifican este CYP, con importantes variaciones interétnicas: el **CYP2C8\*2** está presente únicamente en la población africana, mientras que el **CYP2C8\*3** y **CYP2C8\*4** se encuentran principalmente en caucásicos<sup>44</sup>.

Este CYP comenzó a tomar importancia en el 2001, cuando se retiró del mercado la cerivastatina debido a graves, e incluso fatales, problemas de rabdomiolisis, en ocasiones como consecuencia de interacciones a nivel de este CYP. Muchas de las RAM reportadas para este fármaco se observaron en pacientes que recibieron concomitantemente gemfibozilo, un inhibidor del CP2C8. En la actualidad existe evidencia de que una alteración en la actividad de este CYP estaría relacionada con la toxicidad de cerivastatina<sup>45</sup>.

Por otra parte, se ha observado el importante papel que cumple el CYP2C8 en la inactivación y eliminación del paclitaxel, un fármaco antineoplásico, ampliamente utilizado en el tratamiento del cáncer y que, al igual que otros medicamentos, presenta un estrecho margen terapéutico. Este CYP sería el responsable de la hidroxilación de la molécula del fármaco, y aunque la importancia clínica del aumento de las concentraciones plasmáticas del fármaco aún no está muy claras, la elevada toxicidad de ella, hacen que esta información tenga un valor interesante desde el punto de vista clínico<sup>46</sup>.

Otro de los fármacos que se han utilizado para analizar el **CYP2C8**, es la repaglinida. Un estudio encontró, que aquellos pacientes que presentaban el polimorfismo **CYP2C8\*3** presentaban un aumento en el metabolismo del fármaco, e comparación al Wild Type y a otras variantes. Sin embargo, se ha demostrado también que los principales polimorfismos que afectan la farmacocinética de repaglinida están relacionados con el **Transportador de Captación Hepática OATP1B1**, y por lo tanto, el análisis del CYP2C8 por sí solo, no nos permitiría tomar una decisión clínica<sup>47</sup>.

Este es otro de los CYP, en los cuales se está estudiando la utilización de test farmacogenéticos, para su empleo en la práctica clínica.

### 3.1.6. Polimorfismos del CYP2C19

El **CYP2C19** es importante en el metabolismo de los inhibidores de la bomba de protones: omeprazol, lanzoprazol y pantoprazol, además de ISRS como fluoxetina y sertralina, y también del nelfinavir. Al parecer, también cumpliría un rol importante en la bioactivación de la ciclofosfamida.

Es una enzima polimórfica de la cual existen alrededor de 15 variantes alélicas, lo que hace que tenga una importancia clínica muy significativa. Al igual que ocurre con el CYP2D6, existen metabolizadores lentos (ML), que pueden tener 2 genes que presentarían una menor actividad enzimática del CYP2C19, expresándose con una frecuencia de hasta un 5% en las poblaciones caucásicas y africanas, y hasta un 20% en la población asiática<sup>48</sup>.

Aunque existen varias variantes genéticas inactivas, sólo 2 van a ser importantes en más del 95% de los casos de los ML, el **CYP2C19\*2** y **CYP2C19\*3**, aunque este último es más frecuente en la población asiática.

Del mismo modo, también pueden existir metabolizadores rápidos (MR). Actualmente se ha identificado una variante a este tipo de citocromo, el **CYP2C9\*17**, que sería la causante del aumento de la actividad, por un aumento en la transcripción de la enzima CYP2C9.

A continuación analizaremos los dos tipos de fenotipos y analizaremos su importancia desde el punto de vista clínico.

#### 3.1.6.1. Importancia de los polimorfismos del CYP2C19

El conocimiento del genotipo y el fenotipo de ML han demostrado ser beneficioso en el caso del tratamiento de trastornos gastrointestinales con inhibidores de la bomba de protones, debido a la disminución en el metabolismo de éstos, con el consiguiente aumento de las concentraciones plasmáticas de los mismos. Por lo tanto estos pacientes, han mostrado una mayor tasa de curación en el tratamiento de las úlceras gástricas, y una mayor capacidad de respuesta al tratamiento del reflujo gastroesofágico<sup>49</sup>. La tasa de curación de la infección por *Helicobacter Pylori*, cuando se utiliza como tratamiento inhibidores de la bomba de protones y amoxicilina, puede depender del genotipo del CYP2C19. En los pacientes que presentaban un fenotipo ML, las concentraciones plasmáticas eran mayores, y por lo tanto sus efectos farmacodinámicos también lo eran. Por otra parte, la secreción de ácido en los pacientes con este fenotipo a los cuales se les administraba omeprazol era menor que en los pacientes con el fenotipo MR. En la literatura podemos encontrar estudios en los que la tasa de curación con omeprazol es de un 28.6% para pacientes homocigotos MR, un 60% para pacientes MR heterocigotos y de un 100% para pacientes homocigotos ML<sup>50</sup>.

La relevancia del genotipo del **CYP2C19** en el uso de inhibidores de la bomba de protones en el tratamiento del reflujo gastroesofágico no está tan claro, y aún faltan estudios que analicen de mejor forma la aplicación clínica de estos test farmacogenéticos.

**Tabla 4.**  
Resumen de Polimorfismos clínicamente relevantes en el CYP 2C19

Gen	Polimorfismo	Sustrato	Situación fisiológica relacionada
CYP2C9	*2,*3	Inhibidores de la bomba de protones	Eficacia del fármaco alterada Requerimiento de dosis distintas

### 3.1.7. Polimorfismos de otros CYP

Por último es importante destacar la presencia de un polimorfismo en el **CYP2E1** que sería el responsable de una mayor actividad en esta enzima. Es de importancia, ya que el **CYP2E1** una de las enzimas claves en las reacciones de toxicidad, por estar implicado en la activación de procarcinógenos y protoxinas, y además es el metabolizador de xenobióticos como el tolueno. Actualmente, ha tomado mayor importancia, debido a que este CYP es el encargado de metabolizar el Tamoxifeno.

Dentro de las familias de los CYP450 es posible analizar desde el punto de vista farmacogenético a la gran mayoría de ellos, sin embargo, en algunos casos no se han realizado estudios concluyentes acerca de la aplicabilidad clínica de la realización de estos test.

## 3.2. Metabolismo de fármacos por las enzimas de fase II

Como se mencionó anteriormente, este tipo de metabolización está relacionada con las reacciones de conjugación, en las que el fármaco o el metabolito proveniente de la fase I, se une a sustratos endógenos de bajo peso molecular (ácido glucurónico, acético o sulfúrico). En este proceso la molécula se inactiva, haciéndose más grande, por lo que se facilita su eliminación. Entre las enzimas responsables de este tipo de metabolismo, y que pueden llegar a presentar polimorfismos, encontramos a la **Glutation S-Transferas (GST)**, la **N-Acetil Transferasa (NAT)** y la **UDP-glucuroniltransferasa (UGT)**. A continuación analizaremos la importancia de la presencia de polimorfismos en estas enzimas.

### 3.2.1. Polimorfismos de la Glutation S-Transferasa (GST)

Las GST componen una superfamilia de enzimas que catalizan la conjugación con glutatión

reducido, de mutágenos, carcinógenos, contaminantes ambientales, fármacos y algunos compuestos endógenos.

Sobre la base de las diversas funciones biológicas de las GST, una alteración en la vía metabólica, puede modificar significativamente la farmacocinética de un fármaco determinado.

Estas enzimas son codificadas por la superfamilia de genes GST. Se han identificado polimorfismos específicos relacionados con una **disminución en la actividad de GSTM1, GSTM3, GSTM4, GSTP1, GSTT1 y GSTZ1**<sup>51</sup>. Dentro de éstas, las más estudiadas desde el punto de vista farmacogenético son **GSTM1, GSTT1 y GSTP1**. El polimorfismo más importante en GSTM1 sería una delección parcial, que produciría una pérdida total de la actividad enzimática. En la población caucásica se encuentra en un 50%. Para GSTT1 también existe una pérdida de la actividad enzimática y se encuentra en un 20% de este tipo de población. Para GSTP1, se ha descrito un SNP frecuente, que ocasionaría una disminución en la actividad de la enzima<sup>52</sup>.

La importancia clínica de los polimorfismos en esta enzima de metabolización de fase II, aún no está clara. Se han realizado una serie de estudios en diferentes patologías, y los resultados encontrados no son concluyentes.

### 3.2.2. Polimorfismos de la N-Acetil-Transferasa (NAT)

La N-Acetil Transferasa es una enzima polimórfica que participa en el metabolismo de los fármacos y de las aminas aromáticas. Alrededor del 50% de los individuos de raza caucásica se clasifican como acetiladores lentos (AL) para esta enzima y presentarían una alteración en el metabolismo de ciertos fármacos. En humanos se han identificado más de 25 polimorfismos en los genes NAT1 y NAT2.

Actualmente se han desarrollado una serie de estudios para analizar los polimorfismos y su relación con la presencia de cáncer, específicamente el de pulmón, pero los resultados no son concluyentes.

### 3.2.3. Polimorfismos de la UDP-Glucuroniltransferasa (UGT)

Las UGT constituyen una superfamilia de enzimas que catalizan las reacciones de glucuronidación de una gran cantidad de compuestos endógenos y exógenos. La glucuronidación es una de las principales reacciones de la fase II de metabolización de fármacos y también es responsable de la protección contra sustancias tóxicas.

En base a las diversas funciones biológicas de las UGT, una alteración significativa en las vías metabólicas involucradas podría modificar significativamente la farmacocinética de los medi-

camentos. El conocimiento de los mecanismos genéticos involucrados en la variabilidad de la glucuronidación se ha ido determinando en diversos estudios. Actualmente, la genética molecular de las UGT humanas se ha ido clarificando, y se ha encontrado que existen subfamilias distintas que comprenderían más de 26 genes. Dieciocho de ellos, estarían relacionados con proteínas funcionales y serían codificados por **dos familias de genes UGT1 y UGT2** y, en función de similitudes en su secuencia, pueden dividirse en **tres subfamilias: UGT1A, UGT2A y UGT2B**<sup>53</sup>. A diferencia de la subfamilia UGT2B, que está compuesta por varios genes independientes, toda la familia de la UGT1 se deriva de un mismo lugar en el gen.

Se han descubierto varios polimorfismos en estas dos familias que producirían una disminución en la actividad enzimática. **Un polimorfismo específico en la caja TATA del gen UGT1A1 (UGT1A1\*28) ha sido estudiado por muchos investigadores, debido a que estaría relacionado con el síndrome de Gilbert**, específicamente en caucásicos, donde se han encontrado frecuencias alélicas de un 30%<sup>54</sup>. Del mismo modo, **este SNP estaría relacionado con la aparición de RAM graves tras la administración de irinotecán**, ya que este fármaco es metabolizado por esta enzima.

## 3.3. Polimorfismos de los transportadores de fármacos

Para que los fármacos ingresen a la circulación sanguínea deben atravesar diversas barreras biológicas. Una de las primeras se encuentran en el tracto gastrointestinal, y aquí existen una serie de transportadores que están encargadas de realizar este proceso.

### 3.3.1. Polimorfismos del MDR1

Como se mencionó anteriormente, la **Gp-P** es uno de los principales transportadores que existen a este nivel. La Gp-P es una bomba de eflujo transmembrana dependiente de energía (ATP), que se encuentra codificada por genes de multiresistencia (**MDR1**). Esta proteína fue identificada por primera vez en las células cancerígenas humanas, siendo la responsable del desarrollo de resistencia en diversos medicamentos contra el cáncer<sup>55</sup>. Se encuentra en diversos tejidos humanos, incluyendo el epitelio del intestino delgado y grueso, glándula adrenal, placenta, riñón, hígado, páncreas y células endoteliales capilares del cerebro.

#### Idea Clave

- *La Gp-P es un transportador perteneciente a la superfamilia de transportadores ABC, cuya función es la expulsión de sustancias del interior de las células hacia el exterior, ejerce un papel fisiológico protector contra sustancias o metabolitos tóxicos.*

La **Gp-P** reconoce y transporta una gran cantidad de medicamentos, incluyendo agentes quimioterapéuticos (**paclitaxel e irinotecan**), antibióticos (**eritromicina y levofloxacino**), inmunosupresores (ciclosporina y tacrolimus), agentes cardiovasculares (**digoxina y quinidina**), **antagonistas de canales de Ca<sup>2+</sup> y fármacos anti VIH**. Al igual que los CYP450, tiene inhibidores e inductores, por lo tanto, es muy probable la presencia de interacciones medicamentosas a este nivel.

Por otra parte, también se ha identificado que el gen **MDR1** (también denominado **ABCB1**), presenta diversos polimorfismos genéticos y, por lo tanto, también podría modificarse el papel protector de la **Gp-P** y aumentar el riesgo en la utilización de ciertos medicamentos, así como también, el riesgo de enfermedad.

El número de **SNP** encontrados hasta el momento **supera los 30**, de los cuales 19 se encuentran en los exones del gen. Las primeras comunicaciones acerca de la presencia de polimorfismos en el gen MDR1 fueron realizados por Mickley *et al*<sup>66</sup>. Ellos encontraron 2 SNP, uno en el exón 21 (G2677T) y otro en el exón 24 (G2995A). El análisis sistemático del gen MDR1, incluyendo la región promotora, indicó que al menos un SNP estaba presente en todas las muestras de ADN que se habían analizado, tanto en pacientes caucásicos, como japoneses<sup>67</sup>.

Actualmente, el **SNP más estudiado y caracterizado es el C3435T**, el cual paradójicamente no implica un cambio de aminoácido en la consiguiente secuencia proteica. Sin embargo, este SNP estaría relacionado con una alteración en la expresión de la proteína y en un aumento en las concentraciones plasmáticas de fármacos de estrecho margen terapéutico<sup>67</sup>. **Se ha sugerido que los individuos homocigotos para esta mutación (T3435T) podrían presentar una mayor absorción de estos fármacos, debido a que presentarían una menor expresión de la Gp-P.**

Es importante destacar en este punto que existen resultados contradictorios con respecto a este polimorfismo, y esto puede deberse a que se encuentra asociado a la aparición de otro SNP en el exón 21 (G2677T/A), por lo que se ha señalado que el análisis de estos dos SNP por separado no reflejarían la importancia de los mismos.

La importancia clínica de la presencia de SNP en el gen del **MDR1** vendría dada por la capacidad de afectar el papel protector de la **Gp-P** y, de este modo, aumentar el riesgo de presentar ciertas enfermedades.

Por ejemplo, basado en el papel funcional de la **Gp-P como una barrera neuroprotectora**, una alteración en la expresión de esta proteína debido a la presencia de un polimorfismo en el gen, podría afectar la absorción de xenobióticos, neurotóxicos, y por lo tanto, modular la susceptibilidad interindividual en los trastornos neurológicos como la enfermedad de Parkinson. Para probar esta hipótesis, se compararon las frecuencias alélicas de tres polimorfismos (C3435T, G2677T/A, y T129C) entre 95 pacientes italianos con enfermedad de Parkinson y 106 pacientes control sin la enfermedad.

Al analizar los resultados se encontraron que los pacientes con la enfermedad en etapa temprana y tardía presentaron frecuencias más altas para los SNP y T2677 con respecto a los pacientes control<sup>68</sup>.

Otros estudios han mostrado que **el alelo T3435 es más frecuente en pacientes con un cierto tipo de cáncer renal**, y de hecho se ha observado que **existiría una menor incidencia de cáncer renal en pacientes africanos en comparación con los europeos, y esto podría ser debido al mayor porcentaje de personas con el alelo wild type homocigoto en la población africana**<sup>69</sup>. Esto ha llevado a entender la importancia de la aparición de estos alelos en las diferentes poblaciones. **La variante alélica T es más frecuente en poblaciones caucásicas, y en la población africana sería más frecuente la variable wild type.**

No siempre la presencia del alelo T conllevaría problemas a un paciente en particular, ya que desde el punto de vista farmacológico, también tendría una gran importancia. Por ejemplo, **la mayoría de los inhibidores de la proteasa usados en la farmacoterapia del VIH son transportados por la Gp-P**, y algunos estudios han encontrado que aquellos **pacientes que presentaban el alelo T3435**, y por lo tanto con una menor expresión del transportador, **presentarían un aumento en la cantidad de células CD4, reduciendo la susceptibilidad a la infección por VIH, por un aumento en la biodisponibilidad del medicamento**<sup>60</sup>.

### 3.3.1.1. Importancia de los polimorfismos del MDR1

Como hemos visto hasta el momento, los polimorfismos más estudiados del **MDR1** que alteran la actividad in vivo del transportador son el **C3435T** y el **G2677T/A**, es por esto que analizaremos la importancia de ellos con algunos sustratos de importancia.

Varios estudios han demostrado que pacientes que presentan el alelo **T3435**, a los que se les administra digoxina, presentan concentraciones plasmáticas mayores que aquellos que presentan el alelo C<sup>61</sup>. También se ha observado que la biodisponibilidad media absoluta de este fármaco fue significativamente mayor en los pacientes que presentaban el alelo T tanto para la posición 3435, como para la 2677. Estos resultados sugieren que la reducción de la secreción intestinal y la disminución de la excreción renal ocurren simultáneamente en estos sujetos<sup>62</sup>. **Debido a la falta de biotransformación metabólica de la digoxina, éste es el fármaco de elección para realizar estudios de polimorfismos en MDR1.**

Como hemos visto, **estos polimorfismos pueden modificar la farmacocinética (aumentando la biodisponibilidad)**, sin embargo, son necesarios más estudios para concretar la verdadera funcionalidad de este polimorfismo, ya que existen resultados contradictorios con respecto a su papel. Posiblemente el análisis de los haplotipos junto con la consideración de otros factores, nos permitirá en un futuro determinar de mejor forma la aplicabilidad de los test genéticos en pacientes que reciban medicamentos que utilicen este transportador.

#### 4. FUTURO DE LA FARMACOGENÉTICA

En los últimos años se han realizado avances importantes en **farmacogenética**, cuyo **objetivo final no es otro que el de poder individualizar la terapia farmacológica de los pacientes**. Existen una serie de **SNPs** que pueden modificar la respuesta farmacológica, como aquellos que generan alteraciones a nivel de la farmacocinética, específicamente, en la metabolización de muchos medicamentos. Como consecuencia de estas modificaciones podemos obtener una disminución en la eficacia terapéutica y/o la aparición de RAM. Sin embargo, a pesar de que los polimorfismos a nivel de la Fase I de metabolización, son los más importantes, también debemos tener en consideración los polimorfismos existentes a nivel de la Fase II, así como también, los SNP a nivel de enzimas responsable del metabolismo de fármacos específicos.

Como también hemos observado existen diferentes polimorfismos que pueden modificar una misma respuesta (no solo los que modifican la farmacocinética de un medicamento), y por lo tanto es importante tener en consideración todos aquellos que puedan generar modificaciones que presenten una relevancia clínica al administrar un medicamento. Del mismo modo, debemos tener en consideración que algunas veces es necesario realizar varias determinaciones a diferentes SNP para poder realizar la asociación con la respuesta farmacológica esperada o resultante en el paciente.

Actualmente, son muchos los fármacos con los que se recomienda la realización de test farmacogenéticos antes de su utilización, y en muchos ensayos clínicos se está sugiriendo la realización de estas pruebas, para asegurar una mejor respuesta por parte de los pacientes. En este sentido, es importante destacar, que la EMA ha dispuesto la obligación de realizar test farmacogenéticos a pacientes que reciben ciertos medicamentos, como por ejemplo el rituximab.

Aunque quedan muchos estudios farmacogenéticos que realizar para poder instaurar esta técnica en la práctica clínica, el futuro es prometedor, ya que la **farmacogenética puede promover el uso seguro y eficaz de medicamentos**, siendo esta premisa una realidad en muchas terapias farmacológicas actualmente.

#### CASO CLÍNICO

- *Paciente varón de 72 años que ingresa en el servicio de medicina interna por una descompensación de su insuficiencia cardíaca. Al ingreso, el paciente refiere, además, mareos, náuseas y vómitos. Al realizar la anamnesis encontramos que presenta las siguientes enfermedades:*

- *Insuficiencia cardíaca sistólica desde hace 15 años.*
- *Arritmia por fibrilación auricular desde hace 10 años años.*
- *Insuficiencia renal crónica.*
- *Artritis reumatoide desde hace 5 años.*

- *Cuando analizamos la farmacoterapia del paciente encontramos que se le está administrando:*

1. *Lisinopril 5 mg 1-0-0 desde hace 15 años.*
2. *Furosemida 40 mg 1-0-0 desde hace 2 meses.*
3. *Digoxina 0.250 mg 1-0-0 desde hace 5 años.*
4. *Acenocumarol 4 mg ½-0-0 desde hace 10 años.*
5. *Aceclofenaco 100 mg según el dolor.*
6. *Metilprednisolona 4 mg 1-0-0 desde hace 5 años.*
7. *Leflunomida 10 mg 1-0-0 desde hace 2 meses.*
8. *Omeprazol 20 mg 1-0-0 desde hace 5 años.*

- *Luego de unos días se le realizan pruebas farmacocinéticas y analíticas y encontramos lo siguiente:*

$$C_{D_{1g}} = 2.95 \text{ ng/ml [0.5-2.0 ng/ml]}$$

$$K_{+} = 3.1 \text{ meq/mol [3.5-5.0 meq/mol]}$$

$$\text{GOT: } 72 \text{ mU/ml [5-32 mU/ml]}$$

$$\text{GPT: } 84 \text{ mU/ml [5-32 mU/ml]}$$

$$\text{INR: } 4.5 \text{ [2.5-3.5 para pacientes anticoagulados]}$$

- *Al realizar la entrevista el paciente nos relata que ha presentado epistaxis reiteradamente, y algunas veces ha encontrado sangre en la orina.*

Después de obtener esta información se decide realizar algunas pruebas farmacogenéticas para analizar la influencia de estos factores en la respuesta, y se obtuvieron los siguientes resultados.

### INFORME SOBRE CONSEJO FARMACOGENÉTICO SOLICITADO

Servicio Solicitante: Medicina Interna

Médico Responsable: Dr. Xxx

Tratamiento Farmacoterapéutico: Lisinopril 5 Mg, Furosemida 40 Mg, Digoxina 0.250 Mg, Acenocumarol 4 Mg, Aceclofenaco 100 Mg, Metilprednisolona 4 Mg, Leflunomida 10 Mg, Omeprazol 20 Mg.

Genotipado y polimorfismos de enzimas asociadas al tratamiento:

### ESTUDIO FARMACOGENÉTICO

INVESTIGACIÓN

ENSAYO CLÍNICO

CLÍNICO

Genotipado de Enzimas*	Resultados	Actividad Fenotipo
<input type="checkbox"/> CYP1A2	<input type="checkbox"/> *1/*1F	AUMENTADO
<input type="checkbox"/> CYP3A4	<input type="checkbox"/>	NORMAL
<input type="checkbox"/> CYP2D6	<input type="checkbox"/>	NORMAL
<input type="checkbox"/> CYP2C9	<input type="checkbox"/> *1/*3	REDUCIDA
<input type="checkbox"/> CYP2C19	<input type="checkbox"/> *1/*2	INTERMEDIO
<input type="checkbox"/> TPMT	<input type="checkbox"/>	NORMAL
<input type="checkbox"/> VKORC1	<input type="checkbox"/> A/A	REDUCIDA
<input type="checkbox"/> NAT2	<input type="checkbox"/> *6A/*6A	REDUCIDA
<input type="checkbox"/> MDR1 (Pgp, EXON 26, C3435T)	<input type="checkbox"/> T/T	REDUCIDA

Una de las maneras de analizar este tipo de casos clínicos es a través de los datos obtenidos a través de las pruebas farmacogenéticas, y por lo tanto comenzaremos la discusión mediante el análisis de estos resultados.

### Discusión

- Al analizar la información obtenida después del genotipado del paciente, encontramos que presenta algunos SNP a nivel de CYP450, de MDR1 y VKORC1.

#### ► CYP 1A2

- Lo primero que vemos al analizar el genotipado del paciente es una alteración en la expresión del **CYP1A2**. Encontramos que este paciente presentaría un fenotipo aumentado para este **CYP**, y esto podría significar que el paciente tiene la probabilidad de metabolizar de forma más rápida los medicamentos que utilicen esta vía metabólica. Por lo tanto, debemos buscar entre los fármacos que el paciente está recibiendo, si alguno de ellos utiliza esta vía. Al observar la farmacoterapia que está recibiendo el paciente y buscar información en la bibliografía, encontramos que la **leflunomida**, utiliza el CYP1A2 como una de las posibles vías de metabolización. La literatura nos indica que **leflunomida** es un profármaco que requiere una bioactivación para poder ejercer su efecto farmacológico, y cualquier alteración en una de las enzimas involucradas en este proceso, pueden modificar la farmacocinética de sus metabolitos activos. De este modo, si existiese un aumento en la expresión de la enzima, podríamos encontrar concentraciones plasmáticas más elevadas de los metabolitos activos. Es importante destacar que esto debiésemos corroborarlo a través de la medición de concentraciones plasmáticas. Si esto ocurriese, es muy probable que el paciente pudiese experimentar algún tipo de RAM, como por ejemplo, podría ser la elevación de enzimas hepáticas (GOT y GPT), hecho que está sucediendo en el caso de nuestro paciente.

#### ► CYP 2C9 y VKORC1

- Continuando con el análisis de acuerdo al informe de las pruebas farmacogenéticas del paciente, encontramos alteraciones en el **CYP 2C9**. Siguiendo el mismo procedimiento anterior, encontramos un fármaco que pudiese verse afectado por dicha alteración: acenocumarol. Como hemos detallado en este módulo, este es uno de los fármacos más estudiados desde el punto de vista farmacogenético, y existen dos polimorfismos asociados a tener en consideración, para poder evaluar sus posibles consecuencias clínicas: **CYP 2C9** y **VKORC1**. Para el caso del paciente, encontramos que presenta una disminución en el fenotipo de ambos (la expresión de las dos enzimas se encuentran disminuidas), lo que según hemos analizado a lo largo del capítulo, nos podría aumentar la probabilidad de desarrollo de RAM, como puede ser el caso del desarrollo de hemorragias o aumento en los valores del INR. En el caso de nuestro paciente encontramos que ha presentado epistaxis y elevación de los valores de INR, por lo que debiésemos evaluar la probabilidad de que este efecto sea debido a factores genéticos, y por lo tanto la dosis del anticoagulante oral debiese ser modificada. Hoy existen algoritmos de tratamiento anticoagulante, basados en parámetros farmacogenéticos.

**► MDR1**

- Otro de los factores a considerar es la contribución del gen **MDR1** sobre la expresión de la **Gp-P**, ya que este es otra de las pruebas farmacogenéticas que se encuentran alteradas en este paciente. Se observa una disminución de la expresión de la Gp-P que pudiese producir un aumento en las concentraciones plasmáticas de los fármacos que utilizan este transportador, como es el caso de **digoxina**. Como recordamos del capítulo, la probable disminución en la expresión de este transportador, puede aumentar la probabilidad de una mejor absorción de este tipo de medicamento, por lo que es muy probable que aumenten las concentraciones plasmáticas de la digoxina. Si analizamos la información entregada, encontramos que el paciente presenta un aumento de las concentraciones plasmáticas de **digoxina**, y que a pesar que son muchos los factores que pueden influir en el aumento de dichas concentraciones (disminución del aclaramiento renal entre otras), debemos tener en cuenta que existe un componente genético a tener en consideración en la producción de este efecto.

Por lo tanto, este paciente en particular, presentaría una mayor probabilidad de aparición de RAM, desde el punto de vista farmacogenético, por lo expresado anteriormente, y serían necesarios una serie de medidas al respecto.

Como hemos analizado, son muchos los factores que pueden influir en la respuesta de un fármaco, y es por esto, que la Farmacogenética podría ser una herramienta de ayuda en la toma de decisiones, al utilizar un medicamento.

## 6. BIBLIOGRAFÍA

1. Wilkinson G. Drug Metabolism and Variability among Patients in Drug Response. *N Engl J Med*. 2005; 352: 2211-21.
2. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA*. 1998; 279: 1200-1205.
3. Dipiro J, Wells B. *Pharmacotherapy: A pathophysiologic approach*. 5ª Edición. MC Graw-Hill, 2005.
4. Alving AS, Carson PE, Flanagan CL, Ickes CE. Enzymatic deficiency in primaquine-sensitive erythrocytes. *Science*. 1956; 124: 484-485.
5. Aithal GP, Day CP, Kesteven PJ, Daly AK. Association of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications. *Lancet*. 1999; 353: 717-719.
6. Drożdżik M, Białecka M, Myśliwiec K, Honczarenko K, Stankiewicz J, Sych Z. Polymorphism in the P-glycoprotein drug transporter MDR1 gene: a possible link between environmental and genetic factors in Parkinson's disease. *Pharmacogenetics*. 2003, 13(5): 259-263.
7. Vogel F. Modern problems of human genetics. *Ergeb Inn Med Kinderheilkd*. 1959; 12: 52-125.
8. Gelehrter TD, Collins FS, Ginsburg DG. *Principles of Medical Genetics*. 2nd Edición. Baltimore: Williams & Wilkins; 1998: 341-350.
9. Oak Ridge National Laboratory. Human Project Information. [www.ornl.gov/sci/techresources/Human\\_Genome/home.shtml](http://www.ornl.gov/sci/techresources/Human_Genome/home.shtml).
10. International HapMap. [www.hapmap.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.hapmap.ncbi.nlm.nih.gov).
11. Redon R, Ishikawa S, Fitch KR *et al*. Global variation in copy number in the genome. *Nature*. 2006; 444: 444-454.
12. Frueh FW, Amur S, Mummaneni P *et al*. Pharmacogenomic biomarker information in drug labels approved by the United States Food and Drug Administration: prevalence of related drug use. *Pharmacotherapy*. 2008; 28:992-998.
13. Guengerich F. Cytochromes P450, Drugs, and Diseases. *Molecular Interventions*, 2003; 3: 194-204
14. Randic S, Di Carlo FJ. Human cytochrome P450 enzymes: a status report summarizing their reactions, substrates, inducer, and inhibitors. *Drug Metab Rev*. 1997; 29(1-2): 413-580.
15. Bertz R. J., & Granneman G. R. Use of *in vitro* and *in vivo* data to estimate the likelihood of metabolic pharmacokinetic interactions. *Clin Pharmacokinet*. 1997; 32: 210-258.
16. Floyd M. D., Gervasini G., Masica A. L., Mayo G., George A. L., Jr. Bhat K. *et al*. Genotype-phenotype associations for common CYP3A4 and CYP3A5 variants in the basal and induced metabolism of midazolam in European- and African-American men and women. *Pharmacogenetics*. 2003; 13: 595-606.
17. Ozdemir V., Kalowa W., Tang B. K., Paterson A. D., Walker S. E., Endrenyi L. *et al*. Evaluation of the genetic component of variability in CYP3A4 activity: a repeated drug administration method. *Pharmacogenetics*. 2000; 10: 373-388.
18. Hustert E., Haberl M., Burk O., Wolbold R., He Y. Q., Klein K., *et al*. The genetic determinants of the CYP3A5 polymorphism. *Pharmacogenetics*. 2001; 11:773-779.
19. Lee S. J., Usmani K. A., Chanas B., Ghanayem B., Xi T., Hodgson E., *et al*. Genetic findings and functional studies of human CYP3A5 single nucleotide polymorphisms in different ethnic groups. *Pharmacogenetics*. 2003; 13: 461-472.
20. Macphee I. A., Fredericks S., Mohamed M., Moreton M., Carter N. D., Johnston A., *et al*. Tacrolimus pharmacogenetics: the CYP3A5\*1 allele predicts low dose-normalized tacrolimus blood concentrations in whites and South Asians. *Transplantation*. 2005; 79: 499-502.
21. Tada H., Tsuchiya N., Satoh S., Kagaya H., Li Z., Sato K., *et al*. Impact of CYP3A5 and MDR1 (ABCB1) C3435T polymorphisms on the pharmacokinetics of tacrolimus in renal transplant recipients. *Transplant Proc*. 2005; 37: 1730-1732.
22. Min D. I., & Ellingrod V. L. Association of the CYP3A4\*1B 5'-flanking region polymorphism with cyclosporine pharmacokinetics in healthy subjects. *Ther Drug Monit*. 2003; 25: 305-309.
23. Kimura S, Umeno M, Skoda RC, Meyer UA, Gonzalez FJ. The human debrisoquine 4-hydroxylase (CYP2D) locus: sequence and identification of the polymorphic CYP2D6 gene, a related gene, and a pseudogene. *Am J Hum Genet*. 1989; 45: 889-904.
24. Wennerholm A., Johansson I., Hidestrand M., Bertilsson L., Gustafsson L. L., & Ingelman-Sundberg M. Characterization of the CYP2D6\*29 allele commonly present in a black Tanzanian population causing reduced catalytic activity. *Pharmacogenetics*. 2001; 11: 417-427.

25. Bertilsson L, Dahl M-L, Dalén P, Al-Shurbaji A. Molecular genetics of CYP2D6: clinical relevance with focus on psychotropic drugs. *Br J Clin Pharmacol*. 2002; 53: 111-122.
26. Lessard E, Yessine MA, Hamelin BA, O'Hara G, LeBlanc J, Turgeon J. Influence of CYP2D6 activity on the disposition and cardiovascular toxicity of the antidepressant agent venlafaxine in humans. *Pharmacogenetics*. 1999; 9: 435-443.
27. Kaneda Y, Kawamura I, Fuji A, Ohmori T. Serotonin Syndrome –“potential” role of the CYP2D6 genetic polymorphism in Asians. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2002; 5 (1): 105-106.
28. Farin FM, Omiecinski CJ. Region-specific expression of cytochrome P-450 and microsomal epoxide hydrolase in human brain tissue. *J Toxicol Environ Health*. 1993; 40 (2-3): 317-335.
29. Eckhardt K, Ammon S, Schanzle G, Mikus G, Eichenbaum M. Same incidence of adverse drug events after codeine administration irrespective of the genetically determined differences in morphine formation. *Pain*. 1998; 76 (1-2): 27-33.
30. Gasche Y, Daali Y, Fathi M, Chiappe A, Cottini S, Dayer P, Desmeules J. Codeine intoxication associated with ultrarapid CYP2D6 metabolism. *N Engl J Med*. 2004; 30; 351 (27): 2827-31.
31. Jin Y, Desta Z, Stearns V *et al*. CYP2D6 genotype, antidepressant use, and tamoxifen metabolism during adjuvant breast cancer treatment. *J Natl Cancer Inst*. 2005; 97: 30-39.
32. Goetz MP, Knox SK, Suman VJ *et al*. The impact of cytochrome P450 2D6 metabolism in women receiving adjuvant tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat*. 2007; 101:113-121.
33. Guengerich F. Cytochromes P450, Drugs, and Diseases. *Molecular Interventions*, 2003; 3: 194-204.
34. Sachse C., Brockmoller J., Bauer S., & Roots I. Functional significance of a C>A polymorphism in intron 1 of the cytochrome P450 CYP1A2 gene tested with caffeine. *Br J Clin Pharmacol*. 1999; 47: 445-449.
35. Schwarz U. I. Clinical relevance of genetic polymorphisms in the human CYP2C9 gene. *Eur J Clin Invest*. 2003; 33(Suppl 2): 23-30.
36. Kirchheiner J., Nickchen K., Bauer M., Wong M. L., Licinio J., Roots I., *et al*. Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response. *Mol Psychiatry*. 2004; 9: 442-473.
37. Kirchheiner J., Roots I., Goldammer M., Rosenkranz B., & Brockmoller J. Effect of genetic polymorphisms in cytochrome P450 (CYP) 2C9 and CYP2C8 on the pharmacokinetics of oral antidiabetic drugs: clinical relevance. *Clin Pharmacokinet*. 2005; 44: 1209-1225.
38. Daly AK, King BP. Pharmacogenetics of oral anticoagulants. *Pharmacogenetics*. 2003; 13: 247-52.
39. Higashi M. K., Veenstra D. L., Kondo L. M., Wittkowsky A. K., Srinouanprachanh S. L., Farin F. M., *et al*. Association between CYP2C9 genetic variants and anticoagulation-related outcomes during warfarin therapy. *JAMA*. 2002; 287: 1690-1698.
40. Rieder MJ, Reiner AP, Gage BF *et al*. Effect of VKORC1 haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose. *N Engl J Med*. 2005; 352: 2285-2293.
41. Wadelius M., Chen L. Y., Eriksson N., Bumpstead S., Ghori J., Wadelius C., *et al*. Association of warfarin dose with genes involved in its action and metabolism. *Hum Genet*. 2007; 121: 23-34.
42. Bodin *et al*. Cytochrome P450 2C9 (CYP2C9) and vitamin K epoxide reductase (VKORC1) genotypes as determinants of acenocoumarol sensitivity. *Blood*. 2005 Jul 1; 106(1): 135-40.
43. Lundblad M. S., Stark K., Eliasson E., Olliv E., & Rane A. Biosynthesis of epoxyeicosatrienoic acids varies between polymorphic CYP2C enzymes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005; 327: 1052-1057.
44. Soyama A., Saito Y., Hanioka N., Murayama N., Nakajima O., Katori N. *et al*. Non-synonymous single nucleotide alterations found in the CYP2C8 gene result in reduced in vitro paclitaxel metabolism. *Biol Pharm Bull*. 2001; 24: 1427-1430.
45. Ishikawa C., Ozaki H., Nakajima T., Ishii T., Kanai, S., Anjo S., *et al*. A frameshift variant of CYP2C8 was identified in a patient who suffered from rhabdomyolysis after administration of cerivastatin. *J Hum Genet*. 2004; 49: 582-585.
46. Dal, D., Zeldin D.C., Blasdel J.A., Chanas B., Coulter S.J., Ghanayem B.I., Goldstein J.A. Polymorphisms in human CYP2C8 decrease metabolism of the anticancer drug paclitaxel and arachidonic acid. *Pharmacogenetics*. 2001; 11 (7): 597-607.
47. Niemi M., Backman J. T., Kajosaari L. I., Leathart J. B., Neuvonen M., Daly A. K. *et al*. Polymorphic organic anion transporting polypeptide 1B1 is a major determinant of repaglinide pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther*. 2005; 77: 468-478.

48. Desta Z., Zhao X., Shin J. G., & Flockhart D. A. Clinical significance of the cytochrome P450 2C19 genetic polymorphism. *Clin Pharmacokinet.* 2002; 41: 913-958.
49. Kawamura M., Ohara S., Koike T., Iijima K., Suzuki H., Kayaba S. *et al.* Cytochrome P450 2C19 polymorphism influences the preventive effect of lansoprazole on the recurrence of erosive reflux esophagitis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007; 22: 222-226.
50. Furuta T, Shirai N, Takashima M, *et al.* Effect of genotypic differences in CYP2C19 on cure rates for *Helicobacter pylori* infection by triple therapy with a proton pump inhibitor, amoxicillin, and clarithromycin. *Clin Pharmacol Ther.* 2001; 69: 158-68.
51. Pemble S., Schroeder K.R., Spencer S.R., Meyer D.J., Hallier E., Bolt H.M., Ketterer B., Taylor J.B. Human glutathione S-Transferase theta (GSTT1): cDNA cloning and the characterization of a genetic polymorphism. *Biochem J.* 1994; 300(Pt 1): 271-276.
52. Andonova IE, Sarueva RB, Horvath AD, Simeonov VA, Dimitrov PS, Petropoulos EA, Ganey VS. Balkan endemic nephropathy and genetic variants of glutathione S-transferases. *J Nephrol.* 2004; 17 (3): 390-8.
53. Mackenzie PI, Owens IS, Burchell B, Bock KW, Bairoch A, Belanger A *et al.* The UDP glycosyltransferase gene superfamily: recommended nomenclature update based on evolutionary divergence. *Pharmacogenetics.* 1997; 7: 255-269.
54. Bosma P.J., Chowdhury J.R. Bakker C., Gantia S., de Boer A., Oostra B.A., Lindhout D., Tytgat G.N., Jansen P.L., Oude Elferink R.P., *et al.*
55. Germann UA. P-glycoprotein: a mediator of multidrug resistance in tumor cells. *Eur J Cancer.* 1996; 32A: 927-44.
56. Mickley LA., Lee J.S., Weng Z., *et al.* Genetic polymorphism in MDR-1: a tool for examining allelic expression in normal cells, unselected and drug-selected cell lines, and human tumors. *Blood* 1998; 91: 1749-56.
57. Hoffmeyer S, Burk O., von Richter O. *et al.* Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variants and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 3473-8.
58. Furuno T., Landi M.T., Ceroni M., *et al.* Expression polymorphism of the blood-brain barrier component P-glycoprotein (MDR1) in relation to Parkinson's disease. *Pharmacogenetics* 2002; 12: 529-34.
59. Siegsmond M, Brinkmann U, Schäffeler E, Weirich G, Schwab M, Eichelbaum M, Fritz P, Burk O, Decker J, Alken P, Rothenpieler U, Kerb R, Hoffmeyer S, Brauch H. Association of the P-glycoprotein transporter MDR1(C3435T) polymorphism with the susceptibility to renal epithelial tumors. *J Am Soc Nephrol.* 2002; 13 (7): 1847-1854.
60. Fellay J, Marzolini C, Meaden ER, Back DJ, Buclin T, Chave JP, Decosterd LA, Furrer H, Opravil M, Pantaleo G, Retelska D, Ruiz L, Schinkel AH, Vernazza P, Eap CB, Telenti A. Response to antiretroviral treatment in HIV-1-infected individuals with allelic variants of the multidrug resistance transporter 1: a pharmacogenetics study. *Lancet.* 2002; 359 (9300): 30-36.
61. John A, Kopke K, Gerloff T, *et al.* Modulation of steady-state kinetics of digoxin by haplotypes of the P-glycoprotein MDR1 gene. *Clin Pharmacol Ther.* 2002; 72: 584-94.
62. Kurata Y, Ieiri I, Kimura M, *et al.* Role of human MDR1 gene polymorphism in bioavailability and interaction of digoxin, a substrate of P-glycoprotein. *Clin Pharmacol Ther.* 2002; 72: 209-29.

---

**CAPÍTULO 4**  
**INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS DE LA TERAPIA ONCOLÓGICA**  
**Azucena Aldaz Pastor y Begoña Porta Oltra**

---

## 1. INTERACCIONES CLÍNICAMENTE SIGNIFICATIVAS

Los pacientes con cáncer tienen un gran riesgo de sufrir fenómenos de interacción fármaco-fármaco. Los factores que los predisponen a ello son:

- El importante número de fármacos implicados en el tratamiento de esta patología como los propios citostáticos, hormonas, antieméticos, analgésicos, antibióticos, antifúngicos, etc.
- El empleo frecuente de medicinas alternativas sin control ni conocimiento del médico responsable.
- Las condiciones de co-morbilidad asociadas habitualmente a estos pacientes, de edad superior a 65 años en un número importante de casos, que aumentan con la edad y conllevan el uso de distintos medicamentos.
- El 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.

Las características propias de los agentes citostáticos tales como el estrecho índice terapéutico y la fuerte pendiente de la curva dosis-respuesta hacen que pequeños cambios farmacocinéticos puedan tener consecuencias clínicas significativas.

Muchas de las interacciones medicamentosas en oncología no se reconocen como tales ya que se encuentran enmascaradas por algunos síntomas de la propia patología. En ocasiones, se confunden con la toxicidad inherente al empleo de los quimioterápicos, por lo que no se caracterizan adecuadamente.

## 2. MECANISMOS IMPLICADOS EN LAS INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS EN ONCOLOGÍA

### 2.1. Interacciones farmacéuticas

Las interacciones farmacéuticas se producen cuando dos o más compuestos presentan incompatibilidad física y/o química.

Un ejemplo lo constituye 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. Otros ejemplos los constituyen la precipitación de **taxanos**, **epipodofilotoxinas** y **5-fluorouracilo** en algunos fluidos para infusión o la rápida degradación de **mitomicina** en una solución de glucosa al 5%.

En ocasiones este tipo de interacciones no se detectan en el desarrollo clínico inicial ya que en los estudios experimentales tipo ensayos clínicos en fase II y III los medicamentos se utilizan en condiciones muy controladas que distan del ambiente real en el que se emplearán tras su comercialización. Esto ocurrió con la **interleukina-2**. En los ensayos clínicos iniciales este fármaco se administraba como una inyección rápida y en estas condiciones no se observó inestabilidad química ni pérdida de fármaco. Sin embargo en el escenario clínico posterior en el que el fármaco se administraba lentamente en infusiones prolongadas, se observó que los pacientes no manifestaban ningún efecto adverso ni tampoco respuesta terapéutica. Tras realizar los estudios pertinentes se comprobó que era necesario diluir el fármaco en dextrosa al 5% con 0,1% de albúmina para evitar la adsorción de la interleukina al sistema de infusión ya que éste era el motivo de la pérdida de actividad.

En otros casos el vehículo empleado modifica las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas del citostático. Así, la **doxorubicina** encapsulada en liposomas presenta menor cardiotoxicidad y además el AUC (área bajo la curva de la concentración frente al tiempo) total plasmática es unas 300 veces superior a la obtenida con la preparación convencional.

Por el contrario, la incorporación del **cisplatino** a los **liposomas** parece que impide que el fármaco alcance eficazmente el lugar de acción imposibilitando que se establezcan los aductos ADN-platino. El aclaramiento del cisplatino pegilado liposomal (medido como platino total en plasma) es unas 100 veces inferior al del cisplatino tradicional y se ha observado que el número de aductos ADN-platino en las células tumorales es entre 10 y 100 veces menor que cuando el cisplatino se administra en forma no liposomal. Estos datos hicieron que no progresara el desarrollo clínico de esta preparación<sup>1</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 que es el **cremophor-EL** o aceite de castor polioxietilado. Este excipiente no solo es responsable de algunos de los efectos adversos relacionados con la administración de la preparación (reacciones de hipersensibilidad) sino que además la cantidad de excipiente presente condiciona el porcentaje de paclitaxel libre. El cremophor-EL además es un inhibidor de la glicoproteína-P (gp-P). En este sentido hay que considerar que no siempre los vehículos empleados en las preparaciones farmacéuticas de citostáticos son inertes y que, por tanto, según la cantidad en la que estén presentes, pueden alterar la farmacocinética y/o farmacodinamia del agente antineoplásico.

## 2.2. Interacciones farmacodinámicas

En la práctica clínica rutinaria es frecuente el empleo de protocolos de quimioterapia diseñados en parte por la ventaja terapéutica derivada de una interacción farmacodinámica entre dos o más agentes antineoplásicos. Como ejemplos se pueden citar la reducción en la gravedad de la

trombocitopenia al utilizar conjuntamente **paclitaxel** y **carboplatino** o la citotoxicidad sinérgica entre **cisplatino** y **gemcitabina**.

Mediante la asociación de **leucovorin** al **5-fluoracilo** se ha conseguido incrementar las respuestas favorables en pacientes con cáncer de colon. Las elevadas concentraciones de folatos reducidos que se consiguen mediante la administración de leucovorin aumentan la estabilidad del complejo creado entre la enzima timidilato sintasa y el anabolito 5-fluoro-2'-deoxiuridina monofosfato (5FdUMP) con lo que se reduce la acción de la enzima.

Por otro lado, el mayor entendimiento de los mecanismos patogénicos y oncogénicos implicados en algunos tipos de cáncer ha permitido el desarrollo de nuevas estrategias efectivas para el tratamiento de esta enfermedad. El uso de fármacos para corregir defectos genéticos específicos responsables del comportamiento biológico de las células cancerígenas ha sido ya aplicado con éxito en la práctica clínica. Estos fármacos incluyen agentes que interfieren con la proliferación y señalización celular, angiogénesis y neovascularización e integridad del ADN. La filosofía fundamental de estas nuevas terapias es neutralizar las proteínas que son sobre-expresadas en los tumores interfiriendo de este modo con los procesos de señalización, y promoviendo y potenciando la regresión del cáncer. Aunque en ocasiones estos fármacos se emplean en monoterapia, la utilización de esquemas junto con los agentes citotóxicos convencionales es una estrategia ya establecida para aumentar la efectividad y seguridad de los tratamientos en el paciente con cáncer. No obstante, muchos de estos fármacos están todavía en fases tempranas de investigación clínica tanto en monoterapia como en terapia combinada, por lo que no se dispone de amplia información sobre posibles interacciones. En las fichas técnicas de algunos de estos fármacos ya comercializados, se sugiere la precaución de su empleo junto a otros fármacos sustratos, inhibidores o inductores de las isoformas enzimáticas involucradas con aquellos. Pero, son comentarios generales que no especifican la realidad de la interacción ni su magnitud, sino únicamente su potencialidad. Asimismo, se requiere un diseño apropiado de los ensayos clínicos para establecer no solo las dosis e intervalos óptimos, sino también la secuencia adecuada de administración de estos fármacos cuando se asocian a terapias convencionales<sup>2</sup>. Para aportar un conocimiento clínico relevante, la investigación clínica de estas nuevas combinaciones debe basarse en hipótesis robustas que justifiquen la combinación de estos fármacos, en modelos preclínicos apropiados con información farmacocinética suficiente sobre el riesgo potencial de interacciones farmacológicas, y en estudios farmacodinámicos detallados que permitan establecer el intervalo de dosis biológicamente activo para cada fármaco<sup>3</sup>.

Uno de los ejemplos más convincentes del beneficio terapéutico de estas combinaciones es la asociación de **cetuximab** (anticuerpo monoclonal inhibidor del factor de crecimiento epidérmico ó EGFR) con **irinotecan**, en pacientes con cáncer colorrectal avanzado refractario al tratamiento con irinotecan. También se han obtenido buenos resultados con **cetuximab** y **cisplatino** en pacientes con cáncer de cabeza y cuello refractario al cisplatino<sup>4</sup>. Otro ejemplo de esta terapia combinada es

la adición de **bevacizumab** (anticuerpo monoclonal inhibidor del factor de crecimiento endotelial vascular VEGF, antiangiogénico) a **paclitaxel** y **carboplatino** que ha demostrado un aumento de la supervivencia en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico. En los últimos años se han ido incorporando a la terapéutica del cáncer, de forma progresiva, numerosos inhibidores de tirosin kinasa que han cambiado la perspectiva de respuesta de tumores de pulmón, renales, melanomas, etc. El empleo restringido y en estadios de enfermedad avanzados limita la información disponible sobre interacciones y sus mecanismos, aunque se sabe de forma general que debe vigilarse estrechamente el empleo de fármacos que impliquen a la isoforma metabólica CYP3A4.

### 2.3. Interacciones farmacocinéticas

Éstas se producen cuando un medicamento modifica la absorción, distribución, metabolismo y/o excreción de otro.

- **Absorción.** Por diversas razones la administración de quimioterapia oral es preferible a otros métodos de administración. Un amplio número de los nuevos fármacos para el tratamiento del cáncer, especialmente los inhibidores de tirosin kinasa, se han desarrollado para uso por vía oral. Sin embargo, la biodisponibilidad de muchos fármacos tradicionales es limitada y variable, por lo que el uso de este método de administración, es en estos casos, todavía limitado. Existen diferentes estrategias dirigidas a mejorar la biodisponibilidad de los agentes antineoplásicos orales<sup>63</sup>. En general, con estas modificaciones se busca mejorar la exposición al citostático incrementando su acción, pero hay que tener mucha precaución para no producir toxicidad; así, la biodisponibilidad oral de **mercaptopurina** aumenta significativamente cuando el fármaco es combinado con **alopurinol**. El alopurinol inhibe a la enzima xantina oxidasa en el tracto gastrointestinal e hígado. Esta enzima convierte la mercaptopurina en su metabolito inactivo ácido tiourico. Además, como consecuencia de la inhibición de esta ruta catabólica oxidativa existe más fármaco disponible que probablemente de lugar a compuestos citotóxicos, en particular **tioguanina**. Esta interacción puede producir graves efectos adversos (supresión de la médula ósea y daño hepático) por lo que en caso de asociación se recomienda reducir a un 25-33% la dosis de mercaptopurina.

Por otro lado, la existencia en el epitelio intestinal de transportadores de fármacos (gp-P, BCRP o ABCG2 y MRP) e isoenzimas del CYP (por ejemplo, CYP3A4 y CYP3A5) es uno de los principales obstáculos para la absorción eficiente de citostáticos. La modulación mediante inhibidores de la gp-P, BCRP y CYP3A4 en el tracto gastrointestinal aumenta la biodisponibilidad y se presenta como una estrategia prometedora en el desarrollo de la quimioterapia oral.

Cuando se emplean citostáticos por vía oral debe vigilarse especialmente, la asociación con aquellos medicamentos que aumentan o disminuyen la **motilidad gástrica** ya que pueden influir sobre la biodisponibilidad. Así mismo debe manejarse cuidadosamente la toma de **laxantes**.

En cuanto a los nuevos fármacos se sabe que algunos presentan una biodisponibilidad condicionada por alimentos<sup>5</sup> y/u otros medicamentos como protectores gástricos, especialmente el sucralfato, que pueden alterar el efecto esperado con una determinada dosis. Ello hace que se deba prestar especial atención a la información suministrada a los pacientes sobre la forma adecuada de seguir la terapia oral.

- **Distribución.** La encapsulación de un fármaco en un vehículo, como liposomas o nanopartículas, puede modificar significativamente su volumen de distribución, así como otros parámetros farmacocinéticos. Éste es el caso de la **doxorubicina** en el que la encapsulación **liposomal** produce como consecuencia un cambio en su perfil de toxicidad. Otro ejemplo es el de **paclitaxel** unido a albúmina en una formulación de **nanopartículas**. Al contrario que doxorubicina donde el volumen de distribución se reduce de forma significativa al formularse en liposomas pegilados, la unión de paclitaxel a albúmina en una formulación de nanopartículas conduce a un marcado incremento en el volumen de distribución del fármaco.

Además, cuando se administran conjuntamente dos fármacos que se unen de manera extensa a una misma proteína plasmática o tisular, puede verse incrementado el volumen aparente de distribución de alguno de ellos o de ambos. Este desplazamiento de los sitios de unión sanguínea o tisular produce un aumento del fármaco disponible en el lugar de acción, pero también un aumento en su eliminación metabólica y renal. El efecto resultante y su significación clínica, es por otro lado impredecible en magnitud y no ha sido aún bien definido. No obstante, se sabe que estas reacciones influyen fundamentalmente en los fármacos de bajo coeficiente de extracción.

- **Metabolismo.** Muchos fármacos citotóxicos presentan vías de eliminación a través de reacciones de metabolización enzimática. En quimioterapia oncológica existe una potencialidad elevada de interacciones clínicamente significativas a este nivel, entre fármacos citotóxicos y no citotóxicos que comparten la misma ruta de metabolismo hepático (sustratos inhibidores competitivos y no competitivos e inductores enzimáticos), como veremos más adelante.
- **Excreción.** Algunos citostáticos, como los **compuestos del platino** y el **metotrexato**, son eliminados principalmente por filtración glomerular y secreción tubular activa. Las interacciones a este nivel, por lo general, dan lugar inicialmente a una alteración de la función renal como consecuencia de la nefrotoxicidad propia de estos fármacos o de la nefrotoxicidad aditiva producida por otros agentes administrados concomitantemente. Así, los **antiinflamatorios no esteroideos** (AINE) pueden causar efectos tóxicos letales cuando se administran con **metotrexato** o **cisplatino**. Por otro lado, los medicamentos que alteran el **pH urinario** pueden alterar la reabsorción tubular o secreción activa de otros (por ejemplo, **metotrexato**), o bien, aquellos fármacos (**ciclosporina**, **verapamilo**, etc) que afectan a las proteínas transportadoras de membrana en los túbulos renales como la gp-P pueden modificar la

excreción de distintos compuestos. En este sentido conviene resaltar al **metotrexato**, ya que es sustrato de gran número de transportadores (gp-P, BCRP, varios OAT y OATP, y MRP) lo que le hace especialmente susceptible a interacciones farmacológicas a este nivel.

#### Idea clave

- *En general los pacientes con deterioro pre-existente de la función hepática o renal bien a causa de la enfermedad o de la edad experimentan más fácilmente interacciones farmacológicas clínicamente significativas.*

En los siguientes apartados se detallan los mecanismos de interacciones farmacocinéticas que implican al citocromo P450, gp-P y los receptores nucleares, como rutas mayoritariamente implicadas, en el metabolismo y transporte de fármacos.

### 2.3.1. Citocromo P 450

En oncología, la mayoría de los fármacos y/o de sus metabolitos pueden inhibir o inducir una o más de las isoformas del citocromo P450, alterando por ello el aclaramiento de los fármacos administrados concomitantemente<sup>6</sup>.

Particularmente, cuando las enzimas metabolizadoras están implicadas en la bioactivación de pro-fármacos (ej. ciclofosfamida e ifosfamida), la inducción enzimática puede originar una mayor toxicidad. Un ejemplo ilustrativo de la cuantificación in vivo de la capacidad inductora de diversos fármacos tras su administración vía oral se puede consultar en el trabajo de Ohno y *col*<sup>7</sup>.

La absorción oral de citostáticos que no son pro-fármacos puede verse también modificada por metabolismo a nivel intestinal. Hay evidencia que indica que la actividad de las enzimas del citocromo P450 en la pared intestinal es un factor que altera significativamente la biodisponibilidad oral de citostáticos que son sustratos de isoformas del citocromo P450 como **anastrazol**, **exemestano**, **imatinib**, **letrozol**, **tamoxifeno** y **tretinoína**, entre otros<sup>8</sup>.

### 2.3.2. Glicoproteína-P

La gp-P localizada en la membrana de los enterocitos limita la absorción de un importante número de fármacos y su inhibición ha mostrado un aumento de la biodisponibilidad de fármacos antineoplásicos orales. Por otro lado, la gp-P localizada en las células tubulares renales, en

el sistema biliar o en la barrera hemato-encefálica influye sobre la distribución y excreción de los fármacos.

Ahora bien el papel de esta proteína no debe valorarse sólo a nivel farmacocinético, sino que también implica modificaciones en la respuesta. Así, esta glicoproteína juega un importante papel en el tratamiento del cáncer ya que se encuentra sobre-expresada en determinadas células tumorales por lo que se ha reconocido como una de las principales causas de resistencia a la quimioterapia al limitar la entrada de los citostáticos al interior de las células tumorales.

La gp-P puede ver inhibida su función por diversos fármacos y/o sustancias naturales que pueden formar parte de la terapia de los pacientes oncológicos, y que conviene revisar estrechamente por la importante repercusión en el resultado del tratamiento, tanto en términos de toxicidad como de eficacia. Trabajos como el de Zhou *et al*<sup>9</sup> en el que se describen alfabéticamente a los fármacos describiendo su situación (sustrato, inhibidor o inductor) del CYP3A4 y de la gp-P, ayudan a identificar los fármacos con potencialidad de interaccionar a este nivel. Como ejemplo puede citarse al **itraconazol**, **algunos antibióticos macrólidos** con excepción de azitromicina o **amiodarona**. Entre los citostáticos que son sustratos de la gp-P cabe citar al **etopósido**, **everolimus**, **idarubicina**, **imatinib**, **lapatinib**, **lenalidomida**, **metotrexato**, **nilotinib**, **pazopanib** y **topotecan**, entre otros<sup>61</sup>.

### 2.3.3. Receptores nucleares

Los receptores nucleares PXR (pregnane X receptor), CAR (constitutive androstane receptor) y el factor nuclear hepático 4 $\alpha$  o HNF4 $\alpha$ , regulan la inducción de la mayoría de los enzimas involucrados en el metabolismo de los fármacos y de las proteínas transportadoras<sup>9</sup>. En respuesta a la activación de estos receptores por agonistas como la rifampicina, se ha observado un aumento de la transcripción de diversos genes implicados en el metabolismo de fármacos. Por ello, los fármacos agonistas activadores se han asociado con interacciones medicamentosas de importancia clínica en oncología así como en otras disciplinas.

Los ejemplos que describen mejor el significado clínico de PXR y CAR en las interacciones fármaco-fármaco en oncología son aquellos en los se encuentran implicados los agonistas o activadores prototípicos. En la tabla 1 se muestran los ligandos de algunos de los receptores nucleares. 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.

Tabla 1. Ligandos y receptores nucleares		
Receptor Nuclear	Agonistas	Agonistas inversos
PXR	Amprenavir, bosentan, carbamacepina, cortisona, exemestano, ciclofosfamida, dexametasona, hidrocortisona, hiperforina, omeprazol, paclitaxel, fenobarbital, fenitoína, rifampicina, tamoxifeno, etc	ET-743
CAR	Indirectos: fenobarbital, fenitoína, bilirrubina	Androstano

Los activadores prototípicos de PXR como la **rifampicina** o los activadores prototípicos de CAR como **fenobarbital** o **fenitoína** se encuentran implicados en interacciones de importantes repercusiones clínicas. En estudios realizados con cultivos de hepatocitos humanos se ha comprobado que la rifampicina conduce a la sobreexpresión no solo de CYP3A4 y gp-P sino también de CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A1 y el transportador 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.

Como puede apreciarse en la tabla 2 un número importante de citostáticos se metabolizan mediante las isoformas CYP3A4 y CYP2C9 ambas inducibles por rifampicina. En algunos casos se ha observado que la rifampicina puede llegar a duplicar el valor del aclaramiento del citostático (ej. **ifosfamida**).

Tabla 2. Citostáticos sustratos e inhibidores de enzimas metabolizadoras o transportadores		
Enzima	Sustrato	Inhibidor
CYP1A1	Dacarbacina, docetaxel, erlotinib, tamoxifeno, toremifeno	Erlotinib
CYP1A2	Anagrelida, bendamustina, dacarbacina, erlotinib, etopósido, flutamida, imatinib, pazopanib, tamoxifeno, toremifeno	Abiraterona, anastrozol, vemurafenib
CYP2A6	Ciclofosfamida, ifosfamida, letrozol, tegafur	Letrozol
CYP2B6	Altretamina, ciclofosfamida, ifosfamida, tamoxifeno, tiotepa	Tiotepa
CYP2C8	Cabazitaxel, ciclofosfamida, docetaxel, ifosfamida, nilotinib, paclitaxel, tegafur, tetrinoína	Abiraterona, anastrozol, imatinib, pazopanib
CYP2C9	Ciclofosfamida, ifosfamida, imatinib, tamoxifeno, targretina, tegafur, toremifeno, tretinoína	Abiraterona, anastrozol, imatinib, tenipósido, pazopanib, vemurafenib
CYP2C19	Ciclofosfamida, ifosfamida, imatinib, tamoxifeno, tenipósido, talidomida	Abiraterona, letrozol, pazopanib

Enzima	Sustrato	Inhibidor
CYP2D6	Imatinib, gefitinib, lomustina, tamoxifeno, vinorelbina	Abiraterona, doxorubicina, imatinib, nilotinib lomustina, vinblastina, abiraterona, pazopanib, vemurafenib, vincristina
CYP2E1	Cisplatino, etopósido, tamoxifeno, tetrinoína, vinorelbina	
CYP3A4/5	Abiraterona, busulfan, cabazitaxel, cisplatino, ciclofosfamida, citarabina, dexametasona, docetaxel, doxorubicina, erlotinib, etopósido, everolimus, exemestano, flutamida, fulvestrant, gefitinib, ifosfamida, imatinib, irinotecan, letrozol, medroxi-progesterona, mitoxantrona, nilotinib paclitaxel, pazopanib, tamoxifeno, targretina, tenipósido, tiotepa, topotecan, toremifeno, tetrinoína, vemurafenib, vinblastina, vincristina, vindesina, vinflunina, vinorelbina	Abiraterona, anastrozol, dasatinib, imatinib, nilotinib, lapatinib, pazopanib
BCRP	Imatinib, lapatinib, metotrexato, topotecan, pazopanib	Pazopanib, cabazitaxel, vemurafenib
UGT	Bicalutamida, dasatinib, doxorubicina, epirubicina, etopósido irinotecan, sorafenib, tetrinoína, topotecan, tamoxifeno,	Erlotinib, nilotinib, pazopanib, sorafenib
SULT	Tamoxifeno	
GST	Busulfan, clorambucilo, ciclofosfamida, doxorubicina, ifosfamida, melfalan, nitrosourea	
gp-P	Daunorubicina, docetaxel, doxorubicina, epirubicina, etopósido, everolimus, idarrubicina, imatinib, irinotecan, lapatinib, lenalidomida, metotrexato, mitoxantrona, nilotinib, paclitaxel, tenipósido, topotecan, vemurafenib, vinblastina, vincristina, vinflunina, vinorelbina	Abiraterona, gefitinib, cabazitaxel nilotinib, sorafenib, tariquidar, tenipósido, valsopodar, vemurafenib
MRP1	Clorambucilo, daunorubicina, doxorubicina, epirubicina, etopósido, melfalan, metotrexato, mitoxantrona, paclitaxel, vinblastina, vincristina	
MRP2	Cisplatino, irinotecan, doxorubicina, etopósido, metotrexato, SN-38, vinblastina, vincristina, vinorelbina	
MRP3	Carboplatino, cisplatino, doxorubicina, epirubicina, etopósido, metotrexato, tenipósido, vinblastina, vincristina	
MRP4	Análogos de nucleótidos cíclicos, metotrexato	
MRP5	Doxorubicina, metotrexato, análogos nucleótidos, topotecan	
MRP6	Doxorubicina, etopósido, tenipósido	
MRP8	5-FU y sus metabolitos	
PRCM	Imatinib, metotrexato, mitoxantrona SN-38, topotecan	

CYP: enzimas del citocromo P450; BCRP: breast cancer-resistant protein; UGT: UDP glucuronosil transferasa; SULT: sulfotransferasa; GST: glutatión-S-transferasa; gp-P: glicoproteína P; MRP: proteínas asociadas con la resistencia a múltiples fármacos; PRCM: proteína de resistencia al cáncer de mama.

Como ejemplos de **fármacos inductores** de la UDP glucuronosil transferasa están paclitaxel, ciclofosfamida, y dexametasona, entre otros.

Un ejemplo de un activador potente del receptor PXR es la hiperforina que es uno de los principios activos de la planta medicinal **hierba de San Juan o hipérico**. Esta hierba afecta de forma significativa a la farmacocinética del **imatinib**, observándose una reducción en el AUC y en la concentración plasmática máxima del fármaco del 32% y 29%, respectivamente<sup>10</sup>. Asimismo, la hiperforina aumenta el aclaramiento del **irinotecan** y de su metabolito activo el SN-38 en un 12% y 42% respectivamente<sup>11</sup>.

Se han realizado distintos trabajos<sup>92,12</sup> evaluando la influencia de ciertos polimorfismos de único nucleótido (SNP) de los receptores nucleares mencionados, en la disposición de algunos citostáticos, como **docetaxel**. En este caso concreto algunos SNPs de CAR, PXR y HNF-4a no afectaron a la expresión del CYP3A4 y por tanto tampoco al aclaramiento del docetaxel.

### 3. INTERACCIONES QUE AFECTAN A LOS FÁRMACOS ANTINEOPLÁSICO

#### Idea clave

*Los fármacos antineoplásicos presentan una serie de características que los convierten en objetivos probables de las interacciones fármaco-fármaco:*

- *Poseen un perfil farmacológico complejo, un estrecho índice terapéutico, una curva dosis-respuesta de fuerte pendiente, y gran variabilidad farmacodinámica y farmacocinética tanto intra- como interindividual.*
- *Los tratamientos farmacológicos en oncología habitualmente están constituidos por asociaciones de fármacos y se aplican con frecuencia a pacientes de edad avanzada.*
- *Además no sólo se administran citostáticos sino que el tratamiento global incluye otros fármacos destinados a reducir los efectos adversos de la quimioterapia o a paliar los efectos de la enfermedad.*

Como se ha comentado al inicio de este tema, el empleo de estas combinaciones y el número de fármacos utilizados aumenta la posibilidad de que se produzcan interacciones farmacológicas.

#### 3.1. Antimetabolitos análogos de pirimidinas

Las diferencias en la actividad de la dehidropirimidindeshidrogenada (DPD) y la velocidad limitada del catabolismo del 5-fluorouracilo (5-FU) contribuyen a dificultar el manejo del fármaco. Un pequeño porcentaje de individuos (1-3%) muestran una baja actividad de la DPD por lo que

presentan un elevado riesgo de sufrir toxicidad grave tras la administración del citostático. Entre los pacientes que no presentan una limitación severa de la actividad metabólica de la enzima, existe una amplia variabilidad interindividual de la misma, que reduce la capacidad predictiva de respuesta de la dosificación estándar.

La administración conjunta de **5-FU** y el anticoagulante **warfarina** potencia la acción de este último resultando en una interacción clínicamente significativa. Asimismo, se han descrito varias muertes tras la combinación de **5-FU** y el antiviral **sorivudina**. Este es transformado por la flora intestinal en 2'-bromovinil-uracil el cual se une a la DPD incapacitándola para poder detoxificar el 5-FU y por tanto conduciendo a una mayor toxicidad<sup>13</sup>.

Se ha descrito que las tiazidas pueden aumentar la mielosupresión producida por el 5-FU pero en el estudio en el que se observó este efecto los pacientes también recibían ciclofosfamida y metotrexato, por lo que quizá sea incorrecto imputar este efecto sólo al 5-FU.

Las convulsiones son un problema frecuente en pacientes con cáncer. La incidencia de epilepsia en pacientes con gliomas de alto grado supera el 40% y en los de bajo grado la incidencia alcanza el 70%. El **5-FU** puede ocasionar elevadas concentraciones de fenitoína, probablemente por inhibición del CYP2C9. Esta interacción también se ha observado con **Tegafur** y **UFT**<sup>14</sup>. En la actualidad, con objeto de evitar en la mayor medida posible las interacciones entre citostáticos y antiepilépticos (AE), se está posicionando al levetiracetam como uno de los AE de mayor seguridad en el tratamiento y prevención de crisis epilépticas en pacientes con cáncer<sup>15</sup>.

Los **antiácidos que contienen magnesio y aluminio** pueden aumentar la biodisponibilidad oral de **capecitabina** con un ligero aumento de las concentraciones plasmáticas de la capecitabina y de uno de sus metabolitos (5'-DFCR), aunque no se han apreciado cambios con respecto a sus tres metabolitos principales (5'-DFUR, 5-FU y FBAL)<sup>16</sup>. Se recomienda separar 2 horas la administración del antiácido.

**CASO CLÍNICO****Interacción entre capecitabina y brivudina<sup>17</sup>**

- *Mujer de 66 años de edad diagnosticada de carcinoma invasivo ductal de mama, estadio clínico T4bN2M0, endocrino resistente y Her-2 negativo.*
- *Tras el diagnóstico recibió tratamiento con 4 ciclos de doxorubicina y ciclofosfamida cada 21 días, seguido de 4 ciclos de docetaxel cada 21 días. Posteriormente se realizó mastectomía y la paciente recibió radioterapia local.*
- *Tras una recaída a los 6 meses de finalizar el tratamiento se inició tratamiento de quimioterapia paliativo con capecitabina oral 1000 mg / m<sup>2</sup> cada 12 horas durante 14 días cada 3 semanas. Recibió un total de 6 ciclos alcanzando una respuesta parcial tras el 4º ciclo.*
- *Tras la aparición de un síndrome eritrodisestésico palmo-plantar, en el 7º ciclo se redujo la dosis a 600 mg / m<sup>2</sup> cada 12 horas durante 14 días cada 3 semanas. El 10º día tras el inicio de la nueva pauta y como consecuencia de la aparición de una lesión cutánea por infección de herpes zoster, comenzó tratamiento con brivudina 125 mg cada 24 horas durante 7 días.*
- *En el día 21 las lesiones herpéticas habían evolucionado favorablemente pero la paciente presentaba síntomas de síndrome mano-pie y mucositis oro-faríngea de grado 2, neutropenia febril y trombocitopenia.*
- *El día 27 ingresó en el hospital por empeoramiento de la mucositis, diarrea con melenas y dolor cólico abdominal, neutropenia y trombocitopenia que requirió transfusión de plaquetas.*
- *El día 30 la aspiración y biopsia de médula ósea mostró ausencia de celularidad hematopoyética. Se añadió tratamiento con filgrastim 30 MU diarios vía IV.*
- *Tras descartarse infiltración tumoral de la médula ósea, leucemia secundaria o síndrome mielodisplásico, se confirmó el diagnóstico de interacción entre capecitabina y brivudina.*
- *En los días siguientes se inició la recuperación hematológica. En la visita de seguimiento el día 57, la paciente todavía presentaba mucositis y síndrome mano-pie de grado 1. Una visita posterior el día 95 evidenció onicolisis de diversas uñas y pigmentación amarilla de los dientes.*

**Discusión**

- Los efectos adversos más frecuentes de capecitabina incluyen diarrea, dolor abdominal, náuseas, estomatitis y eritrodisestesia (síndrome mano-pie). Muchas de estas reacciones son reversibles y se pueden controlar con reducciones de dosis de capecitabina. Sin embargo, la aplasia medular no es una reacción adversa frecuente.

- En este caso clínico la probabilidad de complicaciones serias asociadas al tratamiento era inicialmente baja por cuanto el paciente estaba ya recibiendo una dosis reducida de capecitabina.
- Capecitabina es un pro-fármaco de administración oral que se transforma en el tejido tumoral en 5-FU por acción de la timidina fosforilasa. 5-FU es degradado a metabolitos inactivos, posteriormente, a través de la dihidropirimidina dehidrogenasa (DPD).
- Brivudina es degradada por la flora intestinal y transformada en bromovinil uracilo, el cual inhibe de forma irreversible la DPD. Como resultado se generan concentraciones elevadas de 5-FU que son causa de efectos tóxicos. En la bibliografía se han descrito casos de muerte del paciente como consecuencia de esta interacción. Efectos adversos graves han sido también descritos en pacientes con deficiencia en DPD.
- Tras la revisión de diversas notificaciones de Farmacovigilancia en junio de 2012 la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios contraindicó la administración de brivudina en pacientes sometidos a quimioterapia antineoplásica, especialmente si están tratados con 5 fluorouracilo incluyendo también sus preparaciones tópicas, sus profármacos (capecitabina, floxuridina, tegafur) y combinación de medicamentos que contengan estos principios activos u otras 5-fluoropirimidinas (flucitósina).
- Como tratamiento de elección de infecciones por herpes zoster en pacientes con capecitabina se recomienda aciclovir o famciclovir.
- En un paciente en tratamiento con brivudina se debe esperar al menos 4 semanas tras finalizar el tratamiento con este fármaco antes de iniciar la administración de capecitabina. Como precaución adicional, se recomienda la determinación de la actividad de la enzima DPD antes de iniciar el tratamiento con cualquier fluoropirimidina, especialmente en pacientes que han sido recientemente tratados con brivudina.

**3.2. Inhibidores de la topoisomerasa I**

Aunque la vía principal de metabolización de **irinotecan** es mediante la acción de carboxilesterasas que son enzimas constitutivas, y que conduce a la formación de su metabolito activo SN-38, existe otra vía de metabolización en la que interviene la isoforma CYP3A4. Por ello, inductores de esta isoforma (**fenobarbital**, **fenitoína**, **dexametasona**, etc) pueden reducir la cantidad de irinotecan disponible para su conversión en SN-38. Otro ejemplo de fármaco inductor, es **hiperforina** que puede reducir las concentraciones plasmáticas de SN-38 en un 42%.

Por el contrario, los inhibidores del CYP3A4, como **macrólidos**, a excepción de azitromicina, o antifúngicos **azólicos** pueden incrementar la toxicidad del **irinotecan** al inhibir esta vía de detoxificación y propiciar por tanto la vía de conversión a SN-38, pudiéndose alcanzar concentraciones tóxicas de este metabolito.

El metabolito activo SN-38 presenta una actividad unas 100 veces superior a la del fármaco padre y es responsable de gran parte de la toxicidad asociada al empleo de irinotecan. La vía de eliminación de este metabolito es a través de su glucuronización mediante la enzima UGT1A1. El empleo conjunto con **ácido valproico**, conocido inhibidor de esta enzima, puede reducir la detoxificación del SN-38 conduciendo a un importante aumento en la toxicidad del ciclo<sup>14</sup>. No obstante, paradójicamente, se ha publicado recientemente el caso de un paciente en tratamiento combinado con irinotecan y ácido valproico, en el que se observó una reducción en la exposición a SN-38 del 41% (un aumento del aclaramiento del SN-38 del 75%), junto con un aumento en las enzimas gamma-GT, AST y ALT de 11,3, 8,9 y 5,3 veces el límite superior, respectivamente (toxicidad grado 3) tras la administración del primer ciclo. Se ha propuesto que ello es consecuencia de una interacción farmacocinética, además de farmacodinámica, con un posible desplazamiento de irinotecan de su unión a proteínas plasmáticas y/o inducción enzimática de la enzima UGT1A1 por parte del ácido valproico. Otra probable explicación a esta situación es un posible efecto inductor de valproico a nivel de transportadores ABC (concretamente ABCB1 o gp-P) implicados en la excreción de irinotecan y sus metabolitos<sup>18</sup>. A nivel general, la información sobre las consecuencias clínicas de las interacciones entre antiepilépticos y antineoplásicos se basan con frecuencia en casos o series de casos, pero hay cada vez más estudios farmacocinéticos que demuestran una importante influencia de los **antiepilépticos inductores** sobre la eficacia de los antineoplásicos que hace recomendable, como se ha comentado anteriormente, evitarlos y sustituirlos por antiepilépticos no inductores, como gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, pregabalina, topiramato o zonisamida<sup>19</sup>.

Con la administración concomitante de **irinotecan** con **pazopanib**, inhibidor de UGT1A1, se ha observado un incremento en la exposición sistémica del SN-38 de aproximadamente el 20%. Este efecto podría ser mayor en sujetos con polimorfismo familiar en UGT1A1\*28 que en sujetos con el alelo normal. A este respecto hay que considerar también la distribución de esta variante alélica entre las distintas etnias.

La administración combinada de **irinotecan** y **paclitaxel** en su formulación convencional, conduce a un aumento en las concentraciones plasmáticas de irinotecan y de su metabolito activo SN-38 que en parte es debido a la presencia del excipiente de paclitaxel, el cremophor-EL.

Además los **inhibidores de la gp-P** (ciclosporina, verapamilo, etc) pueden afectar a la eliminación renal y/o biliar tanto de irinotecan como de SN-38 empeorando el perfil de toxicidad. De hecho la interacción entre ciclosporina e irinotecan presenta un nivel 2 de significación clínica<sup>20</sup>.

### 3.3. Antimetabolitos análogos del ácido fólico

La principal vía de eliminación del **metotrexato** (MTX) es la secreción tubular renal. De hecho, este citostático es sustrato de un número importante de transportadores que participan tanto en su secreción tubular renal como en la captación de la fracción de dosis que sufre metabolismo hepático por los hepatocitos.

El transporte tubular puede bloquearse por la acción, entre otros, de los **AINE**. Estos fármacos además pueden causar reducción en el flujo renal mediante la inhibición de la síntesis de prostaglandinas<sup>21,22</sup>. Esta significativa interacción entre MTX y AINE presenta mayor repercusión clínica, cuando el citostático se emplea en la modalidad de altas dosis. Además los pacientes con daño renal pre-existente presentan un mayor riesgo. Por ello, siempre que sea posible debe evitarse el empleo conjunto de estos fármacos y dada la alta frecuencia de uso de AINE en el medio ambulatorio debe asegurarse la transmisión de esta interacción a los pacientes.

Otra interacción demostrada que afecta a la eliminación de **MTX** es la descrita con el empleo combinado con **inhibidores de la bomba de protones** (IBP)<sup>23</sup>. Esta interacción al igual que la anterior presenta la particularidad de la elevada frecuencia de empleo de estos fármacos en la población general y en los pacientes con cáncer en particular.

Algunas de las interacciones, además de las descritas anteriormente, que aumentan la toxicidad de **MTX** son las observadas con el empleo de **cisplatino**, **ciclosporina**, **azatioprina**, **penicilinas**, **probenecid**, **procarbazona**, **sulfonamidas**, **tetraciclinas**, **teofilina** y **diuréticos tiazídicos**. La nefrotoxicidad provocada por cisplatino y procarbazona puede interferir en la eliminación del MTX. El uso conjunto de MTX y ciclosporina puede aumentar la toxicidad de ambos fármacos por la inhibición mutua de ambos aclaramientos.

**Azatioprina** potencia la hepatotoxicidad del citostático. Las penicilinas y probenecid aumentan las concentraciones del **MTX** mediante la inhibición de su secreción tubular. Las sulfonamidas interfieren con el **MTX** de varias maneras que incluyen su efecto aditivo antifolatos como interacción farmacodinámica y el desplazamiento de la unión proteica y/o la inhibición de la secreción tubular como interacción farmacocinética. Idéntica interacción farmacocinética se ha atribuido a las tetraciclinas.

La asociación de **MTX** con **teofilina** conduce a un aumento en las concentraciones de la xantina pero se desconoce el mecanismo exacto de la interacción. Los diuréticos tiazídicos puede aumentar la toxicidad medular por inhibición en el aclaramiento renal del citostático.

### 3.4. Taxanos

En el metabolismo del **paclitaxel** intervienen las enzimas CYP2C8 y CYP3A4. En clínica deben

valorarse todas las interacciones resultantes de la inhibición o inducción de ambas isoformas. En cuanto al **docetaxel** las interacciones farmacocinéticas se centran exclusivamente en la isoforma CYP3A4 ya que es la única que interviene en el metabolismo del citostático<sup>24,25</sup>. Así por ejemplo, se han descrito casos de toxicidad severa en pacientes con **paclitaxel** que recibían además tratamiento con **antirretrovirales**, por la inhibición que estos ejercen sobre el CYP3A<sup>26</sup>. Igualmente se han observado aumentos superiores a 50 veces en las concentraciones plasmáticas de ritonavir por el empleo combinado con **docetaxel**<sup>27</sup>. La administración conjunta de **docetaxel** y **ketoconazol** (inhibidor del CYP3A4) reduce el aclaramiento del citostático en un 49%, potenciándose de forma importante la toxicidad sanguínea de docetaxel. Una interacción en el mismo sentido, aunque no necesariamente de la misma magnitud, cabe esperar entre docetaxel y otros antifúngicos azólicos o triazólicos.

Se requiere así mismo precaución, con el empleo conjunto con otros inhibidores clásicos de la isoforma CYP3A4 como son los **antibióticos macrólidos**, a excepción de azitromicina que en principio parece carecer de acción sobre la isoforma mencionada.

Los inmunosupresores **tacrolimus**, **everolimus** y **sirolimus** son sustratos del CYP3A4 por lo que debe prestarse especial atención a sus concentraciones sanguíneas en pacientes que reciben **taxanos** aunque la brevedad de administración de éstos hace probablemente innecesario el ajuste de dosis. Sin embargo, el efecto que el uso continuado de estos inmunosupresores puede producir sobre la exposición de los taxanos, especialmente del **docetaxel**, no se ha estudiado en profundidad pero puede ser importante por lo que se recomienda precaución en el uso conjunto.

En los últimos años se han comercializado distintos anticoagulantes orales como **apixaban** que se metaboliza mayoritariamente por la isoforma CYP3A4, y que por tanto posee potencialidad de interacción con aquellos citostáticos sustratos de dicha isoforma, entre los que se encuentran los taxanos, siempre con posibilidad de mayor consecuencia clínica del **docetaxel**.

Por otro lado, ambos taxanos son sustratos de la gp-P por lo que inhibidores de la misma como **amiodarona**, **ciclosporina**, **itraconazol** o **verapamilo** aumentarían las concentraciones de estos fármacos. El **valsopodar** (análogo de ciclosporina A), inhibidor también de la gp-P intestinal incrementa de forma notable las concentraciones de **paclitaxel** requiriendo reducciones en dosis superiores al 50%<sup>28</sup>. Los nuevos anticoagulantes orales **apixaban**, **dabigatran** y **ribaroxaban** son sustratos de la gp-P por lo que hay que considerar la potencial interacción de estos fármacos con los **taxanos**. Asimismo, hay que considerar la posible interacción con los taxanos de otros fármacos antineoplásicos inductores o inhibidores de este transportador. Estudios en animales han puesto de manifiesto un aumento en la exposición intestinal y en la incidencia de toxicidad gastrointestinal de **doctaxel** cuando se administra concomitantemente con un inhibidor de la gp-P como lapatinib<sup>29</sup>. En diversos estudios clínicos se ha observado un aumento en la incidencia y gravedad de la diarrea y neutropenia al asociar **lapatinib** y **paclitaxel**.

Un aspecto a tener en cuenta en los taxanos es el de los excipientes incluidos en sus preparaciones. Tanto el **cremophor-EL** (paclitaxel) como el **tween 80** (docetaxel) son farmacológicamente activos y pueden causar efectos adversos e interacciones fármaco-fármaco. En concreto el cremophor-EL inhibe la gp-Pa nivel biliar y forma micelas que pueden servir para el transporte de fármacos en la circulación. De hecho esta última propiedad puede afectar a los fármacos altamente hidrofóbicos que podrían quedar incorporados en estas micelas y por tanto ver afectada su distribución a la vez que limitada su acceso a los lugares de metabolismo y excreción<sup>30</sup>.

Se ha descrito el efecto protector que el **cremophor-EL** ejerce sobre la mielotoxicidad derivada de la utilización conjunta de **paclitaxel** y **cisplatino**. Asimismo, este excipiente es el responsable de las ventajas de la administración intraperitoneal de paclitaxel ya que prolonga la semivida de eliminación del citostático administrado por esta vía favoreciendo su retención en la cavidad abdominal.

De lo descrito en este punto se deduce la importancia de analizar las nuevas preparaciones de paclitaxel que están apareciendo en el mercado farmacéutico y que se encuentran exentas de cremophor-EL ya que no debe esperarse el mismo comportamiento conocido de paclitaxel de acuerdo a la especialidad farmacéutica Taxol®.

Por otro lado, el **tween 80** (polisorbato 80) también posee la capacidad de formar micelas y modular la gp-P pero su efecto sobre la farmacocinética de otras sustancias no es tan importante como la del cremophor-EL probablemente porque su semivida de eliminación es mucho más rápida como consecuencia de la acción de las carboxilesterasas plasmáticas.

### 3.5. Antibióticos citostáticos: antraciclinas

Una de las interacciones más conocidas que afectan a las antraciclinas es la que se produce entre **doxorubicina** y **paclitaxel**. Paclitaxel reduce el aclaramiento de doxorubicina y de su principal metabolito activo doxorubicinol conduciendo a una mayor penetración de la antraciclina en el tejido cardíaco y, por tanto, potenciando su cardiotoxicidad. Asimismo, en estudios realizados *in vitro* con miocardio humano se ha observado que paclitaxel potencia la conversión de doxorubicina a doxorubicinol. Por último paclitaxel puede aumentar la toxicidad de antraciclinas por competición con éstas en la excreción mediada por la gp-P.

**Epirubicina** sufre metabolismo hepático, siendo su principal metabolito activo el epirubicinol (con actividad citotóxica diez veces menor) y glucuronización dando lugar a metabolitos inactivos de epirubicina y epirubicinol. Se ha sugerido que la asociación **epirubicina-paclitaxel** es menos cardiotoxica que **doxorubicina-paclitaxel** en parte debido a la menor cardiotoxicidad de la epirubicina a dosis clínicamente equivalentes. Ahora bien, hay que tener también en cuenta que ambas antraciclinas siguen vías de metabolización diferentes por lo que el efecto de paclitaxel sobre su eliminación puede ser diferente al observado con doxorubicina. Cuando paclitaxel se

administra posteriormente a epirubicina se ha observado que la exposición a epirubicinol aumenta 2 veces en comparación con la administración de epirubicina sola. Sin embargo, este efecto no se ha observado con docetaxel.

Por otro lado, se ha observado que la interacción **antraciclina-paclitaxel** es secuencia dependiente con un menor aclaramiento de la antraciclina cuando paclitaxel se administra antes<sup>32</sup>. En un ensayo de Fase III se objetivó que la interacción podría reducirse e incluso limitarse si las infusiones de ambos fármacos se distancian al menos 4 h<sup>33</sup>.

**Doxorubicina** posee la capacidad de inhibir algunas de las isoformas del CYP y de inducir la actividad glucuronil-transferasa. Estas propiedades se han asociado con la producción de radicales libres y la peroxidación de lípidos. Además, frecuentemente en pacientes con cáncer de mama la doxorubicina se asocia al agente alquilante ciclofosfamida. **Ciclofosfamida** no sólo es sustrato de distintas enzimas del citocromo P450 sino que a su vez también puede inducir o inhibir algunas de estas isoformas así como sufrir fenómenos de autoinducción cuando se emplea a altas dosis. En el trabajo de Elkiran y cols. se analizó el efecto, sobre distintas enzimas del CYP, del tratamiento combinado durante 3 semanas de ciclofosfamida y doxorubicina. Los autores concluyen que se la combinación de ambos agentes produce una inducción significativa en la actividad del CYP1A2 e inhibición del CYP2C9<sup>34</sup>. Ambas isoformas son responsables del metabolismo de distintos fármacos de estrecho índice terapéutico como **clozapina**, **teofilina**, **fenitoína**, **acenocumarol**, **warfarina** e **hipoglucemiantes** utilizados con bastante frecuencia en pacientes con cáncer por lo que debería prestarse especial atención a estas asociaciones.

Se ha observado que la ciclosporina aumenta las concentraciones plasmáticas de **idarubicina** probablemente como consecuencia del efecto inhibitorio de ciclosporina sobre la gp-P que reduciría la eliminación del fármaco a nivel intestinal. En consecuencia, se requiere precaución en el empleo conjunto de antraciclinas con sustratos e inhibidores de este transportador, como **inmunosupresores** y los nuevos anticoagulantes orales, **dabigatran**, **rivaroxaban** y **apixaban**.

### 3.6. Complejos de de platino

La mielotoxicidad de las combinaciones entre taxanos y **cisplatino** aparentemente es secuencia-dependiente. En un estudio se observó una reducción del 33% en el aclaramiento del paclitaxel y mayor neutropenia cuando cisplatino se administró antes que el paclitaxel<sup>35</sup>. En esta asociación debe tenerse en cuenta sin embargo cierto efecto protector del cremophor-EL sobre la mielotoxicidad, cuando el taxano se emplea en su formulación original. Además la administración en la secuencia correcta, es decir, primero paclitaxel y luego cisplatino incrementa la eficacia de la pauta ya que el paclitaxel destruye la proteína CHK2 que confiere resistencia al cisplatino.

Respecto a la neuropatía periférica, se ha comprobado que su severidad es mayor cuando se emplea **docetaxel** junto a **cisplatino** que cuando ambos agentes se utilizan por separado<sup>36</sup>. Asimismo, se ha descrito la interacción farmacodinámica entre **compuestos de platino** (cisplatino o carboplatino) y **taxanos** (paclitaxel o docetaxel). Distintos estudios que analizan la relación entre la secuencia de administración y la eficacia han encontrado que la administración de paclitaxel seguida por carboplatino conduce a una menor formación de aductos de platino en el ADN del paciente y además los pacientes muestran menor toxicidad hematológica en comparación con la secuencia inversa o con la administración solo de carboplatino. Este efecto no se explica por alteración en la farmacocinética de estos agentes cuando se administran en combinación. Sin embargo, si se ha observado que el AUC de carboplatino casi se duplica cuando se administra tras paclitaxel. Es posible que paclitaxel reduzca la toxicidad de carboplatino por un efecto directo sobre los megacariocitos y precursores de megacariocitos en médula ósea aumentando la vida media de las plaquetas. Este mismo efecto se ha observado en la combinación entre docetaxel y cisplatino.

Wang y cols. publicaron en 2004 un trabajo sobre el efecto de la **dexametasona** en la farmacocinética y distribución tisular de **carboplatino** y **gemcitabina**<sup>37</sup>. Observaron que la premedicación con dexametasona ejercía un efecto protector frente a la reducción en el recuento de granulocitos producida por el tratamiento con carboplatino y gemcitabina. Al analizar las posibles modificaciones en la farmacocinética de ambos citostáticos producidas por la acción del corticoide no encontraron variaciones significativas en la disposición a nivel plasmático pero sí a nivel tisular. De hecho observaron una reducción significativa en la captación en bazo y médula ósea de ambos agentes con una disminución significativa en estos órganos en el AUC,  $T_{1/2}$  y  $C_{max}$  así como un aumento en el aclaramiento lo que se traducía en una reducción en la toxicidad hematológica.

### 3.7. Epipodofilotoxinas

Las epipodofilotoxinas **etopósido** y **tenipósido** se metabolizan mayoritariamente por la isoforma CYP3A4 mediante la transformación a la forma catecol por O-demetilación. Varios sustratos de esta isoforma (**mizadolam**, **eritromicina**, **ciclosporina**, etc) inhiben de forma potente la formación del catecol.

En un estudio realizado en niños con leucemia linfocítica en tratamiento concomitante con **fenitoína** o **fenobarbital** (inductores enzimáticos) junto a **tenipósido** se observó un aumento de 2 a 3 veces en el aclaramiento del citostático asociándose con una reducción en la eficacia de la quimioterapia<sup>38</sup>. La información ya proporcionada sobre inhibidores e inductores de esta isoforma enzimática puede aplicarse en este caso, con la salvedad de que por ejemplo el etopósido presenta una notable eliminación renal por lo que el efecto resultante en el AUC tanto de inductores como de inhibidores será menor a la observada en otros citostáticos con mayor tasa de metabolización, como por ejemplo docetaxel.

### 3.8. Agentes alquilantes

Las mostazas nitrogenadas **ciclofosfamida** e **ifosfamida** son profármacos que requieren su transformación en metabolitos citotóxicos (derivados 4-hidroxi) mediante la actuación de las isoformas CYP2B6 (para ciclofosfamida) y CYP3A4 (para ifosfamida). La ciclofosfamida además de la forma activa 4-hidroxi se metaboliza a aldofosfamida quien a su vez se transforma a una mostaza nitrogenada de potente actividad citotóxica. De manera similar el metabolito 4-hidroxi de la ifosfamida genera una mostaza alcalina con actividad antitumoral. La N-decloroetilación inactiva estos compuestos y conduce a la formación de los metabolitos tóxicos cloroacetilados, reacción catalizada por CYP3A4 para ciclofosfamida y por CYP2B6 y CYP3A4 para ifosfamida<sup>39</sup>.

Aquellos compuestos con capacidad para modificar la actividad del CYP pueden alterar el balance entre las vías metabólicas de activación e inactivación de estos compuestos y modificar de forma no totalmente predecible el resultado del tratamiento quimioterápico. Así, se ha visto que la inducción de la isoforma CYP2B6 por el fenobarbital conduce a un aumento del metabolito biotransformado 4-hidroxi de la ciclofosfamida. Del mismo modo, se ha observado que la administración concomitante de **ifosfamida** y **rifampicina** (inductor del CYP3A4 responsable de la activación e inactivación del citostático, y CYP2B6, implicado en su inactivación), aumenta el metabolismo de ifosfamida, y la administración de **ketoconazol** (inhibidor del CYP3A4) reduce la activación de este fármaco a la forma 4-hidroxi.

Por otro lado, hay que considerar lo ya mencionado sobre la capacidad inductora del **paclitaxel** sobre el CYP3A4, ya que en el tratamiento de algunos tumores se asocian estos agentes alquilantes con taxanos. Asimismo, debe tenerse presentes las potenciales interacciones con la medicación de soporte como la descrita entre **ondansetron** y **ciclofosfamida** en la que el antiemético reduce la exposición al alquilante.

**Tiotepa** es un agente alquilante polifuncional relacionado química y farmacológicamente con las mostazas nitrogenadas. Experimenta desulfuración oxidativa por medio de la isoforma CYP3A4 principalmente, y en menor medida por CYP2B6, para producir el metabolito principal y activo TEPA (trietilenefosforamida). La administración de **aprepitant** retrasa y disminuye la exposición a TEPA un 20%, como consecuencia probablemente de la inhibición de CYP3A4 y CYP2B6, aunque debido a la elevada variabilidad intra e interindividual observada en el aclaramiento de tiotepa esta interacción no parece ser de una relevancia clínica elevada. Se debe evitar el uso concomitante con **inductores potentes del CYP2B6**, como **fenitoína**, con el que se ha observado un aumento en la velocidad de conversión de tiotepa a TEPA.

### 3.9. Inhibidores de la protein-quinasa

**Imatinib** es un inhibidor de la protein-quinasa Bcr-Abl, la cual se encuentra de forma anómala en la leucemia mielógena crónica, aunque posee capacidad de inhibir también a otras protein-quinasas como Abl, c-KIT y PDGF-R.

La vía metabólica principal de imatinib es la N-demetilación mediante la acción del CYP3A4 y 3A5. Sin embargo en el metabolismo de este fármaco existen otras isoformas involucradas, aunque de forma minoritaria, como CYP1A2, 2D6 y 2C9. Se ha observado que en pacientes resistentes al tratamiento la isoforma CYP4F3 se encuentra sobre-expresada hasta el doble del valor normal<sup>40</sup>. Imatinib a su vez es un potente inhibidor del CYP3A, CYP2D6 y CYP2C9.

Por todo ello, es un agente con gran posibilidad de verse involucrado en interacciones con otros fármacos tanto citostáticos como medicamentos de soporte o dirigidos a tratar situaciones de comorbilidad. De hecho en un paciente que recibía **fenitoína**, potente inductor de CYP3A4, de forma concomitante con imatinib se observó que el AUC de imatinib se había reducido a una quinta parte del valor medio obtenido en estudios de farmacocinética. Asimismo, en asociación con ketoconazol, inhibidor de CYP3A4, se ha observado un incremento significativo en este parámetro farmacocinético de imatinib<sup>41</sup>.

**Erlotinib** (inhibidor de la tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 1 o EGFR o HER1) es metabolizado también predominantemente por el CYP3A4. Se ha descrito un incremento del AUC de erlotinib del 66% en tratamiento combinado con **ketoconazol**, inhibidor del CYP3A4 y de la gp-P, lo que podría resultar en un aumento de la toxicidad de erlotinib principalmente rash cutáneo o diarrea. Por el contrario, el tratamiento previo o simultáneo a erlotinib con **rifampicina** puede producir un aumento del aclaramiento de erlotinib de hasta 3 veces, con una reducción del AUC del 66%, lo que puede conducir a una pérdida de su actividad clínica<sup>16</sup>. En el caso de administración conjunta con **inductores o inhibidores del CYP3A4** se recomienda incrementar o reducir, respectivamente, la dosis total diaria en 50 mg. Se debe considerar un aumento en la dosis diaria de erlotinib de hasta 300 mg en pacientes que requieren tratamiento concomitante con inductores potentes del CYP3A4 tales como rifampicina, siempre que su seguridad sea monitorizada estrechamente incluyendo la función renal, electrolitos séricos y función hepática, y si se tolera bien durante más de dos semanas, considerar un aumento a 450 mg con una monitorización estrecha de la seguridad.

**Erlotinib** se caracteriza por una disminución de su solubilidad a un pH superior a 5. Los medicamentos que alteran el pH gastrointestinal, como los antiácidos, **anti-H2** o **IBP**, pueden alterar su solubilidad y reducir su exposición sistémica. Debe evitarse la combinación de erlotinib con IBP. Si se considera necesario el uso de **antiácidos** durante el tratamiento con erlotinib deberían tomarse al menos 4 horas antes o 2 horas después de la dosis diaria de erlotinib.

**Ranitidina** debe administrarse de forma distanciada, es decir, tomar erlotinib al menos 2 horas antes ó 10 horas después de la dosis de ranitidina, ya que de esta manera se minimiza el efecto reductor sobre la exposición y la concentración máxima de erlotinib.

Se ha estudiado también la influencia del tratamiento concomitante de rifampicina o itraconazol con **gefitinib** (inhibidor de la tirosina quinasa del EGFR), otro sustrato del CYP3A4, con resultados similares a los encontrados para erlotinib, una reducción del AUC de gefitinib del 83% cuando se administra rifampicina concomitantemente, y un incremento entre el 58 y 80% del AUC de gefitinib cuando se administra en un régimen combinado con itraconazol. No obstante, durante la administración de itraconazol el incremento en la exposición a gefitinib fue bien tolerado por lo que los autores concluyen que probablemente itraconazol no produzca un incremento significativo de efectos adversos de gefitinib. Los efectos clínicos de la reducción en la exposición a gefitinib cuando se administra rifampicina necesitan ser evaluados en estudios posteriores<sup>42</sup>.

**Lapatinib** (inhibidor de la tirosina quinasa del EGFR y HER2) es extensivamente metabolizado principalmente por el CYP3A4. Por otro lado inhibe el CYP2C8 y el CYP3A4, por lo que existe un número elevado de interacciones potenciales a este nivel con relevancia clínica especialmente importante para los fármacos de estrecho índice terapéutico. Por ejemplo, para la administración concomitante de lapatinib con **ketoconazol**, inhibidor del CYP3A4, se ha descrito un incremento del AUC de lapatinib de 3 a 4 veces y de la semivida de eliminación de alrededor de 2 veces. Para la administración concomitante de lapatinib con un inhibidor potente del CYP3A4, como **voriconazol**, se recomienda una reducción de la dosis diaria de 1.250 mg a 500 mg. Cuando se administra un inductor potente del CYP3A4 la dosis de lapatinib debería incrementarse progresivamente hasta 4.500 mg de acuerdo con la tolerancia del paciente. Asimismo, se ha observado una reducción en el AUC del 27% cuando se administra un **IBP** (esomeprazol) por lo que debe evitarse su uso concomitante. Si se considera necesario el uso de antiácidos deberían tomarse al menos 4 horas antes o 2 horas después de la dosis diaria de lapatinib.

La absorción oral de **dasatinib** (inhibidor múltiple de la tirosina quinasa con efectos sobre Bcr-Abl, Src, c-Kit y PDGF-R) es dependiente del pH y su administración durante las 2 horas tras la administración de un **antiácido**, **anti-H2** o **IBP**, puede reducir su exposición sistémica en un 50-60%. Los antiácidos pueden ser una alternativa a los anti-H2 e IBP pero deberían tomarse al menos dos horas antes o después de dasatinib. Es metabolizado también predominantemente por el **CYP3A4** y si se administra concomitantemente este tratamiento con un inhibidor potente la dosis diaria debería reducirse en 20 mg. Cómo todas las reducciones generales que se proponen, su aplicación no implica la consecución del efecto buscado por lo que debe analizarse cuidadosamente la respuesta tras estas modificaciones en las dosis.

Como consecuencia de la reducción significativa en la concentración de dasatinib (hasta un

80%) y, en su efectividad, no se recomienda su utilización conjunta con **inductores potentes del CYP3A4**. En caso necesario, debería incrementarse lentamente la dosis de dasatinib.

Para el tratamiento concomitante de **nilotinib** con **inhibidores del CYP3A4** se recomienda la reducción de la dosis de nilotinib de 400 mg dos veces al día a 400 mg diarios. Cuando es necesaria la incorporación de un fármaco inductor se debería incrementar progresivamente la dosis de nilotinib con estrecha monitorización del paciente. Además dasatinib y nilotinib presentan un riesgo potencial de interacción farmacodinámica con potenciación de su toxicidad, por su capacidad para prolongar el **intervalo QT** y producir arritmias, cuando se administran conjuntamente con otros fármacos que presenten este efecto adverso.

**Sorafenib** (inhibidor de tirosina quinasa asociada al VEGF y PDGFR principalmente) es otro fármaco metabolizado principalmente por el CYP3A4 y UGT1A9. Cuando se requiere tratamiento concomitante con fármacos inductores del CYP3A4 podría ser necesario un incremento de dosis de sorafenib. Por su efecto inhibidor de la UGT1A9 el tratamiento concomitante con **doxorubicina** e **irinotecan** puede producir un incremento de la exposición y toxicidad, por lo que el paciente debe ser estrechamente monitorizado.

**Sunitinib** (inhibidor múltiple de la tirosina quinasa con efectos sobre VEGF y PDGFR principalmente) es metabolizado vía CYP3A4 hepático. La administración de sunitinib con **inductores del CYP3A4** reduce la exposición a sunitinib y su eficacia. Se debería valorar en estos casos un incremento de la dosis de 50 mg diarios a 87,5 mg. Por el contrario, en la terapia concomitante con **inhibidores del CYP3A4** se debe considerar una reducción a 37,5 mg diario. Así, en el caso de administración concomitante con ketoconazol se ha observado un incremento en el AUC y Cmax de alrededor del 50%.

**Pazopanib** (inhibidor múltiple de la tirosina quinasa con efectos sobre VEGF, PDGFR y c-KIT) presenta metabolismo oxidativo mediado principalmente por CYP3A4, con contribuciones menores de CYP1A2 y CYP2C8. También es sustrato de gp-P y de la proteína resistente al cáncer de mama (BCRP). Se debe evitar su tratamiento concomitante con **inhibidores potentes de CYP3A4**, **gp-Po BCRP** debido al riesgo de una mayor exposición a pazopanib. Si no se dispone de alternativa, la reducción de dosis a 400 mg de pazopanib una vez al día puede producir en la mayoría de los pacientes una exposición sistémica similar a la observada tras la administración de 800 mg de solo pazopanib una vez al día. En estos casos se debe prestar especial atención a las reacciones adversas, y pueden necesitarse reducciones de dosis adicionales si se observan posibles reacciones adversas relacionadas con el fármaco. La administración concomitante de pazopanib con un **potente inductor de de CYP3A4**, **gp-P** o **BCRP** puede alterar la exposición y la distribución de pazopanib, incluso la distribución en el SNC. Se recomienda seleccionar una medicación alternativa concomitante que no tenga capacidad o que tenga una mínima capacidad de inducción enzimática o transportadora.

La absorción oral de pazopanib es dependiente del pH y se debe evitar su administración conjunta con medicamentos que aumentan el pH gástrico ya que puede verse reducida la biodisponibilidad del citostático. Si se considera necesario el tratamiento concomitante con un **IBP**, se recomienda tomar la dosis pazopanib en ausencia de alimentos, una vez al día por la noche junto con el IBP. Con **anti-H2**, pazopanib se debe tomar en ausencia de alimentos al menos 2 horas antes o 10 horas después de la dosis del anti-H2. En el caso de utilizar un antiácido de acción rápida, se considera conveniente administrar el pazopanib o 1 h antes o bien 2 h después del antiácido.

**Vemurafenib** (inhibidor de la de la serina-treonina quinasa BRAF) presenta metabolismo mediado por CYP3A4 y glucuronidación y excreción biliar. Se debe utilizar con precaución en combinación con **inhibidores e inductores potentes del CYP3A4**, de la **glucuronización**, y/o de las **proteínas transportadoras**. Este fármaco presenta también capacidad para prolongar el **intervalo QT** y producir arritmias.

Dada la amplia posibilidad de interacción farmacológica para estos fármacos, sería muy recomendable su monitorización farmacocinética en la práctica rutinaria clínica. Además para algunos de ellos como imatinib y nilotinib se dispone también de concentraciones dianas en términos de eficacia. En general y de manera resumida, hay que considerar dentro de este grupo de fármacos su potencialidad de interactuar con todos aquellos que sean sustratos, inhibidores o inductores de la isoforma CYP3A4 y de la gp-P. Además hay que considerar especialmente el tratamiento combinado con fármacos de los que exista evidencia de prolongación del intervalo QT como antiarrítmicos e **inhibidores de la recaptación de serotonina** ya que dasatinib, lapatinib, nilotinib, pazopanib, sorafinib, sunitinib y vemurafenib pueden producir ese efecto y por tanto potenciarse dicha acción.

Por otro lado, se han publicado distintas estrategias para incrementar la biodisponibilidad oral de estos agentes<sup>43</sup>, que generalmente se dirigen al empleo conjunto con inhibidores de las proteínas transportadoras y/o de enzimas metabolizadores pre-sistémicos, pero estas estrategias no están exentas de riesgo dada la amplia variabilidad interindividual en la capacidad de actuación de todas ellas, en parte debida a la existencia de polimorfismos. Ello hace muy difícil el predecir cuál va a ser el resultado neto de una determinada estrategia.

### 3.10. Antagonistas de estrógenos

El **tamoxifeno** es un antiestrógeno sintético que se ha empleado desde hace muchos años tanto para el tratamiento del cáncer de mama hormono-dependiente como en la quimioprevención de este tipo de cáncer.

El tamoxifeno sigue varias rutas metabólicas aunque los metabolitos activos se obtienen por N-demetilación mediante el CYP3A4 y por 4-hidroxilación mediante el CYP2D6 (4-hidroxitamoxifeno y **endoxifeno**). El metabolito N-demetilado posee una afinidad por los receptores estrogénicos varios

cientos de veces superior a la del propio tamoxifeno. El 4-hidroxitamoxifeno es entre 30-100 veces más potente que el tamoxifeno en inhibir la proliferación celular mediada por estrógenos. La isoforma CYP2D6 presenta polimorfismos y se ha comprobado que los metabolizadores lentos pueden responder peor al tratamiento con tamoxifeno al estar limitada la obtención de los metabolitos activos<sup>39</sup>.

Todas aquellas sustancias que puedan provocar inducción o inhibición de las enzimas mencionadas pueden alterar el resultado del tratamiento. Por ejemplo antidepresivos **inhibidores potentes del CYP2D6**, como **fluoxetina** y **paroxetina**, se han asociado con reducción en las concentraciones de alguno de los metabolitos activos (endoxifeno) de tamoxifeno. Se ha observado que la reducción de la concentración del metabolito endoxifeno es superior en genotipos wild-type que en variantes del CYP2D6 con pérdida de función (reducción del 64% frente a 24%)<sup>44</sup>. Esta interacción se ha asociado a un aumento en el riesgo de recurrencia del cáncer de mama. Otros antidepresivos inhibidores débiles como **venlafaxina**, **citalopram** y **sertralina** también disminuyen ligeramente las concentraciones plasmáticas de endoxifeno<sup>45,46</sup>.

A su vez tanto el tamoxifeno como sus metabolitos N-demetiltamoxifeno y 4-hidroxitamoxifeno poseen capacidad inhibitoria del CYP3A4 y pueden provocar interacciones a ese nivel<sup>39</sup>.

## 4. INTERACCIONES QUE AFECTAN A LA MEDICACIÓN DE SOPORTE

En el tratamiento del cáncer los pacientes no sólo reciben antineoplásicos sino que de forma habitual reciben otros fármacos destinados a tratar las complicaciones derivadas del tratamiento al que son sometidos, de la propia patología o de otras condiciones de co-morbilidad que presenten. Estos fármacos pueden interactuar bien entre ellos, o bien con los citostáticos, de modo que pueden verse aumentados o reducidos los efectos terapéuticos o tóxicos de los fármacos de soporte, de los citostáticos, y en ocasiones afectar ambos.

### Idea clave

*Aunque hay que asumir que algunas de estas interacciones no siempre son evitables deben tenerse siempre presentes a la hora de realizar la prescripción y la valoración del paciente (en cuanto a signos y síntomas que alerten sobre la repercusión clínica de una interacción potencial).*

Los fármacos que habitualmente están involucrados en estas interacciones son anticoagulantes, antagonistas 5-HT<sub>3</sub> y antagonistas NK-1, corticoides, hipolipemiantes, analgésicos, factores de desarrollo hematopoyético, antibióticos, antifúngicos y antivirales. Asimismo deben valorarse con especial atención las potenciales interacciones con fármacos antiepilépticos.

#### 4.1. Anticoagulantes

El cáncer y el tratamiento con quimioterapia son importantes factores de riesgo de aparición de tromboembolismo venoso. Las guías de práctica clínica recomiendan el uso de heparinas de bajo peso molecular durante los primeros 3-6 meses y posteriormente warfarina o heparina de bajo peso molecular indefinidamente o hasta la curación del cáncer.

Se han descrito interacciones en pacientes que toman anticoagulantes de manera concomitante con la quimioterapia y que han presentado como consecuencia alteraciones en la coagulación con elevación de los valores de INR y episodios hemorrágicos<sup>16</sup>. El mecanismo de estas interacciones no siempre está bien establecido.

**Acenocumarol** y **warfarina** presentan metabolismo mediado principalmente por CYP2C9 y en menor medida se metabolizan mediante CYP1A2, CYP2C19 y CYP3A4. Existe por tanto una potencial interacción con fármacos antitumorales inductores o inhibidores de estas isoenzimas. Como consecuencia de una mayor exposición al anticoagulante se ha documentado un aumento del riesgo de hemorragia con el uso concomitante con **capecitabina**, **ciclofosfamida**, **flutamida**, **dasatinib**, **gefitinib**, **erlotinib**, **sorafenib**, **tamoxifeno** y **vemurafenib**. Del mismo modo, **rivaroxaban** y **apixaban** son metabolizados parcialmente por CYP3A4 y **dabigatran**, **ribaroxaban** y **apixaban** son sustratos de gp-P, por lo que hay que prestar especial atención al uso concomitante de antineoplásicos que interactúan a este nivel.

##### CASO CLÍNICO

##### *Interacción entre capecitabina y gemcitabina con warfarina<sup>47</sup>*

- *Mujer de 70 años de edad con antecedentes de fibrilación atrial diagnosticada de adenocarcinoma pancreático.*
- *En tratamiento profiláctico de las complicaciones tromboembólicas de la fibrilación atrial con warfarina dos dosis semanales: 7,5 mg y 5 mg. El INR era estable de 1,94.*
- *Inicia tratamiento con gemcitabina, docetaxel y capecitabina (GTX). Al mes del inicio se requirió la suspensión del tratamiento con capecitabina por elevación del INR hasta un valor de 6 (ámbito de referencia: 2-3) y el tiempo de protombina a 52,1 segundos (ámbito de referencia: 0-14 segundos). No hubo evidencia de hemorragia gastrointestinal.*
- *Se mantuvo el tratamiento con gemcitabina y docetaxel monitorizando y manteniendo valores de INR dentro del ámbito de referencia.*
- *Se suspendió el docetaxel tras el 9º ciclo por edema y fatiga y se mantuvo el tratamiento con gemcitabina cada 2 semanas con estrecha monitorización del INR y tiempo de protombina dada la potencial interacción entre los dos fármacos.*

#### Discusión

- Los pacientes con cáncer, especialmente con tumores pancreáticos, son más propensos a desarrollar trombosis. Alrededor del 5% de los pacientes en tratamiento con gemcitabina reciben terapia anticoagulante. A pesar de ello, la incidencia de interacción entre gemcitabina y un anticoagulante con aumento del INR es baja, de alrededor del 0,04%. Los pacientes con tumores pancreáticos en tratamiento con warfarina y gemcitabina deberían ser monitorizados ante la potencialidad de interacciones farmacológicas.
- Warfarina es metabolizada por enzimas del citocromo P450 (CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4) y se une en una alta proporción a las proteínas plasmáticas (99%).
- Gemcitabina es fosforilada a nivel intracelular en pasos sucesivos por lo que una interacción a nivel del metabolismo parece poco probable. La interacción warfarina-gemcitabina parece ser debida a una disfunción hepática por citotoxicidad de gemcitabina con la consiguiente:
  - Disminución de la actividad metabólica de las enzimas del citocromo P450, con reducción del metabolismo de warfarina, o bien,
  - Disminución de la síntesis de factores de la coagulación lo que resulta en una reducción de la dosis necesaria de warfarina.
- Las fluoropirimidinas se han asociado con incrementos clínicamente significativos en el INR y tiempo de tromboplastina parcial en pacientes anticoagulados, a los pocos días o meses de inicio del tratamiento de quimioterapia, o incluso al mes de suspender el tratamiento con capecitabina o 5-FU. El mecanismo de esta interacción es desconocido aunque se piensa que se produce por inhibición del metabolismo hepático de warfarina.
- Se recomienda monitorizar con frecuencia el tiempo de protombina e INR en pacientes anticoagulados que reciben gemcitabina, en especial en tratamientos combinados con capecitabina o 5-FU. En pacientes que reciben quimioterapia y anticoagulación la monitorización del INR se debe realizar con una frecuencia de entre 1 y 3 meses. Además, se recomienda una monitorización más intensiva de la función hepática para poder identificar más tempranamente las interacciones y reducir de este modo la probabilidad de aparición de reacciones adversas.

**CASO CLÍNICO****Interacción entre erlotinib y warfarina<sup>48</sup>**

- Varón de 47 años de edad y 113 kg de peso diagnosticado de adenocarcinoma de pulmón moderadamente diferenciado avanzado.
- Los antecedentes médicos del paciente incluían fibrilación atrial (no tratada con anticoagulantes) y ansiedad. El paciente no refería alergias ni tratamiento crónico actual. Fumador de 40 paquetes-año hasta el momento del diagnóstico.
- Transcurrido un mes tras la resección quirúrgica del tumor primario el paciente desarrolló un tromboembolismo venoso en la vena subclavia izquierda coincidiendo con la inserción del catéter de acceso central. Se inició tratamiento con warfarina con ajuste de dosis con el objetivo de mantener el INR entre 2-3.
- Posteriormente recibió tratamiento quimioterápico con paclitaxel, carboplatino, dexametasona y bevacizumab. Tras 4 meses de quimioterapia y la radioterapia, se inició tratamiento con erlotinib oral 150 mg cada 24 horas (día 0). El paciente pesaba en este momento 94 kg. La dosis de mantenimiento de warfarina antes de iniciar el tratamiento con erlotinib era de 2,5 mg diarios con valores de INR que oscilaban entre 2,1 y 3,2. Tras el inicio del tratamiento con erlotinib el paciente desarrolló un rash diseminado y diarrea que precisó tratamiento con loperamida. El valor del INR el día 7 fue de 5,3. Se suspendió warfarina durante los días 7 y 8 y posteriormente se reinició con 2,5 mg diarios.
- El día 9 el paciente acudió a urgencias con inflamación y hematoma en el codo derecho. El valor del INR fue de 9,1. Se administró fitomenadiona subcutánea. Se suspendió el tratamiento con erlotinib el día 9 y los valores de INR los días 10 y 12 se redujeron a 2,4 y 0,94, respectivamente.

**Discusión**

- Los efectos adversos más comunes de erlotinib son rash cutáneo, diarrea y elevación de los valores normales de los enzimas hepáticos. También está descrita la elevación del INR y la aparición de hemorragias infrecuentes, algunas en administración concomitante con warfarina.
- Aunque el aumento del INR como consecuencia de la interacción entre warfarina y erlotinib esta bien documentado, el mecanismo de esta interacción no está bien establecido.
- El posible mecanismo de esta interacción puede ser atribuido a uno o más de las siguientes situaciones:

- Desplazamiento de la unión a proteínas plasmáticas. Ambos fármacos, warfarina y erlotinib, se unen en una alta proporción a las proteínas plasmáticas (99% a la albúmina y 92-95% a la  $\alpha$ -glicoproteína). El aumento de la fracción libre de warfarina podría causar una mayor respuesta farmacológica.
- Competición del metabolismo a nivel de las isoenzimas del citocromo P450. Erlotinib es principalmente metabolizado por CYP3A4 y CYP1A2. R-warfarina y S-warfarina son transformados en metabolitos inactivos a través de CYP1A2/CYP3A4 y CYP2C9, respectivamente. Un aumento en los niveles de R-warfarina puede llevar a una inhibición mayor de la vitamina K epóxido reductasa. La presencia de rutas alternativas de metabolización de R-warfarina disminuye la significación clínica de esta interacción. Para que una interacción sea significativa el fármaco coadministrado debe competir simultáneamente con CYP1A2 y CYP3A4, como es el caso de erlotinib. También se ha documentado que loperamida puede actuar como un inhibidor potente de CYP3A4 y aumentar los niveles de erlotinib y warfarina.
- Disminución de la vitamina K como consecuencia de las diarreas producidas con erlotinib. La presencia de diarrea y la disminución del apetito puede reducir la absorción de la vitamina K, resultando en un incremento de los valores de INR.

**4.2. Antieméticos**

Los **antagonistas 5-HT<sub>3</sub>** (ondansetron, granisetron, dolasetron, tropisetron, palonosetron, azasetron y ramosetron) pueden potencialmente incidir en la actividad del CYP.

Todos estos agentes, a excepción del granisetron, son metabolizados por la isoforma CYP2D6 la cuál está sujeta a polimorfismos genéticos. Los sujetos que manifiesten los alelos asociados con gran nivel de metabolización (sobre todo con tropisetron) pueden clasificarse como refractarios a la terapia antiemética cuando realmente lo que requerirían es un ajuste posológico. El mayor número de interacciones descritas corresponden al ondansetron, no sólo por tratarse del fármaco con mayor antigüedad en el mercado farmacéutico sino por ser el que posee mayor capacidad de interacción con el CYP.

El ondansetron reduce la exposición sistémica al cisplatino y a la ciclofosfamida, aunque se desconoce la repercusión clínica ya que hasta el momento el fracaso de la quimioterapia se correlaciona habitualmente a causas relacionadas con la enfermedad (resistencia, estadios avanzados, etc) y no a posibles fracasos del régimen de tratamiento<sup>49</sup>.

Los **corticoides** debido a sus propiedades antieméticas forman parte del plan de tratamiento en pacientes con cáncer y habitualmente son metabolizados por la isoforma CYP3A4 y algunos de

ellos como la **dexametasona** son a su vez inductores de dicha enzima así como del CYP2D6. La prednisolona y metilprednisolona no interactúan con las distintas isoformas del CYP y en cuanto a la prednisona su potencial inducción sobre CYP3A y CYP2C19 observada en estudios “*in vitro*” puede no producirse “*in vivo*” al sufrir transformación a prednisolona.

En los últimos años se ha incorporado un nuevo tipo de fármacos al arsenal antiemético, los **antagonistas del receptor NK-1** (neurokinina-1). El primer exponente de esta clase de fármacos es el **aprepitant**. Éste sufre metabolismo principalmente por el CYP3A4 aunque también están implicadas en menor proporción las isoformas CYP1A2 y CYP2C19. A su vez es inhibidor débil del CYP1A2, 2C9, 2C19 y 2E1 así como inductor débil del CYP2C. También es inductor e inhibidor moderado del CYP3A4.

Con relación a la inhibición se aconseja precaución durante la administración concomitante de aprepitant y fármacos administrados por vía oral metabolizados principalmente a través de CYP3A4 y con un rango terapéutico estrecho (por ejemplo, **erlotinib**, **etopósido** y **vinorelbina**). En pacientes que reciben estos medicamentos por vía oral se aconseja precaución y una vigilancia adicional. En estudios farmacocinéticos, aprepitant administrado en un régimen de 125 mg día 1 y 80 mg / día los días 2 y 3, no influyó en la farmacocinética de docetaxel administrado por vía intravenosa el día 1 ni en la de vinorelbina administrada por vía intravenosa el día 1 o el día 8.

Se ha descrito también la interacción de **aprepitant** con **ciclofosfamida** (profármaco que requiere bioactivación a 4-hidroxi-ciclofosfamida a través del CYP2B6 en un 80% y del CYP3A4 en un 4%). La inhibición del CYP3A4 cuando se administra aprepitant disminuye la bioactivación de la ciclofosfamida, situación que puede llevar a una disminución de la frecuencia de la emésis pero también a una pérdida inesperada de la respuesta tumoral a ciclofosfamida. Se debe por tanto monitorizar más estrechamente la respuesta antitumoral, modificar el régimen de quimioterapia si es necesario y tener especial precaución con otros inhibidores del CYP3A4 y CYP2B6 que se administren concomitantemente con ciclofosfamida<sup>50</sup>. Esta situación será aún más potente con **ifosfamida** dado que la activación de ésta depende fundamentalmente de la isoforma CYP3A4.

Para los sustratos de CYP2C9 y CYP3A4, la inducción es transitoria con un efecto máximo alcanzado a los 3-5 días después de finalizar el tratamiento de 3 días con aprepitant. El efecto se mantiene durante unos pocos días y deja de ser clínicamente significativo a las 2 semanas de finalizar el tratamiento con aprepitant. La inducción suave de la glucuronidación también se observa con 80 mg de aprepitant oral administrado durante 7 días.

La dosis habitual de **dexametasona** oral debe reducirse aproximadamente en un 50% cuando se administra conjuntamente con un tratamiento de 125 mg / 80 mg de **aprepitant**. La dosis habitual de **metilprednisolona** debe también reducirse aproximadamente un 25% cuando se administra por vía intravenosa, y un 50% cuando se administra por vía oral.

### 4.3. Hipolipemiantes

Las **estatinas** son un grupo de fármacos indicados en el tratamiento de la hipercolesterolemia primaria, dislipemia mixta y en la reducción de la morbimortalidad cardiovascular en pacientes de riesgo y que son sustratos en su mayoría la isoforma CYP3A4. Los inhibidores potentes de esta isoforma aumentan el riesgo de miopatía y rhabdomiólisis debido al aumento de la concentración de la actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa en plasma durante el tratamiento con este grupo de fármacos.

Aunque no existe mucha documentación sobre interacciones entre citostáticos y estatinas, la presumible importancia clínica de las mismas, sugiere precaución en su empleo conjunto en pacientes oncológicos.

#### CASO CLÍNICO Interacción entre erlotinib y simvastatina<sup>51</sup>

- *Mujer de 75 años de edad que acude a urgencias por presentar dolor muscular generalizado y debilidad de 4 días de evolución.*
- *Antecedentes: hipertensión, hiperlipidemias y enfermedad arterial coronaria. No fumadora.*
- *Diagnosticada de adenocarcinoma de pulmón en tratamiento con 6 ciclos de carboplatino y paclitaxel que había finalizado en los 9 meses previos. Como consecuencia de una recaída del tumor inició tratamiento de segunda línea con erlotinib 6 semanas antes de su admisión en urgencias. Tras el inicio de este tratamiento presentó hiperbilirrubinemia que se resolvió espontáneamente, sin elevación de enzimas hepáticas.*
- *El tratamiento domiciliario incluía AAS 100 mg cada 24 horas, atenolol 50 mg cada 12 horas, amlodipino 5 mg cada 24 horas y ezetimiba/simvastatina 10/80 mg cada 24 horas (durante los últimos 3 años).*
- *La evaluación realizada en el hospital mostró mioglobinuria. Los marcadores de laboratorio evidenciaron una elevación de AST (787 UI/L), ALT (473 UI/L) y creatina quinasa (17.978 UI/L). Los signos y síntomas fueron indicativos de rhabdomiólisis producida como consecuencia del tratamiento con simvastatina y posiblemente inducida por el tratamiento concomitante con erlotinib.*
- *El tratamiento de soporte realizado fue hidratación y suspensión de erlotinib y ezetimiba/simvastatina. Como consecuencia de la excelente respuesta que la paciente había mostrado con erlotinib se reinició el tratamiento con este fármaco una vez se habían normalizado los datos de laboratorio y la paciente dejó de presentar la sintomatología descrita. El tratamiento con simvastatina fue permanentemente suspendido.*

## Discusión

- La miositis o rabdomiolisis secundaria al tratamiento con simvastatina se puede producir en cualquier momento tras el inicio del tratamiento con este fármaco; sin embargo, la mayoría de casos tiene lugar durante las primeras semanas o meses después del inicio del tratamiento con la estatina. Este efecto adverso es dosis y concentración dependiente.
- Aproximadamente el 80% del metabolismo de erlotinib se produce a través del CYP3A4 y en menor medida por el CYP1A2. Los pacientes no fumadores tienen niveles plasmáticos superiores de erlotinib, presumiblemente por la inducción que se produce en los fumadores del CYP1A1 en pulmón y CYP1A2 en hígado.
- Simvastatina es metabolizada exclusivamente vía CYP3A4 en el hígado y es considerada como fármaco modelo o de referencia dentro de este grupo. La utilización concomitante de sustratos del CYP3A4 tiene un efecto competitivo que produce elevación de sus niveles plasmáticos y toxicidad. La toxicidad hepática de grado 3 observada en la paciente (elevación de ALT >5-20 veces el límite superior) se atribuyó a hepatotoxicidad por simvastatina.
- Con el uso concomitante de simvastatina y pazopanib también se ha documentado un aumento en la incidencia de elevaciones de ALT por lo que se debe suspender el tratamiento con simvastatina cuando se observen estas alteraciones. Además, no se puede descartar que pazopanib afecte a la farmacocinética de otras estatinas (por ejemplo, atorvastatina, fluvastatina, rosuvastatina).
- Esta potencial interacción y morbilidad en los pacientes oncológicos puede ser minimizada por el uso de pravastatina, en lugar de simvastatina, ya que este fármaco es excretado vía renal y no presenta metabolismo significativo vía CYP3A4.

## 4.4. Analgésicos

Los pacientes oncológicos reciben frecuentemente AINE y/o opiáceos. Respecto a los primeros debe tenerse en cuenta su capacidad ulcerogénica así como sus efectos sobre la coagulación. En cuanto a los opiáceos hay que valorar su capacidad de interacción a nivel de la biodisponibilidad de otros fármacos, mediante su acción a nivel del tránsito intestinal, así como su inhibición competitiva del metabolismo mediante el CYP2D6 (para la mayoría de los opiáceos).

## 4.5. Factores de desarrollo hematopoyético

Recientemente se estableció un debate crítico sobre la potencialidad de estimulación de crecimiento tumoral de la eritropoyetina sobre aquellos tumores (como los de mama) con potencialidad de expresión de receptores superficiales de unión a eritropoyetina.

En cuanto a los factores estimulantes de colonias como **filgrastim, pegfilgrastim y sargramostim** se ha observado que su administración conjuntamente, o de forma muy próxima a la quimioterapia, puede aumentar la mielotoxicidad de la misma por lo que se recomienda distanciar al menos 24 h la administración entre el tratamiento quimioterápico y esos factores. Este tema debe analizarse cuidadosamente ya que el estudio de Wit y cols aconseja distanciar la administración de filgrastim al menos 48 h y la información del prospecto de pegfilgrastim (Neulasta®) recomienda un intervalo de 14 días entre la última dosis del factor y el inicio del siguiente ciclo de quimioterapia<sup>52</sup>.

## 4.6. Antibióticos, antifúngicos y antivirales.

El elevado riesgo de infecciones por patógenos oportunistas que muestran los pacientes oncológicos como consecuencia de la inmunosupresión provocada por la quimioterapia obliga al empleo de estos fármacos los cuales pueden ser protagonistas de una amplia gama de interacciones.

Los **macrólidos** (eritromicina, claritromicina, etc aunque no azitromicina), el **metronidazol**, las **sulfonamidas**, las **fluoroquinolonas** pueden interactuar respectivamente con el CYP1A2, CYP2C9 (metronidazol y sulfonamidas) y nuevamente con el CYP1A2. Además todos ellos pueden inhibir al CYP3A y la gp-P. En el caso de las fluoroquinolonas, la potencialidad de interacción de levofloxacino es muy inferior a la de ciprofloxacino.

Los **aminoglucósidos** empleados sin control farmacocinético pueden ser nefrotóxicos y reducir la eliminación de aquellos agentes cuya vía de eliminación sea principalmente renal (por ejemplo, **metotrexato**) o potenciar la toxicidad de productos como los **compuestos de platino** que poseen el mismo perfil de efectos tóxicos. Además, las **penicilinas** pueden bloquear la excreción de metotrexato.

Los **antifúngicos imidazólicos** son potentes inhibidores de las isoformas CYP3A y 2C9 (ketocanazol no inhibe a esta última), además el ketoconazol inhibe la isoforma 2C19. Asimismo, prácticamente todos inhiben de forma potente la gp-P. Como fluconazol inhibe solo moderadamente el CYP3A4, su efecto sobre el metabolismo de fármacos que utilizan esta vía puede ser menor, y podría considerarse en estos casos el azol de elección, pero siempre utilizándolo con mucha precaución. La vía de administración de estos agentes incide en la magnitud de la interacción. Entre los triazoles, ni fluconazol ni voriconazol presentan interacción a nivel de la gp-P.

En cuanto a los **antivirales**, a pesar de que no se han descrito actuaciones de aciclovir o ganciclovir a nivel del CYP, parece que no están exentos de posibles interacciones probablemente mediante efectos sobre el tiempo de tránsito intestinal por lo que conviene estar alerta cuando se introducen estos agentes en el tratamiento del paciente onco-hematológico.

También se encuentran descritas interacciones entre agentes citostáticos y la **terapia antirretroviral**, especialmente con inhibidores de la proteasa e inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos, al tratarse estos grupos de antirretrovirales de sustratos de diversas isoformas del citocromo P450, así como inhibidores e inductores del citocromo P450 y gp-P. Aunque las evaluaciones farmacocinéticas sobre las interacciones que se producen a este nivel son muy limitadas, éstas pueden predecirse a partir del conocimiento del metabolismo de estos fármacos<sup>16</sup>. Así por ejemplo, se ha descrito que dos pacientes tratados con **delavirdina**, **saquinavir** y didanosina en tratamiento quimioterápico con **paclitaxel**, experimentaron una toxicidad severa a la quimioterapia, probablemente como consecuencia de la inhibición del CYP3A producida por delavirdina y/o saquinavir<sup>53</sup>.

Por el contrario, los inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósidos y nucleótidos, inhibidores de la integrasa, inhibidores de la fusión y antagonistas CCR5 no son inductores ni inhibidores del citocromo P450 por lo que las interacciones con la terapia oncológica es poco probable. No obstante, con el uso de inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósidos y nucleótidos como zidovudina, didanosina y estavudina hay que tener presente la toxicidad aditiva hematológica o neurológica que puede tener lugar. Del mismo modo, el uso de tenofovir en paciente con agentes antineoplásicos que presentan eliminación renal, debe realizarse con precaución por su potencial nefrotoxicidad.

#### 4.7. Antiepilépticos<sup>54</sup>

Las convulsiones son un problema relativamente frecuente en pacientes con cáncer. La incidencia de epilepsia en presencia de tumores primarios a nivel del SNC es alta, más frecuente para oligodendrogliomas (92%), astrocitomas (70%) y meningiomas (70%). La probabilidad de metástasis cerebrales es variable en función del tipo de cáncer primario, el mayor porcentaje de pacientes con metástasis cerebrales se ha observado en cáncer de pulmón (18-64%) y mama (2-21%). En estas situaciones es probable la aparición de convulsiones y la necesidad de tratamiento epiléptico a medio-largo plazo. De hecho, aproximadamente el 4% de los pacientes epilépticos presentan como causa la presencia de un tumor cerebral.

El mayor número de interacciones que tienen lugar entre antiepilépticos y citostáticos son de tipo farmacocinético. Las isoenzimas de mayor relevancia identificadas en las interacciones entre estos grupos de fármacos son CYP3A4, CYP2C9 Y CYP2C19. Antiepilépticos con efecto inductor del CYP450 (**carbameceptina**, **fenitoína**, **fenobarbital** y **primidona**) pueden causar una dismi-

nución en las concentraciones de los fármacos citostáticos metabolizados por ellos. A su vez, la inducción o inhibición del CYP450 por parte de fármacos citostáticos puede conducir a toxicidad o bien a pérdida del control de la epilepsia. La probabilidad de interacciones a este nivel disminuye cuando se seleccionan otros fármacos alternativos entre ellos ácido valproico, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam y zonisamida. No obstante, si deben ser utilizadas combinaciones con potencialidad de interacción, las concentraciones séricas de los fármacos deben ser frecuentemente monitorizadas para evitar la toxicidad y garantizar la efectividad de la quimioterapia y del tratamiento antiepiléptico. En la Tabla 3 se resumen las principales interacciones que afectan a los fármacos antiepilépticos cuando se administran con antineoplásicos.

**Tabla 3.**  
Efecto de los antineoplásicos sobre la farmacocinética de los antiepilépticos

Disminución de la concentración plasmática del antiepiléptico		
Antineoplásico	Antiepiléptico	Mecanismo
Bleomicina	Fenitoína	Reducción de su absorción gastrointestinal
Citarabina		
Docetaxel		
Sorafenib		
Sunitinib		
Alcaloides de la vinca (vincristina, vinblastina, vinorelbina)	Fenitoína	Inducción del metabolismo hepático
Doxorubicina		
Dexametasona		
Etoposido	Fenitoína	Reducción de su absorción gastrointestinal, desplazamiento de la unión a proteínas plasmáticas y aumento de la eliminación hepática
Carboplatino		
Cisplatino	Carbameceptina, fenitoína y ácido valproico	Aumento de la eliminación
Doxorubicina	Carbameceptina	Reducción de su absorción gastrointestinal o aumento de la eliminación

Continuación Tabla 3.

<b>Tabla 3.</b> Efecto de los antineoplásicos sobre la farmacocinética de los antiepilépticos		
Disminución de la concentración plasmática del antiepiléptico		
Metotrexato	Fenitoína	Reducción de su absorción gastrointestinal y desplazamiento de la unión a proteínas plasmáticas
Metotrexato	Ácido valproico	Reducción de su absorción gastrointestinal
Aumento de la concentración plasmática del antiepiléptico		
Antineoplásico	Antiepiléptico	Efecto potencial
5-FU, capecitabina, tegafur y UFT <sup>55</sup>	Fenitoína	Inhibición del CYP2C9 e inhibición de la actividad del ácido fólico (cofactor)
Erlotinib <sup>56</sup>	Fenitoína	Inhibición competitiva del metabolismo o efecto inhibitorio de erlotinib del CYP2C9 y CYP2C19 o desplazamiento de la unión a la albúmina con aumento e la fracción libre de fenitoína
Tamoxifeno	Fenitoína	Inhibición del metabolismo hepático

Varias de estas interacciones como las referentes a etopósido y doxorubicina sobre las concentraciones séricas de fenitoína deben valorarse cuidadosamente ya que los estudios en los que han sido descritas se han realizado con un tratamiento quimioterápico combinado, utilizando varios citostáticos e incluyendo siempre al cisplatino, con capacidad probada en monoterapia de disminuir las concentraciones de fenitoína.

## 5. INTERACCIONES CON PLANTAS MEDICINALES

Los pacientes oncológicos recurren con frecuencia, y especialmente en estadios avanzados de su enfermedad, a la llamada medicina alternativa y complementaria, la cual puede definirse como un grupo diverso de sistemas de cuidados sanitarios, prácticas y productos que no se consideran parte de la medicina convencional. Esta medicina alternativa utiliza, como parte de las terapias con base biológica, sustancias que se encuentran en la naturaleza como plantas, alimentos y vitaminas<sup>57</sup>. Se sabe que en Estados Unidos, entre el 54% y el 77% de los pacientes con cáncer utilizan la medicina alternativa y complementaria junto a la terapia convencional y que al menos un 72% no informan a su oncólogo de ello.

Aunque los estudios de interacción entre las plantas medicinales y los fármacos convencionales son escasos, sí que se dispone de algunos datos que indican que parte de la variabilidad en la farmacocinética de éstos últimos puede explicarse por este tipo de interacciones así como algunas situaciones de toxicidad inesperada o de fracaso terapéutico<sup>58</sup>.

Con el conocimiento reciente del papel de los receptores nucleares en la inducción de algunas isoformas del CYP y de los transportadores de xenobióticos ABC, se ha comprobado que los principios activos de algunas plantas medicinales como la **hierba de San Juan** pueden actuar como ligandos de estos receptores (especialmente del PXR) e intervenir a través de ello en la regulación transcripcional de CYP3A4 y gp-P, fundamentalmente, y también de otras enzimas y transportadores como CYP2B6, CYP2C9, UGT1A1, sulfotransferasas, glutatión-S-transferasas y MRP2 (ABCC2)<sup>59</sup>.

En la tabla 4 se muestran las **plantas medicinales** de las que se dispone de información sobre su posible interacción sobre enzimas del CYP o transportadores de fármacos haciendo mención al tipo de interacción que cabe esperar y sobre que isoformas. En la tabla 5 se indican los citostáticos que podrían verse afectados por el uso conjunto con alguna de estas hierbas medicinales.

Algunos autores atribuyen los resultados conflictivos con algunas plantas a la amplia variabilidad en la composición fitoquímica de los extractos de plantas disponibles en el comercio.

También debe tenerse en cuenta que en ocasiones los efectos producidos por una planta pueden cambiar según el uso sea esporádico o continuo o bien si se utiliza a dosis bajas o elevadas. Así, se ha observado que el ajo presenta actividad inhibitoria sobre la isoforma CYP3A4 pero utilizado a altas dosis puede inducir la actividad de esta enzima así como la de glutatión-S-transferasa.

**Tabla 4.**  
Efecto de las plantas medicinales en el sistema CYP y transportadores ABC

Planta	Nombre Científico	Uso principal	Componente activo	CYP/ABC
Ajo	Allium Sativum	Hipercolesterolemia	Allicina	Inhibitorio: 2E1 (dosis-dependiente con cambio a inducción)
Gingko	Gingko biloba	Demencia, Claudicación intermitente	Gingkolide B	Inhibitorio: 2C9/3A4
Kava	Piper methysticum	Ansiedad	Kavalactonas	Inhibitorio: 3A4 y otros
Ginseng	Panax ginseng	Fatiga física y mental	Ginsenosidos	Inhibitorio: 3A4/gp-P
Echinacea	Echinacea purpurea	Sistema inmune	Flavonoides	Variable: 3A4/2C9/MRP1
Cardo mariano	Silybum marianum	Alteración hepática	Silimarina	Desconocido en CYP e inhibitorio para gp-P

Continuación Tabla 4.

<b>Tabla 4.</b> Efecto de las plantas medicinales en el sistema CYP y transportadores ABC				
Planta	Nombre Científico	Uso principal	Componente activo	CYP/ABC
Aceite de primula	Oenothera biennis	Síndrome premens-trual	Ácido cis-linoléico	Inhibitorio: 3A4/2C9/1A2/2D6/2C19
Cúrcuma	Curcuma longa	Gastrointestinal	Curcumina	Inhibitorio:gp-P
Té verde	Camellia sinensis	Como antioxidante	Quercetina y catequinas	Inhibitorio:gp-P
Pimienta	Piper nigrum	Carminativo	Piperina	Inhibitorio:gp-P
Sabal	Serenoa repens	Hiperplasia próstata	Varios	Desconocido
<b>Semilla de uva</b>	Vitis vinifera	Rinitis alérgica	Quercetina y catequinas	Inhibitorio: gp-P
<b>Soja</b>	Glycine max	Síndrome premenstrual	Genisteína	Inhibitorio: 1A/2A6/2C9/2C19/3A4/2D6/gp-P/MRP1/MRP2
<b>Hipérico</b>	Hypericum perforatum	Depresión moderada	Hiperforina	Inductor: 3A4/2C9/2C19/2B6/2E1/gp-P
<b>Valeriana</b>	Valeriana officinalis	Stress y ansiedad	Valeprotiatos	Inhibidor: 2C9/2C19

<b>Tabla 5.</b> Interacción entre plantas medicinales y antineoplásicos	
Planta medicinal	Recomendación en pacientes oncológicos
<b>Ajo</b>	Evitar su empleo con dacarbacina. Precaución con otros agentes
<b>Echinacea</b>	Evitar su uso junto a irinotecan, etopósido, tenipósido, taxanos, alcaloides de la vinca, e inhibidores de tirosin-kinasa
<b>Kava</b>	Evitar si daño hepático o quimioterapia hepatotóxica. Precaución con irinotecan, etopósido, tenipósido, taxanos, alcaloides de la vinca, e inhibidores de tirosin-kinasa
<b>Gingko</b>	Precaución con irinotecan, etopósido, tenipósido, taxanos, alcaloides de la vinca, e inhibidores de tirosin-kinasa y no recomendado con adriamicina, dacarbacina y platino
<b>Soja</b>	Evitar con tamoxifeno y en pacientes con receptores de estrógenos positivos y cáncer de mama u ovario

Planta medicinal	Recomendación en pacientes oncológicos
<b>Hipérico</b>	Evitar con todo tipo de citostático
<b>Aceite de Primula</b>	No se esperan interacciones importantes aunque precaución en citostáticos con alta extracción por posible desplazamiento de unión proteica.
<b>Sabal</b>	No mantener precauciones especiales
<b>Valeriana</b>	Precaución con tamoxifeno, ciclofosfamida, tenipósido
<b>Semilla de uva</b>	Precaución con irinotecan, ciclofosfamida, imatinib, etopósido, tenipósido, taxanos, alcaloides de la vinca, adriamicina, dacarbacina y análogos de platino

## 6. INTERACCIONES FÁRMACO-ALIMENTO

Actualmente la mayoría de tratamientos antineoplásicos se siguen administrando por vía parenteral, mayoritariamente intravenosa, aunque la vía oral se consolida en los tratamientos de primera línea como sucede en el cáncer colorrectal metastásico y capecitabina, al haberse demostrado que para los profármacos de 5-fluorouracilo y fluoropirimidonas, la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global, así como los perfiles de toxicidad, no son diferentes de los tratamientos intravenosos<sup>60</sup>. Además, los nuevos antineoplásicos orales, con mecanismos de acción basados en bloquear nuevas dianas terapéuticas o vías metabólicas, son una alternativa terapéutica en crecimiento constante<sup>61</sup>.

La dimensión clínica de **las interacciones fármaco-alimento (iFA)** está focalizada en el fallo de tratamiento y en la morbilidad farmacoterapéutica y nutricional en el paciente, de hecho, las normativas legales exigen para los nuevos medicamentos orales especialmente de estrecho índice terapéutico, demostrar la ausencia de efecto en sus perfiles de eficacia y seguridad por su ingesta con alimentos, además de información sobre el origen farmacocinético, farmacodinámico, farmacéutico o farmacogenético de estas situaciones y su alcance en los diferentes grupos de población. Así, la FDA recomienda realizar estudios de biodisponibilidad de los medicamentos orales, en situación de ayuno y con alimento, para demostrar que son bioequivalentes ambas situaciones de administración<sup>62</sup>. No obstante, la magnitud de la modificación de la respuesta farmacocinética no siempre determina, ni lineal ni proporcionalmente, la gravedad de la modificación farmacodinámica, admitiéndose en este sentido que la respuesta farmacodinámica o relevancia clínica está menos documentada que las modificaciones farmacocinéticas. Además, en caso de no poder demostrarse bioequivalencia, basada exclusivamente en parámetros farmacocinéticos, se debe explicar que estos cambios en el fármaco no se traducen en cambios farmacodinámicos en el paciente, ni interfieren con el perfil de eficacia y seguridad del tratamiento. En efecto, para gefinitib un incremento medio en C<sub>max</sub> del 37%, tan solo se traduce en un 6% de aumento de los efectos adversos en el paciente<sup>63</sup>.

En general, las iFA se manifiestan con una alta variabilidad en su respuesta clínica, lo que dificulta su relación con el fallo de tratamiento o la toxicidad en el paciente. Por otro lado, durante el periodo comprendido entre 2002 y 2006, para los antineoplásicos orales las publicaciones sobre iFA representaron alrededor del 10% del total de publicaciones en Pubmed; sin embargo, al aplicar el filtro o requisito de metodología de ensayo clínico, el porcentaje de artículos escasamente alcanzó el 1% del total de publicaciones, desmostrándose la importante limitación que este aspecto representa para incorporar la información proporcionada a la práctica asistencial.

En la **tabla 6** se recogen los resultados de una revisión sistemática de iFA con antineoplásicos orales en relación con el tipo de alimento y el cambio identificado respecto a los valores de referencia para AUC, Cmax y Tmax, expresado en porcentaje<sup>64</sup>. Asimismo, se indica el cumplimiento del criterio de bioequivalencia y las recomendaciones expresadas para los diferentes antineoplásicos en los artículos seleccionados y según su significación clínica. Se evidencia que el 63% de estos fármacos estarían en "condiciones ideales" para su administración oral con o sin alimentos, indistintamente, porque no se modifican de manera significativa los valores medios de AUC y Cmax en ambas condiciones. El resto de los fármacos deben administrarse siguiendo una norma respecto a la ingesta de alimentos y así, hasta en un 21% de estos fármacos se recomienda su administración con alimentos y un 16% sin alimentos. De los 19 fármacos antineoplásicos orales estudiados con el objetivo de establecer la presencia o ausencia de iFA, únicamente para el 42% se puede demostrar la condición de bioequivalencia; es decir, se cumple el criterio de que ambos límites (superior e inferior) del IC 90% del AUC están incluidos en el ámbito de valores 0,8 y 1,25. Para los 11 antineoplásicos restantes (58%) los estudios de iFA evidencian condición de no bioequivalencia; es decir, uno o los dos límites del IC 90% se sitúa por encima o por debajo del ámbito de valores aceptado para los IC90% de la razón de los parámetros medios de AUC y Cmax obtenidos en la situación "con o sin alimentos", para estos fármacos. Estas variaciones en el AUC o Cmax no parecen ser clínicamente determinantes ya que en la práctica asistencial no se utiliza el criterio de bioequivalencia para las iFA; tampoco parece existir evidencia para establecer el grado de correlación entre este dictamen y su respuesta en el paciente.

**Tabla 6.**  
Porcentaje de cambio en los valores de referencia para AUC, Cmax y Tmax en presencia de alimentos, bioequivalencia y recomendaciones para la administración

Antineoplásico oral	Alimento Contenido graso	Parámetros farmacocinéticos			Población de estudio (PK/total)	BE (0,8-1,25)	Recomendación para su administración
		AUC (%)	Cmax (%)	Tmax (h)			
R-Bicalutamida	Alto	NA	+14	-5	S (15/15)	Sí	Administrar con/sin alimentos
S-Bicalutamida		NA	+19	NA		No	
CI-1040	Alto	+400	+460	NA	P (29/77)	No	Administrar con alimentos

Antineoplásico oral	Alimento Contenido graso	Parámetros farmacocinéticos			Población de estudio (PK/total)	BE (0,8-1,25)	Recomendación para su administración
		AUC (%)	Cmax (%)	Tmax (h)			
Erlotinib_DU DM	Alto	+97	+57	+1,5	S (18/21)	No	Administrar sin alimentos
	Alto	+37	+33	+1,2	S (22/36)	No	
Exemestano	Alto	+39	+59	+1	S (12/12)	No	Administrar con o sin alimentos
5-fluorouracilo	Alto	-9	-25	+1-1,5	P (12/12)	Sí	Administrar con/sin alimentos
Gefitinib	Alto	+37	+32	NA	S (26/96)	No	Administrar con o sin alimentos
	Alto	-14	-34	+1	S (18/57)		
Indibulina	SD	+15	-17	NA	P (6/14)	No	Administrar con alimentos
Irinotecan SN-38	Alto	+13 +17	SD	SD	P (16/25)	No No	Administrar con/ sin alimentos
Lapatinib	Alto	+400	+300	+2	P (27/27)	No No	Administrar sin alimentos
	Bajo	+270	+250	NA			
Letrozol	Estándar	-9%	-23%	+1	S (12/12)	Sí	Administrar con o sin alimentos
Lonafarnib_DU DM	Alto	-23	-50	-5	S (12/12)	No	DU: Administrar con o sin alimentos DM: Administrar con alimentos
	Alto	NA	NA	NA	P (19/19)	Sí	
MM1270B	Ligero	-10	-40	NA	P (17/17)	Sí	Administrar con o sin alimentos
S-1 Tegafur Uracil 5-Fluorouracil CDHP Ácido Oxónico	Alto	NA	-60	+1,5	P (18/18)	Sí	Administrar con/ sin alimentos
		+12	+11	-1		Sí	
		-20	-10	+1		Sí	
		-14	-30	+1		Sí	
		-230	-240	+0,5		No	
Sunitinib SU12662	Alto	+18	+10	NA	S (16/16)	Sí	Administrar con o sin alimentos
		-5	-21	2		Sí	
Talidomida	Alto	-5,5	+10	+0,5-1,5	S (13/13)	Sí	Administrar con o sin alimentos
Topotecan	Alto	NA	NA	+1	P (18/18)	Sí	Administrar con/sin alimentos
UFT Tegafur Uracilo 5-fluorouracilo	Alto	NA	-34	+2	P (25/25)	Sí	Administrar sin alimentos
		-37	-76	+1		No	
		-37	-76	+1,5		No	
Vinorelbina	Estándar	-16	NA	+1	P (12/12)	No	Administrar con/sin alimento

Contenido graso estándar: menos del 50% del contenido calórico total procede de las grasas.

PK/total: población de pacientes con datos farmacocinéticos referentes a AUC y Cmax frente a pacientes totales incluidos en el estudio.

BE: Criterio bioequivalencia, los límites (superior e inferior) del intervalo de confianza de la razón entre la media geométrica de valores de AUC o Cmax, con alimentos y en condiciones de ayuno, han de estar comprendidos entre 0,8-1,25, para valores logotransformados (escala semilogarítmica).

NA: no afecta la biodisponibilidad del fármaco, SD: sin datos, AUC: área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo, Cmax: concentración plasmática máxima alcanzada, Tmax: tiempo en que se alcanza la concentración plasmática máxima (h). S: sanos, P: pacientes. Sin alimentos: 1 h antes o 2 h después de la ingesta. DU: dosis única, DM: dosis múltiple.

Metabolitos de capecitabina: 5'-DFCR (5'desoxi-5-fluorocitidina), 5'-DFUR (5' desoxi-5-fluorouridina), 5-FU (5-fluorouracilo), FUH2 (dihidro-5-fluorouracilo), FBAL (á-fluoro-á-alanina).

CI-1040: inhibidor selectivo de 2 kinasas específicas de la cascada de la Ras-mitogen-activated protein kinase (MAPK); MEK 1 y 2.

SN-38: metabolito activo de Irinotecan

MMI270B: inhibidor de las metaloproteinasas de la matriz extracelular (MMPs), enzimas responsables de la degradación de la matriz extracelular que constituye el tejido conectivo.

S-1: formulación oral de Tegafur (profármaco de 5-fluorouracilo), 5-cloro-2,4-dihidropiridina (inhibidor de la dihidropirimidina deshidrogenada o DPD) y ácido oxónico (inhibidor de la fosforibosilación de 5-fluorouracilo en la mucosa intestinal) en proporción molar 1:0,4:1.

SU12662: metabolito activo de Sunitinib.

UFT: fármaco compuesto por Tegafur (FT) y uracilo (1:4). FT es un profármaco de 5-fluorouracilo (5-FU) y uracilo, un inhibidor competitivo y reversible de la enzima Dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD), responsable del catabolismo de 5-FU.

Uno de los ejemplos mejor descritos de alimentos que modifican la actividad intestinal del CYP3A es el **zum de pomelo**. Se sabe que actúa como un potente inhibidor de la actividad intestinal del CYP3A4, y por lo tanto, aumenta la biodisponibilidad de varios fármacos. El efecto sobre la actividad del CYP3A4 hepático es pequeño, sin embargo, se ha demostrado que la ingesta de grandes cantidades de zumo de pomelo inhibe la actividad tanto del CYP3A4 intestinal como hepático. Así por ejemplo, la co-administración de 250 mL diarios reduce el aclaramiento plasmático de **docetaxel** un 63% con un incremento del AUC del 65% comparado con el AUC objetivo, inhibición comparable a la encontrada con ketoconazol para este fármaco<sup>65</sup>. Las sustancias identificadas que actúan como inhibidores clínicamente importantes del CYP3A4 son bergamotina y 6', 7'-dihidrobergamotina. También se sabe que estas sustancias actúan como inhibidores de la gp-P. En oncología, los datos sobre las interacciones de citostáticos orales con zumo de pomelo son muy limitados, y en cualquier caso, se considera que sus efectos son multifactoriales y consecuentemente muy difíciles de predecir por lo que en la mayoría de los casos no se recomienda tomar conjuntamente.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Blower P, de Wit R, Goodin S, Aapro M. Drug-drug interactions in oncology: Why are they important and can they be minimized?. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2005; 55: 117-142.
2. Liu WM. Enhancing the cytotoxic activity of novel targeted therapies—is there a role for a combinatorial approach?. *Curr Clin Pharmacol*. 2008; 3(2): 108-17.
3. Yap TA, Omlin A, de Bono JS. Development of therapeutic combinations targeting major cancer signaling pathways. *J Clin Oncol*. 2013; 31: 1592-1605.
4. Milano G, Spano JP, Leyland-Jones B. EGFR-targeting drugs in combination with cytotoxic agents: from bench to bedside, a contrasted reality. *Br J Cancer* 2008; 99: 1-5.
5. Ratain MJ and Cohen EE. The value meal: How to save \$ 1,700 per month or more Lapatinib. *J Clin Oncol* 2007; 25 (23): 1-2.
6. Zhou SF, Xue CC, Yu XQ, Li C, Wang G. Clinically important drug interactions potentially involving mechanism-based inhibition of cytochrome P450 3A4 and the role of therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monit* 2007; 29: 687–710.
7. Ohno Y, Hisaka A, Ueno M, Suzuki H. General framework for the prediction of oral drug interactions caused by CYP3A4 induction from *in vivo* information. *Clin Pharmacokinet* 2008; 47 (10): 669-680.
8. Zhang Y, Benet LZ. The gut as a barrier to drug absorption: combined role of cytochrome P450 3A and P-glycoprotein. *Clin Pharmacokinet*. 2001; 40: 159-168.
9. Harmsen S, Meijerman I, Beijnen JH, Schellens JHM. The role of nuclear receptors in pharmacokinetic drug-drug interactions in oncology. *Cancer Treatment Reviews* 2007; 33: 369-380.
10. Smith P, Bullock JM, Booker BM, Haas CE, Berenson CS, Jusko WJ. The influence of St. John's wort on the pharmacokinetics and protein binding of imatinib mesylate. *Pharmacotherapy* 2004; 24: 1508-14.
11. Mathijssen RH, Verweij J, de Bruijn P, Loos WJ, Sparreboom A. Effects of St. John's wort on irinotecan metabolism. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1247-9.
12. Tam LS, Holford N, Hor SY *et al*. Lack of association of single-nucleotide polymorphisms in Pregnane X receptor, Hepatic nuclear factor 4a, and Constitutive androstane receptor with Docetaxel pharmacokinetics. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 7126-7132.
13. Kanamitsu SI, Ito K, Okuda H *et al*. Prediction of *in vivo* drug-drug interactions based on mechanism-based inhibition from *in vitro* data: inhibition of 5-fluorouracil metabolism by (E)-5-(2-bromovinyl) uracil. *Drug metab Dispos* 2000; 28: 467-74.
14. Vetch CJ, Wagner GL, Wilms EB. Interactions between antiepileptic and chemotherapeutic drugs. *Lancet neurology*. 2003; 2: 404-409.
15. Carcelero E, Anglada H, Tuset M, *et al*. Interactions between oral antineoplastic agents and concomitant medication: a systematic review. *Expert Opin. Drug Saf*. 2013; 12(3): 403-420.
16. Scripture CD, Figg WD. Drug interactions in cancer therapy. *Nat Rev Cancer*. 2006; 6(1):546-58.
17. Baena-Cañada JM, Martínez MJ, García-Olmedo O, Jiménez-Bárceñas R, Muriel-Cueto P. Interaction between capecitabine and brivudin in a patient with breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2010; 6: 55-58.
18. De Jong JA, van der Bol JM, Mathijssen RH, Loos WJ, Mathôt RA, Kitzen JJ, *et al*. Irinotecan chemotherapy during valproic acid treatment: pharmacokinetic interaction and hepatotoxicity. *Cancer Biol Ther* 2007; 6 (9): 1368-74.
19. Armijo JA, Sánchez MB, Campos C, Adín J. The interactions of antiepileptic drugs in oncology practice *Rev Neurol*. 2006; 42 (11): 681-90.
20. Jansman FG, Idzinga FS, Smit WM, de Graaf JC, Coenen JL *et al*. Classification and occurrence of clinically significant drug interactions with irinotecan and oxaliplatin in patients with metastatic colorectal cancer. *Clinical Therapeutics* 2005; 27 (3): 327-335.
21. Frenia ML, Long KS. Methotrexate and nonsteroidal antiinflammatory drug interactions. *Ann Pharmacother*. 1992; 26(2): 234-7.
22. Nozaki Y, Kusuvara H, Endou H, Sugiyama Y. Quantitative evaluation of the drug-drug interactions between methotrexate and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the renal uptake process based on the contribution of organic anion transporters and reduced folate carrier. *J Pharmacol Exp Ther*. 2004 Apr; 309(1): 226-34.

23. Suzuki K, Doki K, Homma M, Tamaki H, Hori S, Ohtani H, Sawada Y, Kohda Y. Co-administration of proton pump inhibitors delays elimination of plasma methotrexate in high-dose methotrexate therapy. *Br J Clin Pharmacol.* 2009; 67(1): 44-9.
24. Beijnen JH, Schellens JHM. Drug interactions in oncology. *Lancet Oncol* 2004; 5: 489-96.
25. Mounier N, Katlama C, Costagliola D. *et al.* Drug interactions between antineoplastic and antiretroviral therapies: Implications and management for clinical practice. *Critical review in Oncology/Hematology* 2009; 72: 10-20.
26. Antoniou T, Tseng AL. Interactions between antiretrovirals and antineoplastic drug therapy *Clin Pharmacokinet.* 2005; 44(2): 111-45.
27. Bardelmeijer HA, Ouwehand M, Buckle T., *et al.* Low systemic exposure of oral docetaxel in mice resulting from extensive first-pass metabolism is boosted by ritonavir. *Cancer Res* 2002; 62: 6158-64.
28. Kruijtzter CMF, Beijnen JH, *et al.* Weekly oral paclitaxel as first-line treatment in patients with advanced cancer. *Ann Oncol* 2003; 14: 197-204.
29. Hudachek SF, Gustafson DL. Coadministration of lapatinib increases exposure to docetaxel but no doxorubicin in the small intestine of mice. *Anticancer Drugs.* 2013; 24 (9): 958-68.
30. Liu J, Lee H, Allen C. Formulation of drugs in block copolymer micelles: drug loading and release *Curr Pharm Des.* 2006; 12(36): 4685-701.
31. Esposito M, Venturini M, Vannozzi MO, Tolino G, Lunardi G, Garrone O, *et al.* Comparative Effects of Paclitaxel and Docetaxel on the Metabolism and Pharmacokinetics of Epirubicin in Breast Cancer Patients. *J Clin Oncol.* 1999; 17: 1132-1140.
32. Venturini M, Lunardi G, Mastro L, *et al.* Sequence effect of epirubicin and paclitaxel treatment on pharmacokinetics and toxicity. *J Clin Oncol* 2000; 18(10): 2116-2125.
33. Valero V, Perez E, Dieras V. Doxorubicin and taxane combination regimens for metastatic breast cancer: focus on cardiac effects. *Semin Oncol* 2001; 28 (4suppl 12): 15-23.
34. Elkiran T, Harputluoglu H, Yasar U, Babaoglu MO, *et al.* Differential alteration of drug-metabolizing enzyme activities after cyclophosphamide/adriamycin administration in breast cancer patients. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2007; 29 (1): 27-32.
35. Zuccherro FJ, Morgan MJ, Sommer CD. *Evaluations of drug interactions.* St. Louis, MO. First DataBank; 2001.
36. Hilkens PHE, Pronk LC, Verweij J, *et al.* Peripheral neuropathy induced by combination chemotherapy of docetaxel and cisplatin. *Br J Cancer* 1997; 75: 417-422.
37. Wang H, Li M, Rinchart JJ, Zhang R. Dexamethasone as a chemoprotectant in cancer chemotherapy: hematoprotective effects and altered pharmacokinetics and tissue distribution of carboplatin and gemcitabine. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2004; 53: 459-467.
38. Vecht CJ, Wagner GL, Wilms EB. Interactions between antiepileptic and chemotherapeutic drugs. *Lancet Neurol.* 2003; 2 (7): 404-9.
39. Scripture CD, Sparreboom A, Figg WF. Modulation of cytochrome P450 activity: implications for cancer therapy. *Lancet Oncol* 2005; 6: 780-789.
40. Rochat B. Role of cytochrome P-450 activity in the fate of anticancer agents and in drug resistance. Focus on tamoxifen, paclitaxel and imatinib metabolism. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44(4) 349-366.
41. Dutreix C, Peng B, Mehring G, *et al.* Pharmacokinetic interaction between ketoconazole and imatinib mesylate (Glivec) in healthy subjects.. *Cancer Chemother Pharmacol* 2004; 54: 290-294.
42. Swaisland H, Smith RP, Farebrother J, Laight A. The effect of the induction and inhibition of CYP3A4 on the pharmacokinetics of single oral doses of ZD1839 ("Iressa"), a selective epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI), in healthy male volunteers. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21 (abstract 328).
43. Stuurman FE, Nuijen B, Beijnen JH *et al.* Oral anticancer drugs: mechanisms of low bioavailability and strategies for improvement. *Clin Pharmacokinet* 2013, 52: 399-414.
44. Stearns V, Johnson MD, Rae JM, *et al.* Active tamoxifen metabolite plasma concentrations after coadministration of tamoxifen and the selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine. *J Natl Cancer Ins* 2003; 95: 1758-64.
45. Yap KYL., Tay WL, Chui WK, Chan A. Clinically relevant drug interactions between anticancer drugs and psychotropic agents. *European Journal of Cancer Care* 2011; 20, 6–32.

46. Jin Y, Desta Z, Stearns V, Ward B, Ho H, Lee KH, *et al.* CYP2D6 Genotype, Antidepressant Use, and Tamoxifen Metabolism During Adjuvant Breast Cancer Treatment. *J Natl Cancer Ins* 2005; 1 (97): 30-39.
47. Wasif Saif M, Wasif N. Interaction between capecitabine and gemcitabine with warfarin in a patient with pancreatic cancer. *JOP. J Pancreas* (online). 2008; 9(6): 739-43 (<http://www.joplink.net>).
48. Thomas KS, Billingsley A, Amarshi N, Nair BA. Elevated international normalized ratio associated with concomitant warfarin and erlotinib. *Am J Health Pharm.* 2010; 67(17): 1426-1439.
49. Cagnoni PJ, Matthes S, Day TC, *et al.* Modification of the pharmacokinetics of high-dose cyclophosphamide and cisplatin by antiemetics. *Bone Marrow Transplant* 1999; 24: 1-4.
50. de Jonge ME, Huitema ADR, Holtkamp MJ, van Dam SM, Beijnen JH, Rodenhuis S. Aprepitant inhibits cyclophosphamide bioactivation and thiotepa metabolism. *Cancer Chemother Pharmacol* 2005; 56: 370-78.
51. Veeraputhiran M, Sundermeyer M. Rhabdomyolysis resulting from pharmacologic interaction between erlotinib and simvastatina. *Clinical Lung Cancer.* 2008; 4 (9): 232-234.
52. de Wit R, Verweij J, Bontenbal M *et al.* Adverse effect on bone marrow protection of prechemotherapy granulocyte colony-stimulating factor support. *J Natl Cancer Inst* 1996; 14: 935-40.
53. Schwartz JD, Howard W, Scadden DT. Potential interaction of antiretroviral therapy with paclitaxel in patients with AIDS-related Kaposi's sarcoma. *AIDS* 1999;13: 283-284.
54. Yap KYL, Chui WK, Chan A. Drug interactions between chemotherapeutic regimens and antiepileptics. *Clin Ther* 2008; 30: 1385.1407.
55. Vetch CJ, Wagner GL, Wilms EB. Interactions between antiepileptic and chemotherapeutic drugs. *Lancet neurology.* 2003; 2: 404-409.
56. Grenader T, Gipps M, Shavit L, Gabizon A. Significant drug interaction: phenytoin toxicity due to erlotinib. *Lung Cancer* 2007; 57: 404-406.
57. Sparreboom A, Cox MC, Achayra MR, Figg WD. Herbal remedies in the United States: potential adverse interactions with anticancer agents. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2489-2503.
58. Tascilar M, de Jong FA, Verweij J *et al.* Complementary and alternative medicine during cancer treatment: beyond innocence. *The Oncologist* 2006; 11: 732-741.
59. Meijerman I, Beijnen JH, Schellens JHM. Herb-Drug interactions in Oncology: focus on mechanisms of induction. *The Oncologist* 2006; 11: 11: 742-752.
60. Van Cutsem E, Hoff PM; Harper P, Bukowski RM, Cunningham D, Dufour P, *et al.* Oral capecitabine vs intravenous 5-fluorouracil and leucovorin: integrated efficacy data and novel analyses from two large, randomised, phase III trials. *Br J Cancer* 2004; 90: 1190-1197.
61. Goodin S. Oral chemotherapy agents: understanding mechanism of action and drug interactions. *Am J Health Syst Pharm* 2007; 64 (9 Suppl 5): S15-24.
62. Guidance for Industry. Drug interaction studies-study design, data analysis, and implications for doping and labelling (Draft Guidance). USA. FDA. September, 2006. *Clinical Pharmacology.*
63. Swaisland HC, Smith RP, Laight A, Kerr DJ, Ranson M, Wilder-Smith CH, Duvauchelle T. Single-Dose clinical pharmacokinetic studies of Gefitinib. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44 (11): 1165-1177.
64. Jiménez Torres NV, Romero Crespo I, Ballester solaz M, Albert Marí A, Jiménez Arenas V. Interacción de los antineoplásicos orales con los alimentos: revisión sistemática. *Nutr Hosp.* 2009; 24 (3); 260-272.
65. Valenzuela B, Rebollo J, Pérez T, Brugarolas A, Pérez-Ruixo JJ. Effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics of docetaxel in cancer patients: a case report. *Br J Pharmacol.* 2011; 72 (6): 978-81.

---

**CAPÍTULO 5**

**INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS DE LA TERAPIA  
ANTICOAGULANTE Y ANTIAGREGANTE**

**Lourdes Girona Brumós y Pilar Lalueza Broto**

---

## 1. INTRODUCCIÓN

Los pacientes en tratamiento anticoagulante y/o antiagregante están frecuentemente polimedificados, por lo que el conocimiento y manejo de las interacciones farmacológicas (IF) adquiere una gran importancia para el éxito de la terapia. El tratamiento con fármacos antitrombóticos ha demostrado reducir la incidencia de muerte y de eventos cardioembólicos en pacientes con fibrilación auricular y en pacientes con prótesis valvulares cardíacas así como la incidencia de muerte y recurrencias en pacientes con tromboembolismo venoso.

La tromboprofilaxis con **heparinas de bajo peso molecular** (HBPM) ha demostrado reducir el riesgo de enfermedad tromboembólica (ETV) y la mortalidad por tromboembolismo pulmonar (TEP), y se consideran actualmente de elección según las principales guías de práctica clínica<sup>1</sup>.

Los anticoagulantes orales **antagonistas de la vitamina K** (AVK) son fármacos ampliamente utilizados en la prevención y tratamiento de episodios trombóticos tanto venosos como arteriales.

Los **fármacos antiagregantes plaquetarios** reducen la incidencia de muerte y eventos recurrentes en pacientes con enfermedades coronarias, cerebrales y periféricas.

Con el fin de buscar alternativas a la heparina y a los AVK, se han desarrollado inhibidores más específicos con la esperanza de reducir el riesgo de hemorragia.

Así, para evitar la conversión de protrombina a trombina, se ha comercializado **fondaparinux**, un inhibidor indirecto del FXa, que se administra por vía parenteral, tiene una semivida de eliminación larga y que requiere ajuste de dosis según la función renal.

La inhibición de la **trombina** o FIIa impide la conversión de fibrinógeno a fibrina y la formación de coágulo. A este grupo pertenecen la **bivalirudina**, comercializada en 2005, y el **dabigatran**, nuevo anticoagulante de administración oral. El **rivaroxaban** y el **apixaban**, inhibidores del FXa, completan la lista de los nuevos anticoagulantes comercializados con objeto de cubrir mejor la terapia anticoagulante<sup>2</sup>.

La hemorragia, la principal complicación de la terapia antitrombótica y fibrinolítica, sigue siendo el gran problema de estos medicamentos. Por ello uno de los objetivos de la investigación farmacológica, sería mejorar la seguridad en la utilización de los antitrombóticos, fármacos ampliamente utilizados en pacientes de más de 65 años y normalmente en atención domiciliaria. Budnitz *et al* en un seguimiento durante 2004-2005 de las visitas a urgencias en EEUU (*National Electronic Injury Surveillance System-Cooperative Adverse Drug Event Surveillance System*) de pacientes mayores de 65 años reveló que el 27,7% de ellas correspondieron a tan sólo tres medicamentos (warfarina 17,3%; aspirina 5,7% y clopidogrel 4,7%)<sup>3</sup>.

Malone DC *et al*<sup>4</sup> mediante una sistemática de “panel de expertos” identificaron las interacciones fármaco-fármaco clínicamente importantes. Los expertos consideraron inicialmente 56 interacciones y finalmente se seleccionaron mediante metodología *Delphi* modificada 25 interacciones de las cuales 5 incluían a la warfarina.

Hay que recordar, que si bien la **warfarina** es el AVK más utilizado en EEUU y Europa, en España lo es el **acenocumarol**. Como veremos a lo largo de este capítulo, el perfil farmacocinético y farmacodinámico es similar y debemos tener las mismas precauciones con ambos fármacos.

Los medicamentos antitrombóticos utilizados se detallan en la tabla 1. Son los comercializados actualmente en España<sup>5</sup>.

<b>Tabla 1.</b>		
<b>Medicamentos antitrombóticos</b>		
<b>Antagonistas de la vitamina K</b>	Ticlopidina	Heparina
Acenocumarol	Tirofiban	Nadroparina
Warfarina	Triflusal	Tinzaparina
<b>Antiagregantes plaquetarios</b>	<b>Enzimas</b>	<b>Inhibidores de la trombina</b>
Abciximab	Alteplasa	Bivalirudina
Ácido acetilsalicílico	Retepasa	Dabigatran
Cilostazol	Tenecteplasa	Desirudina
Clopidogrel	Uroquinasa	<b>Inhibidores del Factor X</b>
Dipiridamol	<b>Heparinas y derivados</b>	Apixaban
Epoprostenol	Antitrombina $\alpha$ -recombinante	Rivaroxaban
Eptifibatida	Antitrombina III	<b>Otros antitrombóticos</b>
Iloprost	Bemiparina	Proteína C humana
Prasugrel	Dalteparina	Fondaparinux
Ticagrelor	Enoxaparina	

## 2. ANTICOAGULANTES ORALES ANTAGONISTAS DE LA VITAMINA K

La **warfarina (WAR)** y el **acenocumarol (AC)** son AVK, cumarínicos, utilizados en la prevención y tratamiento de episodios trombóticos tanto venosos como arteriales. El tratamiento anticoagulante tiene como objetivo disminuir la coagulabilidad de la sangre para evitar la formación de trombos, pero sin anularla completamente. Se administra a pacientes que han sufrido una trombosis o embolia, para prevenir que se repita, y en pacientes en situación de riesgo.

Son fármacos de intervalo terapéutico estrecho que se dosifican utilizando el cociente (o relación) normalizado internacional, conocido como INR (*international normalized ratio*) y las concentraciones plasmáticas por encima o por debajo del intervalo producirán riesgo de hemorragia o de trombosis respectivamente. El intervalo normal del INR se sitúa entre 0,8 y 1,2, y para pacientes que deben estar anticoagulados se busca que se encuentre entre 2 y 3, y en ocasiones entre 2,5 y 3,5.

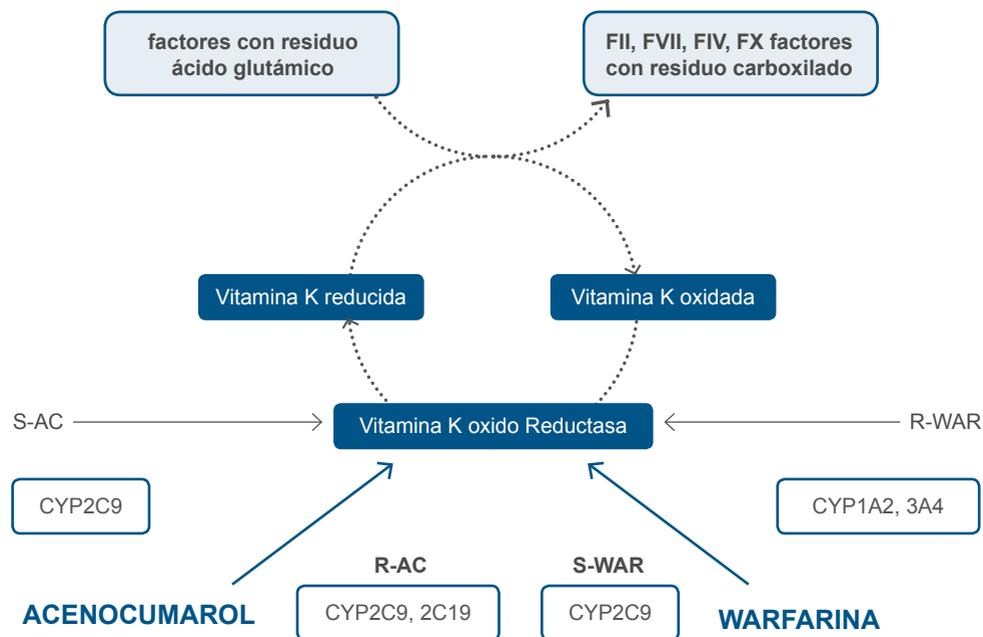
### Idea Clave

- *Muchos pacientes no consiguen mantener un valor de INR adecuado y constante dentro del intervalo terapéutico y los factores de riesgo que se han documentado como causantes de ello son la edad, la dieta, los factores genéticos y ambientales y sobre todo, la interacción con otros fármacos.*

Es importante tomar el AVK cada día a la misma hora y en condiciones similares. Se recomienda una hora antes de la comida o de la cena y mantener la dieta y evitar cierta fitoterapia.

Hay que tener en cuenta que algunas enfermedades que cursan con disminución de la síntesis de los factores de la coagulación como las patologías hepáticas, los estados hipermetabólicos y el hipertiroidismo pueden producir un aumento en el efecto de los fármacos AVK.

Los AVK ejercen su efecto al inhibir la acción de la Vitamina K epóxido reductasa complejo 1 (VKORC1), necesaria para producir los factores de coagulación II (protrombina), VII, IX y X. La vitamina K es un cofactor natural en la síntesis de estos factores.



**Figura 1. Mecanismo de acción de los AVK y citocromos implicados en su metabolismo**

La forma enzimáticamente activa es la forma reducida, necesaria para la carboxilación de residuos del ácido glutámico, y para la activación de los factores de coagulación.

El gen del VKORC1 codifica la enzima responsable de la reducción de la vitamina K epóxido 2,3 a la forma enzimáticamente activa.

La deficiencia de la vitamina K, causada en ocasiones por los AVK y la deficiencia del VKORC1, pueden causar hemorragias fatales.

Dos son los medicamentos comercializados en España que ejercen su acción anticoagulante inhibiendo la acción de la vitamina K, el acenocumarol y la warfarina.

Ambos son una mezcla racémica de dos enantiómeros. El acenocumarol consta del **S-acenocumarol** y del **R-acenocumarol**, siendo el R el más activo. En el caso de la warfarina el **S-warfarina** es de 2,7 a 3,8 veces más potente que el **R-warfarina**.

Son muy solubles en agua, y tienen una alta biodisponibilidad, absorbiéndose rápidamente en el tracto gastrointestinal. Pero el gran problema de ambos es que tienen un intervalo terapéutico estrecho, lo que los hacen muy vulnerables a la acción de las interacciones farmacológicas.

En la tabla 2 se citan algunas de sus características farmacocinéticas<sup>6</sup>.

Tabla 2. Características farmacocinéticas de los AVK		
Parámetro	WAR	AC
Dosis de mantenimiento (mg / día)	1,5 - 12	1,0 - 9
Unión a proteínas plasmáticas	>99%	>98%
Conc plasmática (mcmol/L)	1,5 - 8	0,03 - 0,3
T <sub>1/2</sub> eliminación (h)	S-WAR: 24-33	S-AC: 1,8
	R-WAR: 35-58	R-AC: 6,6
Metabolismo	S-WAR: CYP2C9	S-AC: CYP2C9
	R-WAR: CYP1A2 y CYP3A4	R-AC: CYP2C9 y CYP2C19

El citocromo CYP2C9 es el más importante en el metabolismo de los AVK, puesto que metaboliza en un 100% al S-AC, en un 98% al S-WAR y en un 60% al R-AC. En la tabla 3 se recogen los inhibidores e inductores de este CYP.

Tabla 3. Inductores e inhibidores del CYP2C9 <sup>7,8,9</sup>				
Inhibidores			Inductores	
Amiodarona	Fluvoxamina	Sulfametoxazol	Aprepitant	Rifampicina
Capecitabina	Gemfibrozilo	Tamoxifeno	Bosentan	Ritonavir
Disulfiram	Imatinib	Trimetoprim	Carbamazepina	Tiopental
Efavirenz	Leflunomida	Valproico	Etanol	
Etravirina	Metronidazol		Fenitoína	
Fluconazol	Miconazol		Fenobarbital	
Fluoxetina	Modafinilo		Griseofulvina	
Fluvastatina	Ritonavir		Primidona	

Aunque el CYP2C19 tiene un papel menor es importante en el caso de utilizar acenocumarol. En la tabla 4 se recogen los inhibidores e inductores del CYP2C19.

Tabla 4. Inductores e inhibidores del CYP2C19 <sup>7,8,9</sup>		
Inhibidores		Inductores
		Artemisinín
Clopidogrel	Fluconazol	Carbamazepina
Delavirdina	Fluoxetina	Omeprazol
Efavirenz	Fluvoxamina	Oxcarbazepina
Esomeprazol	Isoniazida	Ticlopidina
Etravirina	Moclobemida	Topiramato
Felbamato	Modafinilo	Voriconazol
		Fenitoína
		Fenobarbital
		Hipérico
		Primidona
		Rifampicina
		Tiopental

Se han descrito diversas mutaciones en los genes que codifican las enzimas implicadas en el metabolismo o en la respuesta anticoagulante de la warfarina. Las variantes alélicas en el locus del gen CYP2C9, CYP2C9\*2 y CYP2C9\*3 se asocian a aclaramientos metabólicos disminuidos<sup>10</sup>. En un estudio retrospectivo de cohortes que comprendía 185 pacientes, se observó que 58 (31.4%) tenían por lo menos una variante alélica, y que estos pacientes necesitaban dosis más bajas de warfarina para mantener un valor de INR terapéutico y también que las tasas de hemorragia que podían comprometer la vida del paciente eran superiores en estos pacientes (HR, 2,39; 95% CI, 1,18-4,86)<sup>11</sup>. La variante CYP2C9\*2 la presenta entre un 20-30% de los caucásicos y la CYP2C9\*3 aproximadamente un 5-10% de la misma población. Ambas variantes, como se ha comentado anteriormente, se asocian a un mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas<sup>12</sup>.

También se han descrito polimorfismos del VKORC1 entre el 14 y el 37% de la población. Estas mutaciones explican el 30% de la variación de la dosis. Se ha observado que los estadounidenses afroamericanos, en promedio, son relativamente más resistentes a la warfarina, por un tipo de mutación, y necesitarían dosis mayores de warfarina, mientras que los estadounidenses asiáticos son generalmente más sensibles (otro tipo de mutación) y necesitarían dosis menores. Los polimorfismos del VKORC1 de este segundo grupo conducen a una más rápida consecución del INR terapéutico, pero también a un tiempo más corto para alcanzar un TP superior a 4, lo que se

asocia con hemorragias. Por otro lado, se ha visto que dos mutaciones en el propéptido del factor IX, poco frecuentes, pueden provocar descensos de este factor de cuando los pacientes reciben cumarínicos, pudiendo dar lugar a complicaciones hemorrágicas con niveles terapéuticos de INR.

Por todo ello, la Food and Drug Administration, en una alerta de 2007 modificó el etiquetado de la warfarina indicando que deberían reducirse las dosis iniciales en pacientes con variantes genéticas del CYP2C9 y del VKORC1.

Sin embargo, todavía quedan incertidumbres que permitan la aplicación en la práctica clínica de la genotificación para mejorar la relación beneficio/riesgo del tratamiento con AVK.

## 2.1. Interacciones farmacológicas

Además de la influencia de la situación clínica de los pacientes, el tratamiento con los AVK puede verse alterado por numerosas sustancias que pueda ingerir como los fármacos, fitoterapia y la dieta.

Los pacientes que toman AVK son sensibles a los aportes de la **vitamina K** de la dieta, especialmente si toman alimentos con alto contenido, como brocolí, coles de Bruselas, endivias, espinacas, col, lechuga de hoja roja, perejil, nabos, berros, acelgas, mostaza en grano, mayonesa, aceite de soja y té verde, pudiendo dar lugar a una disminución del efecto anticoagulante. Por el contrario, dietas pobres en vitamina K, pueden causar un aumento en el efecto anticoagulante, al igual que en pacientes con síndromes de malabsorción. Aunque no estamos ante una interacción fármaco-fármaco, es necesario considerar la dieta como uno de los elementos que pueden alterar la respuesta farmacológica de los AVK.

Debe tenerse especial precaución en estos pacientes la utilización de fitoterapia, y de fármacos que puedan alterar el efecto farmacológico de los AVK, ya que por ser éstos fármacos de estrecho intervalo terapéutico, son fármacos objeto de interacción y no fármacos precipitantes.

### 2.1.1. Interacciones farmacodinámicas

Como ya se citó en el capítulo 1, las interacciones farmacodinámicas son aquellas debidas a la influencia que tiene un fármaco sobre el efecto de otro en los receptores u órganos en los que actúa. Las interacciones farmacodinámicas son relativamente previsibles ya que se relacionan con los principales efectos de los medicamentos, terapéuticos y adversos. Suelen ser comunes a los componentes de un mismo grupo terapéutico, a los que tienen una estructura química parecida, o un perfil terapéutico o de toxicidad similar. En el caso de los **AVK** pueden darse con los **antiagregantes**, con la **heparina y derivados**, con los **inhibidores de la trombina o del factor X** y con **otros antitrombóticos**.

Si bien es previsible con fármacos, de los que se conoce el mecanismo de acción y el perfil de toxicidad, es más difícil preverlas con **fitoterapia**, con sustancias que se utilizan en muchas ocasiones, para otras indicaciones distintas a las que consideramos.

- **Antibióticos.** Con antibióticos, como **penicilinas, cefalosporinas, quinolonas, tetraciclinas, sulfamidas** y otros con acción sobre la flora intestinal, se ha descrito una posible alteración bacteriana, esencial para la producción de vitamina K y su posterior absorción intestinal<sup>5</sup>.
- **Antiagregantes plaquetarios.** A pesar del riesgo de sangrado, recientemente se ha sugerido el tratamiento combinado de **fármacos antiagregantes y AVK** en determinados grupos de pacientes, como son los pacientes con riesgo trombotico residual a pesar del tratamiento antiagregante o AVK, y los pacientes con enfermedad aterotrombótica e indicación concomitante para tratamiento anticoagulante<sup>13</sup>, aunque, por el aumento del riesgo de sangrado, debe hacerse con precaución, realizando controles frecuentes del INR y valorando de manera individual el riesgo hemorrágico frente al beneficio.

## A DESTACAR

### Interacción entre AVK y antiagregantes plaquetarios<sup>14</sup>

- **Descripción** La mayoría de las fichas técnicas de estos medicamentos alertan del aumento del riesgo de hemorragia por efecto aditivo anticoagulante a través de distintos mecanismos. Se han descrito tres casos de hemorragia en pacientes tratados con warfarina y ácido acetilsalicílico a dosis de 3-5 mg / kg. Esta interacción no se ha observado con cilostazol, en los estudios realizados por el laboratorio fabricante.
- **Recomendación** La combinación de estos medicamentos solo se acepta cuando los beneficios superan los riesgos. Debe monitorizarse la coagulación y vigilar la aparición de signos o síntomas de sangrado, puede ser necesario suspender uno o ambos fármacos y administrar vitamina K.
- **Observaciones** Según los datos de un estudio retrospectivo realizado en Dinamarca y publicado en Lancet, la asociación de antagonistas de la vitamina K con clopidogrel aumenta el riesgo de sangrado comparado con el ácido acetilsalicílico solo, HR 3,52 (95%IC 2,42 5,11). Este riesgo aumenta si se da además ácido acetilsalicílico, HR 4,05 (95%IC 3,08 5,33).
- **Bibliografía** Sorensen R, Hansen ML, Abildstrom SZ, Hvelplund A, Andersson C, Jørgensen C, Madsen JK, Hansen PR, Køber L, Torp-Pedersen C, Gislason GH. Risk of

bleeding in patients with acute myocardial infarction treated with different combinations of aspirin, clopidogrel, and vitamin K antagonists in Denmark: a retrospective analysis of nationwide registry data. Lancet 2009; 374: 1967-1974.

Suda K, Kudo Y, Higaki T, Nomura Y, Miura M, Matsumura M, Ayusawa M, Ogawa S, Matsuishi T. Multicenter and retrospective case study of warfarin and aspirin combination therapy in patients with giant coronary aneurysms caused by Kawasaki disease. Circulation Journal 2009; 73: 1319-1323.

- **Ficha técnica de Efiend.** [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000984/WC500021971.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000984/WC500021971.pdf) (consultado el 10 de agosto de 2009).
- **Ficha técnica de Plavix.** <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Plavix/H-174-PI-es.pdf> (consultado el 8 de marzo de 2008).

## Discusión

- A pesar del aumento del riesgo de sangrado, recientes guías de práctica clínica y bibliografía especializada<sup>13, 15</sup> recomiendan la terapia combinada de antiagregantes y anticoagulantes en situaciones en que la terapia convencional no ha conseguido los resultados esperados, o en aquellos en que se precise tratamiento anticoagulante y antiagregante.
- El hecho de que se acepten estas asociaciones no significa que no se aumente el riesgo de toxicidad, sino que el beneficio esperado es superior al posible riesgo, por lo que debe realizarse tras una valoración individual del riesgo tromboembólico y del riesgo de sangrado.
- En el artículo de Sørensen y cols<sup>16</sup> el aumento del riesgo de sangrado se asoció a antecedentes previos de sangrado, edad anciana, diabetes y fallo cardíaco.
- **Antiinflamatorios no esteroideos.** Los AINE tienen efecto como antiagregantes plaquetarios por lo que pueden presentar una interacción farmacodinámica potencial con los **AVK** y dar lugar a un aumento de las complicaciones hemorrágicas, que puede estar agravado por sus efectos lesivos sobre la mucosa gastrointestinal. Así, las hemorragias y sus complicaciones son mayores cuando se utiliza esta asociación que cuando se usan ambos fármacos por separado. Además también pueden presentar interacciones farmacocinéticas debido a que muchos de estos fármacos se metabolizan por el CYP2C9. En un estudio de coadministración de aceno-

cumarol y AINE, en pacientes sometidos a artroplastia de cadera, se observó un aumento del INR en aquellos pacientes que presentaban variantes polimórficas del CYP2C9, con menor capacidad para hidrolizar ambos sustratos<sup>17</sup>.

## A DESTACAR

### Interacción entre AVK y AINE<sup>14</sup>

- **Descripción** Puede producirse un incremento en el riesgo de sangrado y en las complicaciones. Los resultados de un ensayo clínico holandés indicaron un aumento del INR y del riesgo de hemorragia en pacientes tratados con acenocumarol, diclofenaco, ibuprofeno o naproxeno. En este estudio, no se observó asociación con el genotipo de los pacientes para el CYP2C9.
- **Recomendación:** Precaución en la administración conjunta de antagonistas de la vitamina K y AINE. Vigilar cualquier síntoma de sangrado, especialmente el gastrointestinal (debilidad, náuseas y sangre en heces). Monitorizar el tiempo de protrombina y el INR.
- **Observaciones:** El 54% de los pacientes presentaron un aumento del INR. Si sólo se precisa analgésico o antipirético se recomienda el paracetamol.
- **Bibliografía:** Ficha técnica de Aclocen. <http://www.aemps.gob.es/cima> (consultado el 18 de mayo de 2013).

Van Dijk KN, Plat AW, van Dijk AAC, Piersma-Wichers M, de Vries-Bots AMB, *et al.* Potential interaction between acenocoumarol and diclofenac, naproxen and ibuprofen and role of CYP2C9 genotype. *Thrombosis and Haemostasis* 2004; 91: 95-101.

## Discusión

- La administración de AINE puede aumentar el riesgo de sangrado en pacientes que tomen AVK.
- El mecanismo principal de la interacción farmacológica es de tipo farmacodinámico debido al efecto antiagregante de los AINE. La acción gastrolesiva de algunos AINE puede incrementar el riesgo de sangrado y sus complicaciones.
- También se han descrito mecanismos farmacocinéticos para ciertos AINE, por inhibición del CYP2C9 o del CYP2C19, lo que favorece la alteración del INR.

- Los polimorfismos de CYP2C9, según los datos de van Dijk y cols<sup>18</sup> no parecen ser relevantes en la interacción entre AVK y AINE.

- **Fitoterapia.** Hay que tener en cuenta que el efecto antitrombótico o trombótico también pueden producirlo algunas plantas medicinales, por lo que debe tenerse especial precaución en estos pacientes la utilización de fitoterapia, especialmente ante la errónea percepción de la inocuidad de estos productos. Unos contienen **vitamina K (bolsa de pastor, rúcula, té negro, té verde...)**, y reducirán el efecto anticoagulante, y otros son **cumarínicos (diente de león, manzanilla, meliloto, pasiflora...)** y lo aumentan. Otros, como el **ajo** poseen propiedades antiagregantes y antifibrinolíticas.

### CASO CLÍNICO

#### Interacción entre warfarina y té negro<sup>19</sup>

- *Una mujer de 67 años que recibía warfarina por problemas cardíacos y episodios isquémicos transitorios, experimentó un aumento del INR tras dejar de tomar té negro.*
- *A los tres meses de estar en terapia con warfarina, 32 mg / semana ( INR 2-3), la mujer dejó de tomar té negro. Ella no cuantificó el número de infusiones de té que consumía. El INR previo de 1,7-2,7, incrementó a 5.0 menos de 1 semana después.*
- *La dosis de warfarina se redujo a 26 mg / semana, permaneciendo estable durante los 2 meses posteriores. El uso de la escala de Probabilidad de Interacción de Hansten clasifica como posible la relación entre la supresión del te negro y el aumento del INR.*

### CASO CLÍNICO

#### Interacción entre warfarina y manzanilla<sup>20</sup>

- *Una mujer de 70 años, en tratamiento con warfarina tras la colocación de una válvula mitral, desarrolló hematomas retroperitoneales y en el recto durante el tratamiento concomitante con manzanilla (Matricaria chamomilla).*
- *La mujer que había estado recibiendo warfarina (4 mg, 3 días a la semana y 6 mg, 4 días a la semana), presentó tos, expectoración con esputo... Se le diagnosticó infección respiratoria de vías altas y se le dio de alta sin tratamiento antibiótico.*
- *A los 5 días se presentó con síntomas similares y sensación de fatiga. Tenía equimosis en el área perianal, en la cadera y en el abdomen. Ingresó en el hospital, se ajustó la dosis de warfarina y se estabilizó el INR a 2,5. La paciente se había estado poniendo loción de manzanilla en las piernas y tomaba 4-5 infusiones al día. Unos de los componentes de la manzanilla son los glicósidos cumarínicos (herniarina y espiroésteres).*

## Discusión

- Algunos de los componentes de las plantas medicinales pueden aumentar o disminuir el efecto anticoagulante, lo que puede dar lugar a una interacción farmacodinámica con los AVK. La interacción también puede producirse al suspender o modificar la ingesta de la fitoterapia.
- Hay que tener precaución, ya que en muchos casos el efecto buscado con la fitoterapia no se relaciona con el efecto coagulante o anticoagulante, que también puede tener.
- Ante un efecto no esperado sobre la alteración del INR, no debe olvidarse la fitoterapia, como elemento causal.

### 2.1.2. Interacciones farmacocinéticas

El estrecho intervalo terapéutico de los AVK aumenta la fragilidad de los pacientes que los toman y les obliga a una estrecha monitorización. Debe tenerse precaución si además se toman fármacos que modifican la unión a proteínas plasmáticas, o si son inductores o inhibidores de las isoenzimas CYP2C9 y CYP2C19, tanto especialidades farmacéuticas como fitoterapia.

Los AVK presentan un elevado grado de unión a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina. El desplazamiento a los puntos de unión, podría ser causa de interacción farmacológica, sin embargo, actualmente se cuestiona su significación clínica. Solo es importante si, además, hay inhibición enzimática y no se puede compensar, con un aumento del metabolismo de la parte desplazada, el exceso de medicamento libre<sup>21</sup>.

- **Inhibidores enzimáticos.** Como ejemplo de inhibidores enzimáticos, citaremos las estatinas y los antifúngicos azólicos, y algunos AINE inhibidores del CYP2C9 o del CYP2C19.
- **Antifúngicos azólicos.** Los azoles son fármacos inhibidores enzimáticos. En el caso de los AVK interesa fundamentalmente los que son capaces de inhibir el 2C9 y el 2C19 y en menor medida el 3A4, aunque los laboratorios fabricantes de **itraconazol** y **ketaconazol** recomiendan precaución y que se controle el INR, ya que podría ser necesario reducir las dosis<sup>22,23</sup>.

**Tabla 5.**

Características y vías metabólicas de las azoles<sup>21,22,23</sup>

Azoles	Efecto	Mecanismo	Inicio	Recomendación
Fluconazol	↑ INR (++)	Inhibición de los CYP2C9, 3A4	2-3 días	Monitorizar el INR. Considerar la reducción de las dosis de los AVK de un 25-30%
Itraconazol y Ketoconazol	No documentado	Inhibición del CYP3A4		
Miconazol (estom, vaginal)	↑ INR (++)	Inhibición de los CYP2C9, 3A4	2-5 días	Monitorizar el INR. Considerar la reducción de las dosis de los AVK de un 25-30%, o sustituir por terapias alternativas (ej. clotrimazol)
Posaconazol	No documentado	Inhibición del CYP3A4		
Voriconazol	↑ INR (+++)	Inhibición de los CYP2C9, 2C19, 3A4	3-7 días	Monitorizar el INR. Considerar la reducción de las dosis de los AVK de un 25-30%,

Acenocumarol es sustrato de los CYP 2C9 y 2C19 y warfarina de los CYP 1A2, 2C9 y 3A4. (++) Interacción moderada, (+++) Interacción grave.

Como ya comentábamos en el capítulo 1 también hay que considerar el riesgo de interacción con medicamentos que se administran para una acción local, como se ha descrito con warfarina y miconazol gel oral<sup>24</sup>, y recientemente con miconazol crema vaginal<sup>25</sup>.

- **Estatinas.** Las interacciones con **estatinas** son importantes por la frecuente asociación de estos fármacos. Aunque el riesgo no sea grave, la patología asociada de muchos de los pacientes en tratamiento con **AVK**, hace que se deban tomar precauciones y controlar el INR al iniciar el tratamiento con una estatina, si se modifica la dosis, y también al suspenderla.

Valga como ejemplo el caso citado en el capítulo 1 de complicación y muerte en una paciente con morbilidad asociada en tratamiento con **warfarina**, tras sustituir atorvastatina por **simvastatina**<sup>26</sup>. En la tabla 6 se relacionan las posibles complicaciones. El que la bibliografía internacional se refiera a la warfarina, explicaría el papel, que aunque pequeño, podría tener la inhibición o competencia de sustratos por el CYP3A4. La ficha técnica de la **lovastatina** advierte del riesgo de aumento del tiempo de protrombina (TP) cuando se asocia con AVK<sup>27</sup> y la de Alipza (**pitavastatina**) recomienda controlar el INR cuando se asocie con AVK, aunque no se hayan observado cambios en el INR y TP<sup>28</sup>.

**Tabla 6.**  
Efecto de las estatinas sobre los AVK<sup>21,27,28</sup>

Estatinas	Efecto	Mecanismo	Tiempo	Recomendación
Atorvastatina	No documentado	-	-	
Fluvastatina	↑ INR (++)	Inhibición del CYP2C9, 3A4	1-3 sem	Monitorizar el INR al iniciar o suspender la fluvastatina. Considerar una estatina alternativa (ej. pravastatina o atorvastatina)
Lovastatina*	↑ INR (¿)	Sustrato del CYP3A4		Monitorizar el INR al iniciar, modificar o suspender la lovastatina
Pitavastatina**	No documentado	Sustrato del CYP2C9		Monitorizar el INR al iniciar, modificar o suspender la pitavastatina
Pravastatina	No documentado		-	
Rosuvastatina	↑ INR (++)	Sustrato del CYP2C9	3-7 días	Monitorizar el INR al iniciar o suspender la rosuvastatina. Considerar una estatina alternativa (ej. pravastatina o atorvastatina) o una reducción de la dosis del AVK del 10-25%
Simvastatina	↑ INR (++)	Sustrato del CYP3A4	3-7 días	Monitorizar el INR al iniciar o suspender la simvastatina. Considerar una estatina alternativa (ej. pravastatina o atorvastatina) o una reducción de la dosis del AVK del 10-25%

Acenocumarol es sustrato de los CYP 2C9 y 2C19 y warfarina de los CYP 1A2, 2C9 y 3A4. (++) Interacción moderada, (+++) Interacción grave.

- **Inductores enzimáticos.** Los inductores enzimáticos como los **barbitúricos**, **carbamazepina**, **fenitoína**, **hipérico** o **rifampicina**, pueden aumentar el metabolismo de los AVK y reducir el efecto terapéutico. Se recomienda monitorizar el INR al iniciar o suspender la asociación, y si es posible, considerar una alternativa terapéutica.
- **Fitoterapia.** Tampoco debe olvidarse la fitoterapia al considerar las interacciones farmacocinéticas, ya que podemos encontrarnos plantas que contengan inductores metabólicos (**hipérico...**) o inhibidores (**arándano**, **cardo mariano**, **equinácea...**).

Entre la fitoterapia es frecuente la interacción entre AVK y sustancias utilizadas habitualmente, por lo que las asociaciones parecen no entrañar riesgo, aunque lo hay como puede verse en los casos elegidos.

### CASO CLÍNICO

#### Interacción entre warfarina y arándanos<sup>29</sup>

- *Un hombre de 75 años, que recibía warfarina como consecuencia de una fibrilación atrial, presentó elevación del INR tras tomar zumo de arándano.*
- *El paciente, que había estado recibiendo warfarina 22,5 mg / semana durante 10 meses, con un INR estable entre 2 y 3, presentó valores de 4,8 en un control; su medicación concomitante incluía furosemida y simvastatina. Al preguntársele, el paciente afirmó que desde hacía una semana comía un sandwich con cerca 113 g de salsa de arándano; no había ningún otro cambio en su dieta ni en su tratamiento farmacológico.*
- *La warfarina fue suspendida durante 2 días y posteriormente reiniciada a la dosis de 20 mg / semana. Siete días después de dejar de tomar la salsa de arándano, su INR volvió a 2,2 y permaneció estable a lo largo del mes siguiente. Comentario de los autores: "Utilizando la escala de probabilidad de Naranjo et al se considero como una interacción probable (score = 6).*

### A DESTACAR

#### Interacción entre AVK e hipérico<sup>14</sup>

- **Descripción** La asociación de hipérico y anticoagulantes orales, puede ocasionar una disminución de las concentraciones plasmáticas de éstos y pérdida de su efectividad.
- **Recomendación** Controlar el INR, puede ser necesario aumentar la dosis de anticoagulante. Reducir gradualmente la administración de hipérico y ajustar las dosis, si es necesario.
- **Bibliografía** Ficha técnica de Aldocumar. <http://www.aemps.gob.es/cima> (consultado el 3 de marzo de 2013).

Skalli S, Zaid A, Soulaymani R. Drug Interactions with Herbal Medicines. The Drug Monit 2007; 29: 679-686.

**Discusión**

- Algunos de los componentes de las plantas medicinales pueden inducir o inhibir los isoenzimas que metabolizan los AVK pudiendo disminuir o aumentar el efecto terapéutico.
- Esta variación puede darse también al modificar o suspender la ingesta de la fitoterapia.
- Ante un efecto no esperado sobre la alteración del INR, no debe olvidarse la fitoterapia, como elemento causal.

**3. ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS**

Tras una trombosis arterial se observa la presencia de coágulos ricos en plaquetas y con escasa fibrina, que se generan en los lugares con lesión vascular y se previenen y tratan con fármacos antiagregantes<sup>30</sup>. Los fármacos antiagregantes reducen la incidencia de muerte y eventos cardiovasculares recurrentes en pacientes con enfermedades coronarias, cerebrales y arteriales periféricas.

El **ácido acetilsalicílico (AAS)**, el fármaco más importante del grupo, inhibe irreversiblemente la ciclooxigenasa 1 (COX-1) plaquetar, bloqueando la síntesis de tromboxano A<sub>2</sub>, obteniéndose una disminución de la activación y agregación plaquetar.

Las **tienopiridinas** comercializadas actualmente en España incluyen la **ticlopidina**, **clopidogrel** y **prasugrel** y actúan inhibiendo de manera irreversible el receptor P2Y<sub>12</sub>, previniendo la unión del adenosin difosfato (ADP) al receptor y bloqueando así la activación y la agregación plaquetar. El **cilostazol** y el **ticagrelor**, a pesar de tener otra estructura química, también bloquean la acción del ADP.

A pesar del aumento del riesgo de sangrado, el clopidogrel puede utilizarse en combinación con AAS en pacientes con síndrome coronario agudo y especialmente en aquellos sometidos a intervencionismo coronario percutáneo y los que reciben un *stent* intracoronario en lo que se denomina terapia antiagregante dual. Las guías de práctica clínica recientes recomiendan el uso de AAS y clopidogrel durante al menos un año tras un episodio de síndrome coronario agudo o implantación de un *stent* intracoronario, incluso si el riesgo hemorrágico es elevado<sup>31</sup>. También se recomienda la doble terapia en pacientes que van a ser sometidos a intervencionismo coronario percutáneo y que reciben tratamiento anticoagulante por fibrilación auricular.

**3.1. Interacciones farmacológicas**

Una de las características de las posibles interacciones farmacológicas es que el riesgo más im-

portante, el sangrado, se detecta rápidamente tras producirse, sin embargo el fracaso terapéutico puede detectarse al cabo de mucho tiempo.

A pesar del aumento del riesgo de sangrado, existen combinaciones en que el beneficio supera al riesgo, y su uso está aceptado como por ejemplo el AAS y dipiridamol en pacientes con accidente cerebrovascular, AAS y heparina en embarazadas con síndrome antifosfolípidos para prevenir abortos espontáneos recurrentes, y AAS con antiagregantes plaquetares como clopidogrel, prasugrel y ticagrelor, en lo que se denomina terapia antiagregante dual.

**3.1.1. Interacciones farmacodinámicas**

Las interacciones farmacodinámicas se producen al asociar fármacos de similar efecto terapéutico o de perfil de toxicidad.

- **Antiinflamatorios no esteroideos.** Es importante la interacción farmacodinámica descrita cuando se asocian los antiagregantes y los AINE.

**A DESTACAR****Interacción entre antiagregantes plaquetarios y antiinflamatorios no esteroideos<sup>14</sup>**

- **Descripción:** La administración conjunta de AINE y antiagregantes plaquetarios puede aumentar el riesgo de sangrado y sus complicaciones. Se ha descrito una úlcera duodenal en una paciente de 60 años en tratamiento con etorocoxib, 60 mg al día y ácido acetilsalicílico, 100 mg al día, y nefritis intersticial y fallo renal agudos en un niño de 14 años, durante el tratamiento con ácido acetilsalicílico, 81 mg al día, como antiagregante, e ibuprofeno, 300 mg cada 6 horas.
- **Recomendación:** Hay que tener precaución en la administración conjunta de antiagregantes plaquetarios y AINE, incluidos los selectivos, por posible sangrado. Vigilar posibles síntomas y signos de hemorragia gastrointestinal como debilidad, náuseas y sangre en heces. Puede ser necesario ajustar las dosis o sustituir uno de los dos fármacos. Controlar también la función renal.
- **Observaciones:** Los laboratorios fabricantes de clopidogrel advierten que debe tenerse especial precaución si se administra con AINE, sobre todo durante las primeras semanas de tratamiento. El laboratorio fabricante de prasugrel también alerta de esta interacción.

- **Bibliografía:** Ficha técnica de Efiend. [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000984/WC500021971.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000984/WC500021971.pdf) (consultado el 10 de agosto de 2012).

Soares J. Low-dose aspirin reduces gastro-protective properties of COX-2 selective inhibitors. *Clinical Drug Investigation* 2009; 29 (Supl. 2): 26-28.

Dixit MP, Nguyen C, Carson T, Guedes B, Dixit NM, Bell JM, Wang Y. Non-steroidal anti-inflammatory drugs-associated acute interstitial nephritis with granular tubular basement membrane deposits. *Pediatric Nephrology* 2008; 23: 145-148.

Ficha técnica de Plavix. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Plavix/H-174-PI-es.pdf> (consultado el 8 de marzo de 2008).

## Discusión

- La administración de AINE puede aumentar el riesgo de sangrado en pacientes que tomen antiagregantes plaquetarios. En el caso de utilizar ácido acetilsalicílico como antiagregante se suma además el efecto gastrolesivo de los AINE.
  - El mecanismo principal de la interacción farmacológica es de tipo farmacodinámico debido al efecto antiagregante de los AINE. La acción gastrolesiva de algunos de ellos puede incrementar el riesgo de sangrado y sus complicaciones.
- **Ácido acetilsalicílico:** Pero además de esta interacción de grupo, la FDA alerta del riesgo de pérdida de efectividad del AAS cuando se asocia con otros **antiinflamatorios**, como el ibuprofeno<sup>32</sup>.

El mecanismo puede deberse a la inhibición competitiva de la acetilación de la COX en las plaquetas. El ibuprofeno (inhibición reversible) y la aspirina (inhibición irreversible) ocupan lugares cercanos en la COX, por lo que la presencia de ibuprofeno interfiere con la unión del AAS. Cuando el ibuprofeno se libera, la COX no puede ser inhibida porque una gran parte del AAS ya se ha eliminado.

La FDA ha advertido a los proveedores y profesionales sanitarios sobre una potencial interacción entre ibuprofeno y dosis bajas de aspirina sin cubierta entérica, que puede interferir con la actividad antiagregante plaquetar de la aspirina y ser menos eficaz cuando se usa como cardioprotector.

El FDA dice que datos existentes sugieren una interacción farmacodinámica entre **ibuprofeno**

400 mg y **aspirina** a dosis bajas (81 mg), que puede atenuar el efecto cardioprotector de la aspirina cuando se usa para la prevención secundaria de infarto de miocardio.

Según la agencia, dosis puntuales de ibuprofeno probablemente no tienen un impacto negativo sobre la cardioprotección de la aspirina, y que la interacción puede ser reducida al mínimo si los pacientes reciben el ibuprofeno al menos 8 horas antes o 30 minutos después de la aspirina no entérica de 81 mg.

Sin embargo, los datos no están claros para dosis menores de 400 mg de ibuprofeno, para la ingesta crónica de dosis superiores de 400 mg, o si se toma el ibuprofeno con aspirina de cubierta entérica a dosis bajas, aunque se ha visto reducción del efecto antiagregante cuando se administró a las 2, 7 y 12 h tras las aspirina de cubierta entérica.

La FDA ha advertido a los proveedores y profesionales sanitarios de la necesidad de seguir la pauta de administración o considerar otro AINE alternativo (no **ketoprofeno** o **naproxeno**). En pacientes de alto riesgo cardiovascular, analgésicos que no afecten la actividad antiplaquetar de dosis bajas de aspirina deben ser los que se prescriban, dice la FDA (ej **paracetamol**).

- Fitoterapia. Algunas plantas pueden producir efectos antiagregantes plaquetares, como por ejemplo el ajo, ampliamente utilizado. El ajoeno que contiene produce efectos antiagregantes, cuando se utiliza en dosis elevadas, no como condimento. También los flavonoides, contenidos en el **Ginkgo biloba**, presentan este efecto.

### 3.1.2. Interacciones farmacocinéticas

Las interacciones farmacocinéticas se dan, principalmente, en aquellos antiagregantes que son sustratos o inhibidores potentes o moderados de los isoenzimas metabólicos, por lo que estas interacciones varían de un fármaco a otro.

De ellos cabe citar los profármacos **clopidogrel** (sustrato del CYP2C19), **prasugrel** (del CYP3A4 y 2B6), y los fármacos **ticagrelor**, **ticlopidina**, **dipiridamol** y **cilostazol**.

- **Clopidogrel.** Varias enzimas polimórficas del CYP450 activan el clopidogrel. El **CYP2C19** está implicado en la formación del metabolito activo y del metabolito intermedio 2-oxo-clopidogrel. De ahí, la importancia de la interacción entre clopidogrel e **inhibidores de la bomba de protones**, fármacos ampliamente utilizados para evitar las complicaciones gastrointestinales, en muchas ocasiones, sin necesidad, sustratos del CYP2C19, y algunos de ellos inhibidores de esta isoenzima. Es la interacción que ha generado más debate en los últimos meses. Además, la significación clínica de esta interacción está determinada por la existencia de polimorfismos.

La farmacocinética y los efectos antiagregantes del metabolito activo de clopidogrel, medidos mediante ensayos de agregación plaquetaria ex vivo, varían en función del genotipo CYP2C19. El alelo CYP2C19\*1 corresponde al metabolismo funcional completo, mientras que los alelos CYP2C19\*2 y CYP2C19\*3 corresponden al metabolismo reducido. Los alelos CYP2C19\*2 y CYP2C19\*3 representan el 85% de la función reducida de los alelos en blancos y el 99% en asiáticos. Otros alelos asociados con el metabolismo reducido son CYP2C19\*4, \*5, \*6, \*7 y \*8 pero estos son menos frecuentes en la población general. Las frecuencias publicadas para los fenotipos y genotipos del CYP2C19 común se enumeran en la tabla 7.

**Tabla 7.**  
Frecuencia del Genotipo y Fenotipo del CYP2C19<sup>33</sup>

	Blancos (n=1356)	Negros (n=966)	Chinos (n=573)
Metabolismo extensivo: CYP2C19*1/*1	74	66	38
Metabolismo intermedio: CYP2C19*1/*2 o *1/*3	26	29	50
Metabolismo lento: CYP2C19*2/*2, *2/*3 o *3/*3	2	4	14

El metabolismo reducido del CYP2C19 en metabolizadores lentos e intermedios disminuye la C<sub>max</sub> y el AUC del metabolito activo en un 30-50% tras la dosis de carga de 300 o 600 mg o la de mantenimiento de 75 mg.

La menor exposición al metabolito activo da lugar a una menor inhibición plaquetaria o una mayor reactividad plaquetaria residual.

Los análisis farmacogenéticos pueden identificar genotipos asociados con la variabilidad de la actividad del CYP2C19.

Esta disminución metabólica podría haberse sumado con la ocasionada por los inhibidores del CYP2C19 y favorecer el fracaso terapéutico. El riesgo ha obligado a las agencias reguladoras FDA y AEMPS a emitir alertas y recomendaciones<sup>34,35</sup>

## A DESTACAR

### Interacción entre clopidogrel y omeprazol<sup>14</sup>

- **Descripción:** Estudios publicados indican que el clopidogrel es menos efectivo en unos pacientes que en otros. Las diferencias se atribuyen a polimorfismos genéticos y a su asociación con fármacos que alteran su metabolismo. Los resultados del estudio OCLA (omeprazol Clopidogrel Aspirina), indican que el omeprazol reduce el efecto del clopidogrel sobre la activación plaquetar. Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) son sustratos del CYP2C19, isoenzima que metaboliza el profármaco clopidogrel en el metabolito activo, pero, el omeprazol y el esomeprazol actúan además como inhibidores de este isoenzima, por lo que el riesgo de fallo terapéutico es mayor.
- **Recomendación:** La FDA y la AEMPS, ante los datos de seguridad publicados, recomiendan que se reevalúe la necesidad de iniciar o continuar el tratamiento con IBP en pacientes en tratamiento con clopidogrel. Las agencias reguladoras y los laboratorios fabricantes de clopidogrel, recomiendan evitar la asociación con inhibidores potentes del CYP2C19, como omeprazol, esomeprazol. Según los datos publicados (falta conocer los datos específicos con lansoprazol y rabeprazol) el pantoprazol podría ser el IBP de elección.
- **Observaciones:** No se observó riesgo de infarto de miocardio recurrente cuando se asoció pantoprazol con clopidogrel OR (95% IC): 1,02 (0,70-1,47). En un análisis retrospectivo con los datos del programa Tennessee Medicaid, se observó un aumento de la incidencia de hospitalización por sangrado GI (HR 0,50(95%IC 0,39 0,65) en los pacientes no tratados con IBP. Algunos autores (Douglas y col) no consideran la interacción clopidogrel inhibidores del CYP2C19 clínicamente relevante, aunque estudios posteriores (Sharvari y col) mantienen la alerta.
- **Bibliografía:** Ficha técnica de Clopidogrel. <http://www.aemps.gob.es/cima> (consultado el 25 de febrero de 2013).

Sharvari M, Bhurke B, Bradley C, Martin D, Chenghui L, Amy MF, Zoran B, Qayyim S. Effect of the Clopidogrel-Proton Pump Inhibitor Drug Interaction on Adverse Cardiovascular Events in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Pharmacotherapy* 2012; 32:809–818. DOI: 10.1002/j.1875-9114.2012.01112.x.

Douglas IJ, Evans SJW, Hingorani AD, Grosso AM, Timmis A, Hemingway H, Smeeth L. Clopidogrel and interaction with proton pump inhibitors: comparison between cohort and within person study designs. *BMJ* 2012; 10 Jul 2012. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.e4388>.

Ray WA, Murray KT, Griffin MR, Chung CP, Smalley WE, Hall K, Daugherty JR, Kaltenbach LA, Stein CM. Outcomes with concurrent use of clopidogrel and proton-pump inhibitors: a cohort study. *Annals of Internal Medicine* 2010; 152: 337-45. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1059/0003-4819-152-6-201003160-00003>.

AEMPS. Nota informativa 2010/4 de 27 de abril de 2010: Interacción de Clopidogrel con los IBP: Actualización de la Información y recomendaciones de uso. Disponible en: [http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/2010/NI\\_2010-04\\_clopidogrel.htm](http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/2010/NI_2010-04_clopidogrel.htm) (consultado el 30 de abril de 2010).

FDA. Early Communication about an Ongoing Safety Review of clopidogrel bisulfate (marketed as Plavix). 26 de enero de 2009. URL: <http://www.fda.gov>.

Juvelink DN, Gomes T, Ko DT, *et al.* A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ* 2009; DOI:10.1503/cmaj.082001. Disponible en <http://www.cmaj.ca> (consultado el 30 de enero de 2009).

Pezalla E, Day D, Palliath I. Initial assessment of clinical impact of a drug interaction between clopidogrel and proton pump inhibitors. *Journal of the American College of Cardiology* 2008; 52: 1038-1039.

Gilard M, Arnaud B, Cornily J-C, Le Gal G, Lacut K, Le Calvez G, Mansourati J, Mottier D, Adgrall J-F, Boschat J. Influence of omeprazol on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazol Clopidogrel Aspirin) Study. *Journal of the American College of Cardiology* 2008; 51: 256-260.

Gurbel PA, Lau WC, Tantry US. Omeprazol: a possible new candidate influencing the antiplatelet effect of clopidogrel. *Journal of the American College of Cardiology* 2008; 51: 261-263.

## Discusión

- Existe cierta controversia en la importancia de esta interacción y, posiblemente, el tema no esté aún cerrado. El peso del omeprazol dentro del grupo de los IBP, como fármaco más prescrito, hace que su papel en la interacción confunda con el papel que ejercen los otros fármacos del grupo.
- Juvelink y col <sup>36</sup> encuentran que de 13.636 pacientes a los que se prescribió clopidogrel tras infarto agudo de miocardio (IAM), 734 de los pacientes reingresaron por IAM. Tras ajustes multivariados el uso de IBP se asoció con un aumento del riesgo de reinfarto (OR: 1,27, 95% CI 1,03–1,57). En el análisis estratificado, pantoprazol, que no inhibe el CYP2C19, no se asoció con readmisión por infarto de miocardio (OR: 1,02, 95% CI 0,70–1,47).

- **Prasugrel.** El prasugrel es un profármaco que rápidamente se metaboliza *in vivo* a un metabolito activo y a varios metabolitos inactivos. La exposición del metabolito activo tiene una variabilidad interindividual e intraindividual de moderada a baja.

Tras su administración oral, prasugrel no se detecta en plasma. Es hidrolizado rápidamente en el intestino a una tiolactona, que se convierte en el metabolito activo mediante un único paso de metabolismo por citocromo P450, principalmente por el CYP3A4 y el CYP2B6 y en menor medida por los CYP2C9 y CYP2C19. El metabolito activo se metaboliza posteriormente a dos componentes inactivos por S-metilación o por conjugación con cisteína<sup>37</sup>.

Según datos de la ficha técnica, los inhibidores potentes del CYP3A4, como el ketoconazol, a dosis de 400 mg diarios, no afectaron la inhibición de la agregación plaquetaria mediada por prasugrel ni el AUC ni la T<sub>max</sub> del metabolito activo, pero disminuyó la C<sub>max</sub> desde un 34 % a un 46 %, por lo que no se prevé que los inhibidores del CYP3A4 como los antifúngicos azoles, inhibidores de la proteasa VIH, claritromicina, telitromicina, verapamilo, diltiazem, indinavir, ciprofloxacino o zumo de pomelo tengan un efecto significativo sobre la farmacocinética del metabolismo activo.

Tampoco los inductores, como la rifampicina, un potente inductor del CYP3A4 y del CYP2B6, e inductor del CYP2C9, CYP2C19 y del CYP2C8, a dosis de 600 mg diarios, modificaron de forma significativa la farmacocinética del prasugrel. Por lo tanto, no se prevé que los inductores del CYP3A4, tengan un efecto significativo sobre la farmacocinética del metabolito activo<sup>37</sup>.

Puesto que **prasugrel** es un inhibidor débil del CYP2B6, en pacientes sanos, disminuyó la exposición a la hidroxibupropiona, un metabolito de la bupropiona mediado por el CYP2B6, en un 23 %. Es probable que este efecto sea de interés clínico solamente cuando prasugrel se coadministre con medicamentos para los que el CYP2B6 es la única vía metabólica y tengan un estrecho margen terapéutico, como es el caso de la **ciclofosfamida** y del **efavirenz**<sup>37</sup>.

- **Ticagrelor.** Comercializado recientemente, es un sustrato del CYP3A4 y de la Gp-P e inhibidor leve de esta isoenzima y del transportador. Es activo por vía oral y se une de forma reversible al receptor P2Y<sub>12</sub> del ADP en las plaquetas. Tras su administración oral, se absorbe rápidamente, con una mediana del T<sub>max</sub> de 1,5 horas aproximadamente. La formación del principal metabolito circulante AR-C124910XX (también activo) del ticagrelor es rápida, con una mediana del T<sub>max</sub> de 2,5 horas aproximadamente. El CYP3A4 es el principal enzima responsable de su metabolismo y de la formación del metabolito activo, con una exposición sistémica de aproximadamente un 30-40% de la obtenida con ticagrelor<sup>38</sup>.

Según datos de la ficha técnica, el **ketoconazol**, un inhibidor potente del CYP3A4, aumentó

la C<sub>max</sub> y el AUC del ticagrelor 2,4 y 7,3 veces, respectivamente. Es de esperar una acción similar con otros **inhibidores potentes de este isoenzima**, por lo que estas asociaciones están contraindicadas. Con **diltiazem**, un inhibidor moderado del CYP3A4, la C<sub>max</sub> y el AUC del ticagrelor aumentaron un 69% y 2,7 veces, respectivamente y la C<sub>max</sub> del metabolito activo, se redujo en un 38%, sin modificar el AUC. El ticagrelor no afectó a las concentraciones plasmáticas del diltiazem. Cabe esperar que otros **inhibidores moderados del CYP3A4** (por ejemplo, **amprenavir, apremitant, eritromicina y fluconazol**) tengan un efecto similar y pueden administrarse también conjuntamente. Con **rifampicina**, potente inductor del CYP3A4, se redujo la C<sub>max</sub> y el AUC del ticagrelor en un 73% y un 86%, respectivamente. La C<sub>max</sub> del metabolito activo no varió y el AUC se redujo en un 46%, respectivamente, por lo que puede disminuir la exposición y eficacia del antiagregante. Cabe esperar que otros **inductores del CYP3A** (por ejemplo, **dexametasona, fenitoína, carbamazepina y fenobarbital**) presenten un efecto similar.

Medicamentos **sustratos del CYP3A4**. La administración concomitante de **ticagrelor** y **simvastatina** aumentó la C<sub>max</sub> y el AUC, en algunos casos hasta en 2 - 3 veces, por lo que puede aumentar el riesgo de toxicidad. Deben evitarse dosis superiores de 40 mg de simvastatina, también de **lovastatina**. No se puede excluir un efecto similar sobre otras estatinas metabolizadas por CYP3A4.

- **Ticlopidina**. Es un fármaco comercializado en España a finales de los 70. Existen pocas comunicaciones de interacciones farmacocinéticas, si bien en la ficha técnica se recoge la posibilidad de interacción con **ciclosporina**, con disminución de las concentraciones plasmáticas de ciclosporina, por lo que se recomienda monitorizar los niveles plasmáticos del inmunosupresor. Con **fenitoína**, fármaco sustrato del CYP2C19, isoenzima que puede ser inhibido por la ticlopidina, se ha descrito un aumento de sus concentraciones plasmáticas. Se ha notificado ataxia, vértigo, somnolencia, en pacientes con ambos tratamientos, lo que precisa un control de los niveles plasmáticos de fenitoína y una posible reducción de la dosificación de este antiepiléptico<sup>39</sup>
- **Dipiridamol**. Comercializado en España en los 60, tiene pocas comunicaciones de interacciones farmacocinéticas. Se ha descrito aumento de los niveles plasmáticos y los efectos cardiovasculares de la **adenosina**, por lo que debe considerarse la necesidad de un ajuste de dosis de adenosina<sup>40</sup>.
- **Cilostazol**. Se metabolizado extensamente por el CYP3A4 y por el CYP2C19 y en grado menor CYP1A2. El metabolito anhidro, que posee de 4 a 7 veces la potencia del cilostazol en la inhibición de la agregación plaquetaria, parece estar formado primordialmente vía CYP3A4, y el 4'-trans-hidroxi, con una potencia de una a cinco veces la de cilostazol, por el CYP2C19. Por ello, los inhibidores del CYP3A4, como **algunos macrólidos, antifúngicos azólicos,**

**inhibidores de proteasa, diltiazem**, o los del CYP2C19, como **omeprazol** y **esomeprazol**, incrementan la actividad farmacológica total en un 32 y 34% respectivamente, por lo que se recomienda reducir la dosis de cilostazol a 50 mg 2 veces al día, considerando la respuesta clínica y la tolerancia. Con sustratos de enzimas del citocromo P-450, como **lovastatina** o **simvastatina**, se recomienda precaución, así como con otros fármacos de estrecho margen terapéutico, y sustratos de estas isoenzimas, como **pimozida** o **derivados ergóticos**. Con inductores de CYP3A4 y CYP2C19, tales como **carbamazepina, fenitoína, rifampicina** e **hipérico**, el efecto antiagregante plaquetario puede alterarse y debe ser monitorizado cuidadosamente<sup>41</sup>.

## 4. ENZIMAS

Actualmente, en este grupo se incluyen las enzimas fibrinolíticas. Son agentes estimulantes del sistema fibrinolítico, mediante la activación del plasminógeno, que pasa a plasmina, enzima proteolítico que es capaz de lisar la fibrina y degradar el fibrinógeno y otros factores de la coagulación.

### 4.1. Enzimas Fibrinolíticas

Actualmente en España hay 4 comercializados, **alteplasa, estreptoquinasa** (solo para vía oral y sin indicación como trombolítico) **tenecteplasa** y **uroquinasa**. La complicación más importante del tratamiento trombolítico es la hemorragia, siendo la más frecuente la que se produce en el lugar de punción, pero también se producen en otras localizaciones como la gastrointestinal, retroperitoneal e intracraneal.

#### 4.1.1. Interacciones farmacodinámicas

La prescripción de enzimas fibrinolíticas puede asociarse a la de otros fármacos antitrombóticos, en algunas indicaciones determinadas. Sin embargo, estas asociaciones tienen un elevado riesgo de hemorragia, lo que limita su utilización y obliga a una monitorización exhaustiva de los signos y síntomas de sangrado.

Las asociaciones más frecuentes incluyen **AAS, heparinas y derivados, AVK y antiagregantes antagonistas del GPIIb/IIIa**.

- **Ácido acetilsalicílico**. Las guías de práctica clínica recientes recomiendan, en pacientes con infarto agudo de miocardio y con elevación del segmento ST, iniciar también tratamiento con AAS lo antes posible, tras la presentación de los síntomas<sup>42</sup>. Pero puede producirse una interacción farmacodinámica entre ambos fármacos por efecto aditivo de su acción farmacológica y por tanto de su acción anticoagulante y efecto hemorrágico.

- **Heparina y derivados.** Las guías de práctica clínica recientes<sup>42</sup> y algunos estudios<sup>43</sup> recomiendan en determinados pacientes con infarto agudo de miocardio y elevación del segmento ST la utilización de heparinas en combinación con fibrinólisis con una favorable relación beneficio/riesgo.
- **AVK.** En este caso, la asociación está contraindicada por aumento del riesgo hemorrágico.
- **Antagonistas GPIIb/IIIa.** Se aumenta el riesgo hemorrágico aunque no se contraindica la asociación.

## 5. NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES

Con el fin de buscar alternativas a la heparina y a los AVK, la investigación antitrombótica se centra en conseguir inhibidores más específicos, eficaces y más seguros. Se intenta desarrollar fármacos de administración oral, eficaces para reducir la ETV, con bajo riesgo de hemorragia, con una cinética predecible, que no requieran vigilancia de la coagulación ni del recuento de plaquetas, que no sea necesario ajustar la dosis, que tengan un intervalo terapéutico amplio, que no causen ni les causen interacciones farmacológicas importantes, que su coste sea adecuado y que se disponga de antídoto<sup>44</sup>. Recientemente se han comercializado en nuestro país tres nuevos medicamentos: **dabigatran** (inhibidor directo de la trombina) y **rivaroxaban** y **apixaban** (inhibidores directos del Factor Xa), que sin duda, serán los primeros de una serie de nuevos fármacos, en la búsqueda del anticoagulante oral.

### 5.1. Dabigatran

El **dabigatran etexilato** es un inhibidor directo y reversible de la trombina por lo que inhibe la conversión de fibrinógeno a fibrina en la cascada de coagulación y así se impide la formación de trombos. El dabigatran también inhibe la trombina libre, la trombina unida a fibrina y la agregación plaquetaria inducida por trombina.

El dabigatran etexilato es un profármaco que se metaboliza a su metabolito activo dabigatran tras su administración oral. El dabigatran etexilato se absorbe sólo en un 3-7% debido en parte a su baja solubilidad a pH >3 (requiere ácido tartárico para mejorar la biodisponibilidad). También la absorción del profármaco está limitada por la acción de la Gp-P, transportador de membrana localizado en los enterocitos. Posteriormente el profármaco se hidroliza mediante la acción de carboxilesterasas al fármaco activo, dabigatran, que no es sustrato de la Gp-P, por lo que la acción de los inhibidores o inductores de este transportador solo modificarán la absorción.

El dabigatran no se metaboliza por los isoenzimas del citocromo P450 a diferencia de los

AVK por lo que será menos susceptible a las interacciones con otros fármacos. Se metaboliza mediante conjugación con ácido glucurónico, formando glucurónidos activos.

Se elimina mayoritariamente por orina como dabigatran (85%) por lo que está contraindicado en caso de insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml / min).

#### 5.1.1. Interacciones farmacodinámicas

Actualmente todavía se dispone de poca experiencia clínica de la utilización del dabigatran y la mayoría de su información procede de los resultados de la investigación clínica, orientados a partir del conocimiento de las características del medicamento<sup>45</sup>.

Las interacciones farmacodinámicas son las mismas que las observadas con los otros anti-trombóticos.

- **AINE:** especialmente con AINE de vida media superior a 12h se recomienda precaución por aumento del riesgo hemorrágico.
- **Anticoagulantes:** Heparinas no fraccionadas, heparinas de bajo peso molecular, fondaparinux, hirudinas, enzimas trombolíticas, antagonistas de la vitamina K. En la ficha técnica se contraindica su asociación excepto con la heparina no fraccionada utilizada en el mantenimiento de la permeabilidad de catéteres venosos centrales.
- **Antiagregantes plaquetares:** antagonistas de los receptores GPIIb/IIIa, clopidogrel, ticlopidina. En la ficha técnica se contraindica su asociación.

#### 5.1.2. Interacciones farmacocinéticas

El primer paso que debe realizar el dabigatran etexilato tras su administración es su disolución y absorción, que esta influida por el pH gástrico.

- **Disminución de la absorción gástrica:** Dabigatran etexilato requiere medio ácido para su disolución y absorción por lo que incorpora ácido tartárico en su formulación galénica. Se ha documentado una reducción en la biodisponibilidad del **dabigatran** cuando se administra con **inhibidores de la bomba de protones (IBP)**. La administración de **pantoprazol** a la dosis de 40 mg cada 12 h produjo una disminución del 28% en la biodisponibilidad del dabigatran. Los autores postulan que puede suceder lo mismo con otros IBP<sup>46</sup>, aunque, en la ficha técnica no se consideró clínicamente significativo.
- **Interacción con inductores e inhibidores de la Gp-P.** El dabigatran etexilato es sustrato

de la Gp-P pero no el dabigatran, “forma activa” por lo que sólo se verá afectado por los inhibidores e inductores de este transportador durante su paso por el enterocito. Una vez que se ha absorbido y pasa a la forma activa ya no es susceptible a la acción de la Gp-P. Cuando se administra con diversos inhibidores de este transportador de membrana se produce un aumento de la biodisponibilidad que oscila entre aproximadamente el 50 % y más del 150 %.

**Tabla 8.**  
Interacciones del dabigatran etexilato y cambios en la biodisponibilidad<sup>45, 47</sup>

Fármaco precipitante	Dosis, tiempo de administración respecto a dabigatran	Cambio del AUC del dabigatran
Amiodarona	600 mg; juntos	↑ 58%
Claritromicina	500 mg c/12 h; 1 h antes	↑ 19%
Clopidogrel	300/600 mg DC; juntos	↑ 30-35%
Clopidogrel	75 mg / día, juntos	Sin cambios
ketoconazol	400 mg; juntos	↑ 138 -153%
Pantoprazol	40 mg / 12 h; 1 h antes	↓ 28%
Quinidina	200 mg c/2 h x5; juntos	↑ 53%
Ranitidina	150 mg / día; 10 h antes	Sin cambios
Rifampicina	600 mg ; 12 h antes	↓ aprox. 66%
Verapamilo	120 mg (LI) c/12 h; 1 h antes	↑ 150%
Verapamilo	240 mg (LR); juntos	↑ 70%
Verapamilo	120 mg (LI) c/12 h; 2 h después	Sin cambios

DC: dosis de carga; LR: liberación retardada; LI: liberación inmediata.

La administración de **verapamilo** de liberación inmediata 1 hora antes de la administración del **dabigatran etexilato** produce el mayor efecto (↑150%) y no se produce cuando el verapamilo se administra 2 horas después del dabigatran etexilato debido a la completa absorción del anticoagulante al cabo de este tiempo. Estos resultados llevaron a los autores a recomendar administrar los inhibidores de la Gp-P al menos 2 h después del dabigatran etexilato con objeto

de minimizar el efecto. Sin embargo, en fármacos con vida media larga como **amiodarona** esta acción parece menos importante y la posibilidad de la interacción podría persistir incluso al suspender la amiodarona.

La administración conjunta de **claritromicina** a la dosis de 500 mg cada 12h con **dabigatran etexilato** en voluntarios sanos produjo un aumento en la biodisponibilidad de éste del 19% por lo que se recomienda precaución y vigilancia del aumento del riesgo hemorrágico<sup>45</sup>.

Otros inhibidores de la Gp-P como **dronedarona**, **diltiazem**, **ciclosporina**, **itraconazol**, **propafenona** y **ritonavir** también pueden incrementar la biodisponibilidad del dabigatran etexilato (puede verse la lista en la tabla 8 del capítulo 1). La ficha técnica, en la indicación de prevención primaria de tromboembolismo venoso en cirugía programada de reemplazo total de cadera o rodilla, recomienda reducir la dosis de dabigatran etexilato a 150 mg al día en aquellos pacientes que reciben **amiodarona** o **verapamilo** de forma concomitante y a 75 mg si además presentan insuficiencia renal y contraindica su asociación con **ciclosporina**, **itraconazol**, **tacrolimus** y **dronedarona**, inhibidores potentes de la Gp-P<sup>45</sup>. En la prevención del ictus y de la trombolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular, el laboratorio fabricante indica que no es necesario este ajuste para la amiodarona, aunque se mantiene para el verapamilo

#### Idea clave

- La administración conjunta del dabigatran etexilato y fármacos inhibidores de la Gp-P puede producir aumento en la absorción del anticoagulante pero no altera la farmacocinética del principio activo. Al aumentar los niveles plasmáticos del dabigatran, se recomienda monitorizar el posible aumento del efecto anticoagulante.

La administración de inductores de la Gp-P, como la **rifampicina**, disminuye la biodisponibilidad del **dabigatran etexilato**, y la separación entre las tomas no parece probable que disminuya o anule el efecto. En este caso podría ser necesario aumentar las dosis de dabigatran para mantener la eficacia. Similares efectos se producirían con otros inductores de la Gp-P como la **carbamazepina** y la **hierba de San Juan** (*Hypericum perforatum*).

#### Idea Clave

- La administración conjunta del dabigatran etexilato y fármacos inductores de la Gp-P puede producir disminución en la absorción del anticoagulante pero no altera la farmacocinética del principio activo. Al disminuir los niveles plasmáticos del dabigatran, se recomienda monitorizar la posible disminución del efecto anticoagulante.

Otra interacción potencial es la que resultaría de la administración de dos sustratos de la Gp-P como son **clopidogrel** y **dabigatran etexilato**. La administración de clopidogrel a dosis elevadas de 300-600 mg (dosis de carga) puede competir con dabigatran etexilato produciendo un aumento en la biodisponibilidad del dabigatran en 30-35% pero no así la dosis de mantenimiento, 75 mg.

## 5.2. Rivaroxaban

El rivaroxaban es un inhibidor directo del factor Xa. Se absorbe en un 80% tras su administración oral, administración que no se ve modificada por el pH gástrico. Se metaboliza por el sistema del citocromo P450, y es sustrato del CYP3A4 y de la Gp-P. La excreción es en un 66% por vía renal y un 28% por vía biliar. Aproximadamente un 36% se excreta inalterado por la orina<sup>48</sup>.

### 5.2.1. Interacciones farmacodinámicas

Al igual que con dabigatran, todavía se dispone de poca experiencia de la utilización del rivaroxaban y la mayoría de la información disponible procede de los ensayos clínicos y de los estudios pre-comercialización<sup>48</sup>. De nuevo las interacciones farmacodinámicas se refieren a los **AINE**, **anticoagulantes** y **antiagregantes**.

- **AINE**: se recomienda precaución por aumento del riesgo hemorrágico.
- **Anticoagulantes**: **Heparinas no fraccionadas, heparinas de bajo peso molecular, fondaparinux, hirudinas, enzimas trombolíticas, antagonistas de la vitamina K**. Se recomienda precaución por aumento del riesgo hemorrágico.
- **Antiagregantes plaquetarios**: antagonistas de los receptores GPIIb/IIIa, **clopidogrel, ticlopidina**. En la ficha técnica se contraindica su asociación.

### 5.2.2. Interacciones farmacocinéticas

De la dosis administrada de rivaroxaban, solo se metaboliza aproximadamente 2/3 partes; después, la mitad se elimina por la vía renal y la otra mitad se elimina por la vía fecal. El tercio restante de la dosis administrada sufre excreción renal directa como principio activo no modificado a través de la orina, principalmente mediante secreción renal activa.

Rivaroxaban se metaboliza mediante el CYP3A4 y el CYP2J2 (isoenzima del que hay poca información) y otros mecanismos independientes del CYP. Según investigaciones *in vitro*, el rivaroxaban es también un sustrato de la Gp-P<sup>48</sup>.

- **Interacción con inhibidores potentes del CYP3A4 y de la Gp-P**. La administración de

rivaroxaban con inhibidores potentes del CYP3A4 y de la Gp-P como son los **antifúngicos azólicos** (ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posacoazol) y los **inhibidores de la proteasa**, está contraindicada en la ficha técnica del **rivaroxaban**, debido al riesgo del aumento clínicamente significativo del efecto anticoagulante. El **fluconazol** por ser un inhibidor menos potente del CYP3A4 puede administrarse con el rivaroxaban, con precaución.

**Tabla 9.**  
Interacciones del rivaroxaban con algunos fármacos inhibidores del CYP3A4 y de la Gp-P y los cambios en la biodisponibilidad

Fármaco precipitante	Dosis	Cambio del AUC del rivaroxaban
Ritonavir	600 mg / 12 h	↑ 2,5
Ketoconazol	400 mg / 24 h	↑ 2,6
Claritromicina	500 mg / 12 h	↑ 1,5 (sin significación clínica)
Eritromicina	500 mg / 8 h	↑ 1,3 (sin significación clínica)

#### Idea Clave

- *La administración conjunta de rivaroxaban y fármacos inhibidores potentes del CYP3A4 y de la Gp-P está contraindicada debido al riesgo de aumento de sangrado.*

Los principios activos que son inhibidores potentes de sólo de una de las vías de eliminación del rivaroxaban, CYP3A4 o Gp-P, aumentan las concentraciones del rivaroxaban en menor grado así como los que inhiben moderadamente ambas vías.

Según los datos de la ficha técnica, la **claritromicina** es un inhibidor potente del CYP3A4 e inhibidor débil/moderado de la Gp-P y la **eritromicina** es un inhibidor moderado del CYP3A4 y la Gp-P, presentan aumentos menos importantes, por lo que, con la información disponible actualmente, pueden asociarse.

#### • Interacción con inductores potentes del CYP3A4

De la misma forma, se recomienda precaución cuando se administra junto con inductores potentes del CYP3A4, como **rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital** o la **Hierba de San Juan** ya que puede producirse una disminución de las concentraciones plasmáticas del rivaroxaban y con ello de su efecto anticoagulante. Con **rifampicina** se ha descrito una reducción del AUC de rivaroxaban del 50%.

**Idea Clave**

- *La administración conjunta de rivaroxaban y fármacos inductores potentes del CYP3A4 puede producir una disminución de la acción anticoagulante por lo que se recomienda precaución.*

**5.3. Apixaban**

El **apixaban** se absorbe rápidamente, en un 50% tras su administración oral, y alcanza concentraciones máximas a las 3-4 horas. Se une en aproximadamente un 87% a las proteínas plasmáticas. El apixaban presenta múltiples vías de eliminación. Se metaboliza principalmente por el CYP3A4 y en menor proporción por los CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 y 2J2. También es sustrato de la Gp-P. La excreción es del 27% por vía renal.

**5.3.1. Interacciones farmacodinámicas**

Al igual que con los otros nuevos anticoagulantes, la mayoría de la información disponible procede de los ensayos clínicos y de los estudios precomercialización<sup>18</sup>. Por ello son necesarios estudios que permitan conocer la relevancia clínica de estas interacciones potenciales.

- **Con AINE se recomienda precaución por aumento del riesgo hemorrágico.**
- **Con anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios** se contraindica su asociación por aumento del riesgo hemorrágico.

**5.3.2. Interacciones farmacocinéticas**

Las interacciones más destacadas son las que afectan al CYP3A4 y a la Gp-P.

- **Inhibidores potentes del CYP3A4 y de la Gp-P.** La administración de apixaban con inhibidores potentes del CYP3A4 y de la Gp-P, como son los antifúngicos azólicos (**ketona-zol, itraconazol, voriconazol y posaconazol**) y los inhibidores de la proteasa (**ritonavir, indinavir, saquinavir, nelfinavir, lopinavir**), no está recomendada en la ficha técnica del medicamento debido al riesgo del aumento clínicamente significativo del efecto anticoagulante. La administración concomitante de **apixaban** con **ketona-zol** 400 mg / día (inhibidor potente del CYP3A4 y de la Gp-P) produjo un aumento de dos veces en la biodisponibilidad media del apixaban y un aumento de 1,6 veces la de la Cmax.
- **Inhibidores moderados del CYP3A4 y/o de la Gp-P.** Es previsible que se aumenten las concentraciones plasmáticas del apixaban, pero en un menor grado. La administración de

**apixaban** con **diltiazem** 360 mg / día (inhibidor moderado del CYP3A4 e inhibidor débil de la Gp-P) produjo un aumento de 1,4 veces en la biodisponibilidad media del apixaban y un aumento de 1,3 veces en la Cmax. El **naproxeno** (inhibidor de la Gp-P pero no del CYP3A4), administrado en dosis única de 500 mg, produjo aumentos de 1,5 veces en la biodisponibilidad media del apixaban. Deben administrarse con precaución.

- **Inductores del CYP3A4 y de la Gp-P.** La administración con **rifampicina** (inductor potente del CYP3A4 y de la Gp-P) produjo disminuciones del 54% en la biodisponibilidad media. La administración con otros inductores potentes del CYP3A4 y de la Gp-P (**fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o hierba de San Juan**) también pueden causar disminución en las concentraciones plasmáticas del **apixaban**, por lo que se recomienda precaución durante la administración concomitante, si bien el laboratorio fabricante no indica la necesidad de ajuste de dosis.

**6. PERSPECTIVAS DE FUTURO**

La amplia utilización de los antitrombóticos, especialmente los orales, y los problemas de seguridad, han potenciado la investigación de nuevos fármacos antitrombóticos.

El desarrollo de nuevos anticoagulantes va dirigido a lo que ha sido definido por Haremborg *et al*<sup>49</sup> como el anticoagulante ideal, con las siguientes características: Inicio rápido de acción y vida media corta, farmacocinética predecible, administración oral, metabolismo no dependiente del CYP2C9 o del VKORC1, disponibilidad de antídoto y coste adecuado.

Como podemos ver, uno de los aspectos que se valoran como importante, es la ausencia de riesgo de interacciones farmacológicas.

En la búsqueda del anticoagulante ideal, se han registrado nuevos anticoagulantes como el dabigatran, el rivaroxaban y el apixaban y se han diseñado nuevas moléculas inhibitoras de la trombina como argatroban, o del factor Xa, como el razaxaban.

Sin llegar a ser los anticoagulantes ideales, dabigatran, rivaroxaban y apixaban presentan un mejor perfil de seguridad, teniendo en cuenta el aspecto de las interacciones farmacológicas que los cumarínicos AVK, pero como hemos visto a lo largo del capítulo no se ha conseguido el riesgo cero.

Respecto a los antiagregantes ha ocurrido algo similar. Se han desarrollado nuevas moléculas que no requieren metabolización hepática por los isoenzimas del citocromo P450, como ticagrelor y cangrelor, por lo que presentan aspectos que se valoran como muy importantes y que pueden ser decisivos a la hora de establecer su papel en la terapia antitrombótica.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. National Institute for Health and Clinical Excellence. Venous thromboembolism: reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in inpatients undergoing surgery. 2007. <http://guidance.nice.org.uk/CG46>.
2. Solari P, Bosch M. ¿Cuál es la actitud frente a la trombocitopenia inducida por heparina? *Med Clin (Barc)*. 2008; 131: 153-5.
3. Budnitz DS, Shehab N, Kegler SR, Richards CL: Medication use leading to emergency department visits for adverse drug events in older adults. *Ann Inter Med* 2007; 147:755-765.
4. Malone DC, Abarca J, Hansten PD, Grizzle AJ, Armstrong EP, Van Bergen RC *et al*. Identification of serious drug-drug interactions: results of the partnership to prevent drug-drug interactions. *J Am Pharm Assoc* 2004; 44: 142-151.
5. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. BOT Plus. Disponible en <https://botplusweb.portalfarma.com> [Consultado el 10 de febrero de 2013].
6. Ufer M. Comparative Pharmacokinetics of Vitami K Antagonistes. *Clin Pharmacokine* 2005; 44: 1227-1246.
7. Fuente: Cozza KL, Armstrong SC, Oesterheld JR. Principios de interacción farmacológica para la práctica médica. *Ars Medica*. Barcelona 2006 (adapatdo de Wilkinson GR. 2001)
8. Bachmann KA, Lewis JD, Fuller MA, Bonfiglio MF. *Drug Interactions Handbook*. Lexi-Comp, Inc. 2ª Edición. Hudson, Ohio, EEUU 2004
9. Hansten PD, Horn JR. *The Top 100 Drug Interactions. A Guide to patient Management*. 2013 Edition. H&H Publications. EEUU 2013.
10. Schwarz UI. Clinical relevance of genetic polymorphisms in the human CYP2C9 gene. *Eur J Clin Invest* 2003; 33 (Suppl 2): 23-30.
11. Higashi MK, Veenstra DL, Kondo LM *et al*. Association between CYP2C9 genetic variants and anticoagulation-related outcomes during warfarin therapy. *JAMA* 2002; 287: 1690-1698.
12. Thissen HH, Flinois JP, Beane PH. Cytochrome P4502C9 is the principal catalyst of racemic acenocumarol hydroxylation reactions in human liver microsomes. *Drug Meta Dispos* 2000; 28: 1284-90.

13. Vedovati MC, Becattini C, Agnelli G: Combined oral anticoagulants and antiplatelets: benefits and risks. *Intern Emerg Med* 2010; 5:281-290.
14. Medinteract. Disponible en <http://www.medinteract.net> [Consultado el 10 de febrero de 2013].
15. Hyleck EM, Solarz DE. Dual Antiplatelet and Oral Anticoagulant Therapy. *J Am Coll Cardiol Intv* 2008; 1:62-64.
16. Sørensen R, Hansen ML, Abildstrom SZ, Hvelplund A, Andersson C, Jørgensen C, Madsen JK, Hansen PR, Køber L, Torp-Pedersen C, Gislason GH. Risk of bleeding in patients with acute myocardial infarction treated with different combinations of aspirin, clopidogrel, and vitamin K antagonists in Denmark: a retrospective analysis of nationwide registry data. *Lancet* 2009; 374: 1967-1974.
17. Beinema MJ, de Jong PH, Salden HJM, van Wijnen M, van der Meer J, Brouwers JR. The influence of NSAID on coumarin sensitivity in patients with CYP2C9 polymorphism after total hip replacement surgery. *Mol Diag Ther* 2007; 11(2): 123-128.
18. Van Dijk KN, Plat AW, van Dijk AAC, Piersma-Wichers M, de Vries-Bots AMB, *et al.* Potential interaction between acenocoumarol and diclofenac, naproxen and ibuprofen and role of CYP2C9 genotype. *Thrombosis and Haemostasis* 2004; 91: 95-101
19. Parker DL, Hoffmann TK, Tucker MA, Meier DJ. Interaction between warfarin and black tea. *Annals of Pharmacotherapy* 2009; 43: Online first [2 pag].
20. Segal R, Pilote L. Warfarin interaction with *Matricaria chamomilla*. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal* 2006; 174: 1281-1282
21. Bungard TJ, Yakiwchuk E, Foisy M, Brocklebank C. Drug interactions involving warfarin: Practice tool and practical management tips. *CPJ/RPC* 2011; 144: 21-34.
22. Ficha técnica de Canadiol. <http://www.aemps.gob.es/cima> [Consultado el 10 de mayo de 2013].
23. Ficha técnica de Fungarest. <http://www.aemps.gob.es/cima> [Consultado el 10 de mayo de 2013].
24. Morgan L. Topical drug with systemic risk. *Australian Prescriber* 2003 (No.2); 26: 35.
25. Thomas JL, Dunn D, Pelletier A, Franks S. Hyperprothrombinemia as a result of a possible warfarin and intravaginal miconazole interaction. *Southern Medical Journal* 2010; 103: 1063-5.
26. Westergren T, Johansson P, Molden E. Probable warfarin-simvastatin interaction. *Annals of Pharmacotherapy* 41: Online first [4 pages], Jul-Aug 2007.
27. Ficha técnica de Lovastatina. <http://www.aemps.gob.es/cima> [Consultado el 15 de mayo de 2013].
28. Ficha técnica de Alipza. <http://www.aemps.gob.es/cima> [Consultado el 15 de mayo de 2013].
29. Mergenhagen KA, Sherman O. Elevated international normalized ratio after concurrent ingestion of cranberry sauce and warfarin. *American Journal of Health-System Pharmacy* 2008; 65: 2113-2116.
30. Furie B, Furie BC. Mechanisms of thrombus formation. *N Engl J Med* 2008; 359:938-49.
31. Kushner FG, Hand M, Smith Jr SC *et al.* 2009 focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction (updating the 2004 guideline and 2007 focused update) and ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:2205-41.
32. FDA. Concomitant use of ibuprofen and aspirin: potential for attenuation of the anti-platelet effect of aspirin. Internet Document (Suppl. 3): [5 pages], 8 Sep 2006. Available from: URL: <http://www.fda.gov>.
33. Ficha técnica de Clopidogrel. <http://www.aemps.gob.es/cima> [Consultado el 25 de febrero de 2013].
34. FDA. Early Communication about an Ongoing Safety Review of clopidogrel bisulfate (marketed as Plavix). 26 de enero de 2009. URL: <http://www.fda.gov>.
35. AEMPS. Nota informativa 2010/4 de 27 de abril de 2010: Interacción de Clopidogrel con los IBP: Actualización de la Información y recomendaciones de uso. Disponible en: [http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/2010/NI\\_2010-04\\_clopidogrel.htm](http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/2010/NI_2010-04_clopidogrel.htm) [Consultado el 30 de abril de 2010].

36. Juuelink DN, Gomes T, Ko DT, *et al.* A population-based estudy of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ* 2009; DOI:10.1503/cmaj.082001. Disponible en <http://www.cmaj.ca>.
37. Ficha técnica de Efient. [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000984/WC500021971.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000984/WC500021971.pdf) [Consultado el 10 de enero de 2011].
38. Ficha técnica de Brilique. [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001241/WC500100494.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001241/WC500100494.pdf) [Consultado el 10 de junio de 2013].
39. Ficha técnica de Tiklid. <http://www.aemps.gob.es/cima> [Consultado el 15 de junio de 2013].
40. Ficha técnica de Persantin. <http://www.aemps.gob.es/cima> [Consultado el 10 de agosto de 2013].
41. Ficha técnica de Ekistol. <http://www.aemps.gob.es//cima> [Consultado el 10 de agosto de 2013].
42. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V *et al.* Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation (ESC Guidelines). *European Heart J* 2008; 29: 2909-2945.
43. White HD, Braunwald E, Murphy SA, Jacob AJ, Gotcheva N, Polonetsky L *et al.* Enoxaparin vs unfractionated heparin with fibrinolysis for ST- elevation myocardial infarction in elderly and young patients: results from ExTRACT-TIMI 25. *European Heart J* 2007; 28: 1066-1071.
44. Marco P, Tarín F, Lucas J. Nuevos anticoagulantes orales: características de las moléculas, mecanismos de acción, farmacocinéticas y farmacodinámicas. *Med Clin (Barc)*. 2008; 131(Supl 2): 66-69.
45. Ficha técnica de Pradaxa. [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000829/WC500041059.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf) [Consultado el 20 de junio de 2013].
46. Stangier J, Stähle H, Rathgen K, Fuhr R. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the direct oral thrombin inhibitor dabigatran in healthy elderly subjects. *Clin Pharmacokinet* 2008; 47 (1): 47-59.
47. Horn JR, Hansten PD. Dabigatran: A new oral anticoagulant. [www.PharmacyTimes.com/issue/pharmacy2010/December2010](http://www.PharmacyTimes.com/issue/pharmacy2010/December2010).
48. Ficha técnica de Xarelto. [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000944/WC500057108.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf) [Consultado el 10 de febrero de 2013].
49. Harebergj, Whling M. Current and future prospects for anticoagulant therapy: Inhibitors of factor Xa and factor IIa. *Semen Thromb Haemost*. 2008; 39: 57.

---

**CAPÍTULO 6**

**INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS DE LOS ANTIBIÓTICOS Y ANTIFÚNGICOS**

**Olga Delgado Sánchez y Cristina Ibáñez Collado**

---

## 1. INTRODUCCIÓN

Las interacciones de los antibióticos y antifúngicos pueden ser clínicamente importantes por disminución de la actividad farmacológica o por toxicidad. En los 90 se describieron varios casos de toxicidad cardíaca que llevó a la retirada de algunos antihistamínicos o procinéticos por su riesgo de interacciones con antibióticos macrólidos o con antifúngicos azólicos<sup>1</sup>.

Algunas combinaciones de antimicrobianos se comercializan ya a dosis fijas para aprovechar los beneficios de su combinación: **trimetoprim y sulfametoxazol** bloquean sinérgicamente la síntesis del ácido fólico; algunos  $\beta$ -**lactámicos** se comercializan **con inhibidores de  $\beta$ -lactamasas** (tazobactam, clavulantato, sulbactam) para ampliar la actividad antibacteriana. En otros casos, se combina el antibiótico para disminuir la toxicidad: **imipenem** se comercializa **con cilastatina** que inhibe la dehidropeptidasa del túbulo renal proximal que convierte imipenem en metabolitos nefrotóxicos. Son interacciones beneficiosas que potencian la acción antimicrobiana. También lo son la asociación de varios antibióticos para aumentar la cobertura antibiótica empírica, o para disminuir el desarrollo de resistencias, por ejemplo en tratamientos con **rifampicina**. Es más controvertida la utilización de combinaciones de antibióticos por su efecto sinérgico. La gentamicina se utiliza como sinérgico para el tratamiento de la endocarditis<sup>2,3</sup>, pero no se ha mostrado beneficio en la mortalidad asociando antimicrobianos en bacteriemias causadas por bacilos gram negativos<sup>4</sup>.

### **Idea clave**

- *Algunas interacciones de antibióticos son beneficiosas clínicamente.*
- *Muchos pacientes utilizan habitualmente antibióticos combinados de forma empírica.*

## 2. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS DE LOS ANTIBIÓTICOS

La mayoría de las interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas no deseadas son predecibles y pueden ocasionar ineficacia terapéutica o toxicidad, y son las que deben conocerse para evitar complicaciones terapéuticas. Es imprescindible la utilización de un software que detecte y evalúe las interacciones.

**Tabla 1.**  
Antibióticos sistémicos<sup>5</sup>

Aminoglicósidos	cefotaxima	Penicilinas	Tetraciclinas
amikacina	cefotaxima	amoxicilina	doxiciclina
dihidroestreptomicina	cefepodoxima-proxetilo	ampicilina	minociclina
estreptomicina	cefradina	bencilpenicilina	oxitetraciclina
gentamicina	ceftazidima	cloxacilina	tetraciclina
neomicina	ceftibuteno	fenoximetilpenicilina	Otros antibacterianos
tobramicina	ceftriaxona	piperacilina	aztreonam
Carbapenems	cefuroxima	ticarcilina	capreomicina
doripenem	Glicinas	Fluorquinolonas	colistina
ertapenem	tigeciclina	ciprofloxacino	daptomicina
imipenem	Lincosamidas	levofloxacino	etambutol
meropenem	clindamicina	moxifloxacino	fosfomicina
Cefalosporinas	lincomicina	norfloxacino	fusídico, ácido
cefaclor	Macrólidos	ofloxacino	isoniazida
cefadroxilo	acetilspiramicina	pipemídico, ácido	metronidazol
cefalexina	azitromicina	Rifamicinas	nitrofurantoína
cefalotina	claritromicina	rifabutina	pirazinamida
cefazolina	eritromicina	rifampicina	pirimetamina
cefditoreno	espiramicina	rifaximina	teicoplanina
cefepima	josamicina	Sulfamidas	trimetoprim
cefixima	midecamicina, diacetato	sulfadiazina	vancomicina
cefminox	roxitromicina	sulfametizol	linezolid
cefonicida	telitromicina	sulfametoxazol	fidaxomicina

#### Idea clave

- Es imprescindible utilizar un programa informático para la detección de interacciones.
- Aún con las aplicaciones informáticas, el riesgo se evalúa de dos en dos medicamentos. Es importante valorar todas las interacciones detectadas porque puede existir riesgo de toxicidad con más de una interacción.

## 2.1. Interacciones farmacocinéticas

Las interacciones farmacocinéticas son debidas a la influencia que tiene un fármaco sobre el ciclo de otro en el organismo. Incluye alteraciones de la absorción, distribución, metabolismo y excreción. La mayoría de estas interacciones son predecibles y pueden resultar en ineficacia o en toxicidad.

### 2.1.1. Absorción

Los medicamentos que tienen una *disolución dependiente del pH* (cefalosporinas orales)<sup>1</sup>, pueden disminuir su absorción con **antiácidos, inhibidores de la bomba de protones o antihistamínicos H<sub>2</sub>**. Por otra parte, la administración oral de **cationes multivalentes** (Al<sup>3+</sup>, Fe<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Zn<sup>2+</sup>), interfiere por *quelación* en la absorción de tetraciclinas y fluorquinolonas. Otra interacción ocurre porque los antibióticos *alteran la flora gastrointestinal*, lo que modifica el metabolismo y absorción de algunos medicamentos, como los **anticoagulantes** y los **estrógenos**.

### 2.1.2. Distribución y unión a proteínas

Una de las proteínas más estudiadas es la *glicoproteína-P* (Gp-P), que evita la absorción de medicamentos desde el tracto gastrointestinal, actuando como una bomba extractora de algunos medicamentos desde los enterocitos al lumen intestinal y desde las células del túbulo renal al túbulo en sí. La Gp-P es inducida por la **rifampicina** e inhibida por algunos **macrólidos**.

Otro tipo de acción es por el desplazamiento de los lugares de unión, de forma que se puede aumentar el efecto de los medicamentos desplazados. Estas interacciones no tienen gran importancia clínica una vez conseguido el estado estacionario en la nueva situación.

### 2.1.3. Metabolismo

El metabolismo de los medicamentos tiene dos fases: la fase I que aumenta la polaridad de las moléculas mediante la oxidación y la fase II en la que la polaridad aumenta más por conjugación con ácido glucurónico y sulfatos. La fase I se da generalmente mediante los enzimas del citocromo P450 en el hígado y en el intestino delgado, y las reacciones en fase II están mediadas habitualmente por la uridina bifosfato (UDP)-glucuronosultransferasa, sulfotransferasa, N-acetiltransferasa, y glutatión-S-transferasa. Las interacciones se dan tanto en la fase I como en la II.

En la fase I los medicamentos pueden actuar induciendo o inhibiendo el citocromo P450, o actuando como sustrato. La inhibición del enzima P450 puede ser competitiva o no competitiva. La inhibición competitiva ocurre los medicamentos compiten para su metabolismo, y la no competitiva se da cuando un medicamento evita el metabolismo del otro, pero no es metabolizado.

La inducción del citocromo P450 requiere la síntesis de nueva enzima, se produce de forma gradual y puede tardar hasta 2 semanas. La **rifampicina** es el clásico medicamento inductor tanto de las fases I como de la II, que disminuye las concentraciones de muchos medicamentos.

Los enzimas más involucrados en la fase I son los CYP3A4, CYP2D6, CYP1A2, CYP2C8/9 y CYP2C19. La FDA ha puesto mucho énfasis en que se valoren estas interacciones en los nuevos medicamentos que se comercializan mediante estudios *in vitro* e *in vitro*, y la información que genera la investigación se debe reflejar en la ficha técnica del producto.

La interacción más importante afecta a los isoenzimas CYP3A del citocromo P450<sup>1</sup>. Los **macrólidos** y los **azoles** son potentes inhibidores del CYP3A, y su administración aumenta los niveles de los medicamentos que se metabolizan por el CYP3A (Tabla 2). Por el contrario, la **rifampicina** (y **rifabutina**) es un potente inductor del CYP3A y disminuye las concentraciones de los medicamentos que se metabolizan por este isoenzima<sup>6</sup>. Es importante revisar el tratamiento completo cuando se prescribe un antibiótico inhibidor o inductor del CYP3A en bases de datos como Micromedex, Medscape ([www.medscape.com/drugchecker](http://www.medscape.com/drugchecker)) o Medinteract (<http://www.medinteract.net>).

Otra interacción de antibióticos potencialmente grave es el **síndrome serotoninérgico** causado por una *alteración* del metabolismo de la serotonina y se presenta con agitación, hiperactividad neuromuscular, fiebre, hipotensión e incluso la muerte. El **linezolid** es un débil inhibidor de la monoaminoxidasa y aunque linezolid por sí solo no lo causa, la combinación con otros fármacos serotoninérgicos sí puede resultar tóxica.

Existe variabilidad interindividual en la significación clínica de las interacciones farmacocinéticas, dependiendo de la enfermedad, la medicación concomitante y de factores genéticos. En concreto, el contenido de CYP450 puede ser hasta de 10 veces en unos individuos respecto a otros. Además, otros enzimas del CYP450 (como CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19) muestran polimorfismos clínicamente importantes, que se traducen en diferencias étnicas en seguridad y en eficacia de algunos medicamentos.

**Tabla 2.** Antibióticos que actúan como sustratos, inhibidores e inductores de los enzimas del citocromo P450, y de la glicoproteína-P (Gp-P)<sup>7</sup>

	Sustratos	Inhibidores	Inductores
CYP1A2		Ciprofloxacino Norfloxacino	Rifampicina
CYP2C9	Sulfametoxazol/Trimetoprim	Eritromicina Sulfametoxazol/Trimetoprim Isoniazida Metronidazol	Rifampicina
CYP3A4	Claritromicina Sulfametoxazol/Trimetoprim	Eritromicina Cloramfenicol Claritromicina Telitromicina Doxiciclina	Rifampicina Rifabutina
Gp-P	Azitromicina Eritromicina	Eritromicina Claritromicina Azitromicina	Rifampicina

#### 2.1.4. Excreción renal

Las interacciones de la fase de excreción renal son normalmente interacciones competitivas que ocurren con rapidez. Los aniones orgánicos transportadores de proteínas (OAT1 y 3) se localizan en el riñón y facilitan la excreción de los medicamentos débilmente ácidos, como la penicilina y algunos antivirales.

Su utilización está limitada por la nefrotoxicidad que producen. Se sabe que 8-26% de individuos que reciben un **aminoglicósido** durante varios días muestran trastorno renal<sup>8</sup> siendo el daño proporcional a la duración del tratamiento, pudiendo incrementarse en el caso de terapias prolongadas. La administración de aminoglicósidos con otros medicamentos nefrotóxicos como **anfotericina**, **clindamicina**, **vancomicina** o **agentes inmunosupresores** pueden aumentar la capacidad para producir **nefrotoxicidad**.

#### 2.2. Farmacodinámicas

La combinación de **fármacos que prolongan el intervalo QT** pueden producir *torsadas de pointes* y muerte súbita<sup>9</sup> ([www.torsades.org](http://www.torsades.org)), y varios son los antibióticos que también pueden hacerlo: **claritromicina**, **espiramicina**, **eritromicina**, **levofloxacino**, **moxifloxacino** y **telitromicina**<sup>10,11</sup>. El uso de **aminoglicósidos**, **anfotericina B** o **pentamidina** con otros medicamentos **nefrotóxicos** (contrastes radiológicos, antiinflamatorios no esteroideos, ciclosporina o cisplatino) aumenta el riesgo de desarrollar insuficiencia renal; la **vancomicina** también puede aumentar

la nefrotoxicidad de los **aminoglicósidos**. El riesgo de bloqueo **neuromuscular** está aumentado cuando un **aminoglicósido**, **clindamicina** o **colistina** se utilizan con otros **bloqueantes neuromusculares**<sup>12</sup>.

### 3. INTERACCIONES POR GRUPO DE ANTIBACTERIANOS

Algunas de las interacciones descritas se relacionan con la estructura o con la actividad farmacológica de los antibióticos del mismo grupo, o de algunos de ellos.

#### 3.1. $\beta$ -lactámicos: penicilinas, cefalosporinas, carbapenems y monobactámicos

Algunas **cefalosporinas orales** son profármacos (cefepodoxima proxetilo, cefuroxima axetilo, cefitoren pivoxilo) y disminuyen su biodisponibilidad si se dan con **antiácidos** o **antagonistas H<sub>2</sub>**, por lo que se debe separar al menos 2 horas la administración.

Los **estrógenos orales** sufren metabolismo en fase II en el hígado formando conjugados glucurónicos y sulfatos que se excretan por la bilis. La flora gastrointestinal hidroliza estos conjugados, y los estrógenos se vuelven a absorber, manteniendo los niveles. Se ha descrito hemorragias y embarazos con el uso de contraceptivos orales y de antibióticos<sup>13</sup>, aunque su probabilidad es rara (1%), y la recomendación al paciente es controvertida. Otra interacción por alteración de la flora gastrointestinal es por disminución de la vitamina K endógena, lo que aumenta el efecto de la warfarina y del acenocumarol.

Se ha descrito un aumento de hasta tres veces la incidencia de exantema con el uso de **alopurinol** y **amoxicilina** o **ampicilina**; el mecanismo se desconoce, pero se atribuye a la hiperuricemia. También se ha visto riesgo de convulsiones con el uso concomitante de **imipenem/cilastatina** y de **ganciclovir** o de **ciclosporina**, y su uso no está recomendado<sup>1</sup> y una disminución de los niveles de **valproato** con el uso de **carbapenems**, lo que desaconseja su administración conjunta<sup>14</sup>.

#### CASO CLÍNICO

##### Interacción meropenem-ácido valproico

- Varón de 49 años, fumador, diagnosticado de astrocitoma cerebral frontoparietal tratado con radioterapia holocraneal lo que le produjo un parkinsonismo secundario. Nivel cognitivo conservado, deterioro físico con dependencia total. Tratamiento crónico con Ácido Valproico (AV) 2500 mg / día, Levodopa/Carvidopa 250/25 mg / 8 h y Ranitidina 150 mg / día.
- Acude a urgencias por deterioro del estado general y fiebre, niveles séricos AV 176  $\mu\text{g}$  / ml, por lo que se baja AV 2000 mg / día y posteriormente a 1000 mg / día hasta conseguir niveles AV 76  $\mu\text{g}$  / ml. Diagnosticado de neumonía aspirativa inicia amoxicilina-clavulánico y por persistencia de fiebre e insuficiencia respiratoria se cambia a Meropenem 1 g / 8h. Tres días después los niveles AV en sangre son indetectables, por se decide cambiar antibiótico a Piperacilina-Tazobactam. Los niveles de AV fueron recuperándose y se normalizaron en 12 días. La dosis de AV diaria no se había modificado. El paciente evolucionó de manera tórpida con varios episodios de neumonías aspirativas y precisó la colocación de gastrostomía percutánea. Durante su ingreso no presentó crisis comiciales que pudieran relacionarse con niveles bajos de AV en sangre.

#### Discusión

- Los descensos en los niveles sanguíneos del ácido valproico cuando se administra con carbapenems es rápido y por tanto debe evitarse.
- No se recomienda aumentar la dosis de ácido valproico ya que no aumenta la concentración.
- Se debe considerar un tratamiento de rescate si es necesario continuar con el tratamiento con estos dos medicamentos por si aparecen crisis comiciales.

Se ha descrito una disminución de la dosis necesaria de **tacrolimus** para alcanzar la concentración necesaria con la administración conjunta de **ertapenem**, el mecanismo se desconoce, pero se recomienda monitorizar los niveles de tacrolimus y disminución de dosis si se administran conjuntamente<sup>15</sup>.

Una interacción importante es la de **ceftriaxona** con productos que contienen **calcio**, que ha conllevado casos mortales en los recién nacidos. El fabricante de ceftriaxona (Roche) llevó a cabo dos estudios *in vitro* para evaluar el potencial de precipitación de ceftriaxona-calcio cuando ceftriaxona y los productos que contienen calcio se mezclan en viales y en las líneas de infusión. Basado en los resultados de estos estudios, se ha determinado que el uso concomitante de

ceftriaxona y productos intravenosos que contienen calcio esta contraindicado en recién nacidos ( $\leq 28$  días de edad). En los pacientes de  $> 28$  días de edad, ceftriaxona y productos que contengan calcio pueden administrarse secuencialmente, siempre y cuando las líneas de infusión, entre infusiones, se laven a fondo con un líquido compatible. La ceftriaxona no debe ser administrada simultáneamente con soluciones intravenosas que contengan calcio, a través de un sistema en Y, en ningún grupo de edad<sup>16</sup>.

## A DESTACAR

### Ceftriaxona y suplementos de calcio<sup>10</sup>

- La Agencia Canadiense de Salud y la FDA han alertado del riesgo de la asociación de ceftriaxona IV y soluciones de calcio IV. Se han descrito varios casos de reacciones fatales, con precipitación del complejo ceftriaxona-calcio en los pulmones y riñones, en neonatos y niños, incluso si se administraban por distintas líneas de infusión y en distintos tiempos.

## Discusión

- Esta interacción farmacológica es grave y está bien documentada.
- La UK MHRA contraindica, además, ceftriaxona en prematuros hasta la edad corregida de 41 semanas y en recién nacidos de menos de 28 días si necesitan o pueden necesitar soluciones de calcio.

### 3.2. Macrólidos, azalidas y ketólidos

Los macrólidos (**eritromicina**, **claritromicina**) y ketólidos (**telitromicina**) se asocian con muchas interacciones, que afectan principalmente al CYP450 y a la Gp-P. La **eritromicina** inhibe el CYP450 de forma no competitiva formando un complejo hierro-nitrosoalcano<sup>17</sup> y la **telitromicina** actúa de forma competitiva. La **azitromicina** tiene el potencial de interacción más bajo. Estas interacciones se manifiestan más si el sustrato se administra vía oral, ya que pueden inhibir las isoenzimas CYP3A tanto intestinales como hepáticas<sup>18,19</sup>.

La inhibición del CYP3A4 tiene como consecuencia el aumento de las concentraciones plasmáticas de los medicamentos que actúan como sustratos (Tabla 2). Se puede dar un aumento de las concentraciones de **midazolam**<sup>18</sup>, frente a la alternativa de benzodiazepinas que no se metabolizan por el CYP3A4, como el **lorazepam** o **oxazepam**. También aumentan el AUC de **ciclosporina** y **tacrolimus** con la administración concomitante con **eritromicina** y **claritromicina** y, aunque no se ha descrito con **telitromicina**, es de esperar que sea similar.

El aumento en el AUC de las **estatinas** puede desencadenar rhabdomiolisis secundaria. Se ha descrito aumento de las concentraciones de estatinas de 4 a 8 veces<sup>1</sup>. La azitromicina parece ser la alternativa más segura si se han de administrar con estatinas. La pravastatina y rosuvastatina no se metabolizan por el CYP3A4, y fluvastatina se metaboliza por el CYP2C9, por lo que es menos probable que se afecte por la administración con macrólidos y ketólidos<sup>18</sup>. Los **antagonistas del calcio** como nifedipino, felodipino, diltiazem y verapamilo tienen interacciones similares con los inhibidores del CYP3A4<sup>17</sup>, y se debe monitorizar por si aparece hipotensión, taquicardia, edema, sofocos y mareos.

La inhibición del CYP3A4 por la **eritromicina** o **claritromicina** puede llevar a una interacción fatal, por prolongación del intervalo QTc, que puede llegar a *torsadas de pointes* y a la muerte. La **eritromicina** aumenta directamente el intervalo QTc, y también aumenta la concentración de **antiarrítmicos**, como quinidina, sotalol o amiodarona. Los **antidepresivos tricíclicos** como amitriptilina, y **antipsicóticos**, como haloperidol, risperidona y quetapina también pueden aumentar su concentración existiendo riesgo de *torsadas de pointes*. Algunos medicamentos, como cisaprida y astemizol se retiraron del mercado por este motivo, y la FDA también retiró la terfenadina. El uso de otros inhibidores del CYP3A4 como **diltiazem**, **verapamilo** e **itraconazol** pueden aumentar el riesgo de muerte súbita cardíaca de hasta 5 veces en pacientes con tratamiento con **eritromicina**<sup>19</sup>.

Otros sustratos del CYP3A4, también pueden tener consecuencias clínicas, como priapismo (**sildenafil**), desorientación (**clozapina**), neutropenia (**vinblastina**), delirio (**fluoxetina**) y uveítis (**rifabutin**), entre otros<sup>1,20</sup>.

## A DESTACAR

### Interacciones fatales entre claritromicina y colchicina<sup>21</sup>

- El tratamiento concomitante de colchicina y claritromicina puede aumentar el riesgo de mortalidad, comparado con el tratamiento secuencial de ambos fármacos, según los resultados de un estudio retrospectivo.
- Las comparaciones caso-control se realizaron entre pacientes que recibieron colchicina y claritromicina concomitantemente (n=88) o secuencialmente (ambos fármacos administrados en el mismo ingreso n=28). Se investigó la incidencia y el riesgo de reacciones adversas, incluyendo muerte y/o pancitopenia. La tasa de mortalidad fue del 10.2% (9 pacientes) en el grupo del tratamiento concomitante, comparado con 3.6% (1) en el grupo secuencial, y la pancitopenia se desarrolló en 9 y 0 pacientes, respectivamente.
- Un análisis multivariante en el grupo "concomitante" demostró que una dosis alta total

de colchicina fue independientemente asociada con pancitopenia ([RR] 1,89; 95% CI, 1,23, 2,89), y un periodo mayor de solapamiento de la terapia (2,16; 1,41, 3,31), insuficiencia renal de base (9,1; 1,75, 47,06) y ocurrencia de pancitopenia durante la hospitalización (23,4; 4,48, 122,7) fue independientemente asociada con la muerte. Cuatro muertes fueron consecuencia de fallo renal, insuficiencia cardiaca congestiva y fallo multiorgánico y los autores comentaron: “estas muertes pueden explicarse por la toxicidad directa de la colchicina en varios órganos... Especialmente en los pacientes con IR crónica previa al ingreso hospitalario”.

### Discusión

- Esta interacción farmacológica es responsable de varias muertes, por lo que si se está en tratamiento con colchicina, aunque sea de forma puntual, debe informarse al médico. La colchicina es un fármaco de intervalo terapéutico estrecho.
- Los síntomas de la toxicidad de la colchicina pueden tardar varias horas en manifestarse, lo que dificulta el tratamiento.
- La claritromicina es un potente inhibidor irreversible del CYP3A4, lo que explica la gravedad de la interacción. También es un potente inhibidor de la glicoproteína P. Debería reservarse para las situaciones en que no hay alternativas terapéuticas.
- La gravedad de los efectos adversos de la colchicina y el hecho de que en ocasiones se utilice “si precisa”, como un analgésico cualquiera, hace que no se le relacione con la posible toxicidad que su “sobredosis” puede causar.

**Inhibición del CYP2C9 y CYP2C19:** Estas dos isoformas están sujetas a un gran polimorfismo<sup>17</sup>, por lo que es muy variable según la población. Los medicamentos que son sustratos de estas enzimas son **warfarina**, **acenocumarol**, **fenitoína** y **sulfonilureas**. Se han descrito sangrados, hematuria y aumento del tiempo de protrombina si se asocian a **eritromicina**<sup>18</sup>, pero este riesgo disminuye considerablemente con **claritromicina** o **telitromicina**. Se recomienda monitorizar los niveles plasmáticos de **fenitoína**, e informar a los pacientes de los síntomas de la hipoglucemia si toman **sulfonilureas**.

**Inhibición de CYP1A2:** La **teofilina** es el sustrato típico del CYP1A2, y se asocia a cardiotoxicidad si se administra con eritromicina<sup>1</sup>, con efectos que van desde molestias gastrointestinales a fibrilación ventricular<sup>17,22</sup>. Si se administra con **claritromicina** o **telitromicina** se ha visto un aumento del 20% de las concentraciones de teofilina<sup>18,22</sup>. La **cafeína**, como metilxantina similar a la teofilina, también se metaboliza por el CYP1A2, y algunos pacientes pueden notar el aumento de su efecto.

**Inhibición de Gp-P:** La **eritromicina** y **claritromicina** también inhiben la Gp-P. La **digoxina** se elimina de forma inalterada por los riñones por una secreción mediada por Gp-P, y la administración con **eritromicina** o **claritromicina** puede ocasionar un aumento de su biodisponibilidad oral, disminución de su aclaramiento renal y aumento de las concentraciones plasmáticas<sup>23</sup>. Se ha publicado que los ingresos hospitalarios por toxicidad de digoxina son 13 veces más probables en pacientes que han estado a tratamiento con claritromicina en la semana anterior<sup>24</sup>.

La **eritromicina** y **claritromicina** también modifican la biodisponibilidad oral, el metabolismo y la excreción de la **colchicina**, por la inhibición del CYP3A4 (citado anteriormente) y de la Gp-P. En un estudio retrospectivo se describió la muerte en 9 de 116 pacientes que recibieron colchicina y claritromicina concurrentemente, comparado con 1 de 28 de los que recibieron los fármacos de forma secuencial<sup>21</sup>. Se debe tener precaución máxima en el uso de inhibidores de CYP3A4 y Gp-P con colchicina

**Alteración flora gastrointestinal:** Se ha visto mínima interacción de los estrógenos con los macrólidos, azalidos y ketólidos, y no se ha descrito embarazos por su uso concomitante<sup>13</sup>. Sin embargo, la inhibición de *Eubacterium lentum* (presente en la flora intestinal habitual) es el mecanismo propuesto para la elevación de las concentraciones de **digoxina**<sup>25</sup>, ya que esta bacteria metaboliza la digoxina.

### Idea clave

- *No olvidar comprobar las interacciones de antibióticos macrólidos por su importante efecto inhibidor del citocromo P450.*
- *Imprescindible testear las interacciones de rifampicina por su efecto inductor del citocromo P450.*

### 3.3. Fluorquinolonas

La buena biodisponibilidad oral es una de las principales ventajas de las fluorquinolonas que puede verse muy afectada por la administración con cationes multivalentes como Al<sup>3+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, Fe<sup>2+</sup>, Zn<sup>2+</sup> y Ca<sup>2+</sup> lo que puede llevar a fallo terapéutico.

**CASO CLÍNICO****Interacción quinolonas y cationes polivalentes<sup>26</sup>**

- *Hombre de 62 años con diabetes tipo 2, anemia, fibrilación atrial e insuficiencia renal crónica en hemodiálisis. Ingresado por osteomielitis espinal (germen desconocido) recibe tratamiento al alta con ciprofloxacino y clindamicina oral. Once días después vuelve a ser ingresado con disnea, fiebre, tos y es diagnosticado de neumonía. Refiere haber tomado tratamiento de ciprofloxacino con antiácidos (carbonato cálcico e hidróxido de aluminio) para prevenir la dispepsia que le producían los antibióticos. También refiere haber tomado la dosis de ciprofloxacino de la mañana con un compuesto multivitamínico y suplemento de hierro (hierro gluconato). El paciente es dado de alta el día 19 con ciprofloxacino y clindamicina para el tratamiento de la osteomielitis, y famotidina oral para prevenir la dispepsia. Se suspende tratamiento con multivitaminas y hierro gluconato hasta finalizar tratamiento con ciprofloxacino.*

**Discusión**

- La administración conjunta de quinolonas por vía oral y antiácidos disminuye la absorción de la quinolona por formación de complejos insolubles a nivel intestinal, pudiendo fracasar el tratamiento antibiótico.
- Administrar la quinolona al menos 2 horas antes o 6 horas después de tomar el antiácido. Si fuese moxifloxacino debe esperarse alrededor de 6 horas entre la administración de la quinolona y los antiácidos.
- Interacción muy significativa con sales de aluminio y magnesio, menos importante con sales de calcio y prácticamente inexistente con iones sodio y bismuto. El bicarbonato sódico no parece interactuar con el norfloxacino. Las sales de calcio pueden afectar la velocidad de absorción de moxifloxacino, pero no la cantidad absorbida.

También se ha descrito aumento de cardiotoxicidad por prolongación del segmento QT que puede provocar arritmias severas, *torsadas de pointes* y parada cardíaca, por lo que se deben evitar medicamentos que aumenten este riesgo (Tabla 3 del capítulo 1).

El aumento del intervalo QTc se produce por inhibición de la salida de potasio de los miocitos. La potencia de inhibición de estos canales en modelos animales es moxifloxacino>levofloxacino=ciprofloxacino>ofloxacino<sup>1</sup>.

Otra interacción importante es la descrita entre **tizanidina**, sustrato del CYP1A2 y **ciprofloxacino**, potente inhibidor de este isoenzima.

**CASO CLÍNICO****Interacción tizanidina y ciprofloxacino<sup>27</sup>**

- *Mujer de 45 años diagnosticada de esclerosis múltiple hace 11 años es ingresada para la administración de corticoides en dosis altas. Ha estado a tratamiento con tizanidina (3 mg / día). El día 2 se inicia ciprofloxacino (400 mg / día) para tratamiento de piuria. Inmediatamente se observa bradicardia (de 86 a 58 latidos/minutos) e hipotensión (de 124/88 a 102/74 mm Hg). El día 4 continúa la hipotensión (92/54 mm Hg) y los días 5 y 6 presenta hipotermia de 36.5°C a 35.4°C. Los síntomas cesan al discontinuar el tratamiento con ciprofloxacino. El resto del tratamiento continuó igual. No se midieron las concentraciones plasmáticas de la tizanidina.*

**Discusión**

- El ciprofloxacino es un potente inhibidor del isoenzima CYP1A2, responsable del metabolismo de la tizanidina, que puede aumentar en 10 veces el AUC de la tizanidina y la aparición de efectos adversos.
- Los síntomas se atribuyen a un aumento del efecto de la tizanidina y desaparecen al suspender el antibiótico.
- Los laboratorios fabricantes de ambos fármacos contraindica esta asociación.
- Levofloxacino y moxifloxacino no inhiben el CYP1A2, pero suelen considerarse antibióticos de reserva y además pueden prolongar el segmento QT.

**3.4. Aminoglicósidos**

Los efectos adversos asociados a los aminoglicósidos son nefrotoxicidad, ototoxicidad y bloqueo neuromuscular, y las interacciones de estos medicamentos se asocian al riesgo sinérgico o aditivo de estos efectos adversos.

El riesgo de **nefrotoxicidad** aumenta si se asocian a **anfotericina-B, cisplatino, ciclosporina, vancomicina o indometacina** (neonatos)<sup>28</sup>, por el daño adicional sobre el túbulo renal. La recomendación es monitorizar la función renal del paciente y los niveles plasmáticos de los aminoglicósidos. También se recomienda evitar la administración conjunta con otros nefrotóxicos como **foscarnet, pentamidina intravenosa, cidofovir, polimixina B y colistina**.

La ototoxicidad de los aminoglicósidos se ha visto aumentada con la administración conjunta con los **diuréticos de asa**, como el **ácido etacrínico**, que puede ocasionar pérdida auditiva.

La **furosemida** también se ha asociado con el aumento de nefro y ototoxicidad en pacientes que reciben aminoglicósidos.

Los aminoglicósidos pueden potenciar el efecto de los **bloqueantes neuromusculares**, y se puede prolongar la depresión respiratoria y debilidad musculo-esquelética. Son especialmente susceptibles los pacientes con miastenia, hipocalcemia o hipomagnesemia.

### 3.5. Vancomicina

Hay pocas interacciones descritas con vancomicina, la más importante hace referencia al aumento de la **nefrotoxicidad** con la administración con **aminoglicósidos**<sup>28</sup>. Se recomienda monitorizar la función renal y los niveles de vancomicina, y evitar factores desencadenantes o de riesgo (hipotensión, medios de contraste, otros nefrotóxicos).

Otras interacciones que se han descrito son la inactivación de vancomicina por la **heparina** si se administran en la misma vía intravenosa, la disminución del aclaramiento de dosis altas de **metotrexato**, la depresión de la función neuromuscular con la administración conjunta con **vecuronio**<sup>1</sup>, y disminución de la excreción de vancomicina en neonatos en tratamiento con **indometacina** para *ductus arteriosus*.

### 3.6. Daptomicina

La interacción que se ha descrito es con los inhibidores de la hidroximetilglutaril-coenzima A-reductasa (HMG-CoA), ya que estos fármacos aumentan las concentraciones de la creatininkinasa y pueden causar rabdomiolisis, y no se recomienda la asociación con medicamentos que puedan producir miopatía<sup>29</sup>, como son las **estatinas** y **fibratos**.

### 3.7. Linezolid

El perfil de interacciones de linezolid está relacionado con la inhibición de la monoaminoxidasa (**IMAO**), que ocasiona un aumento de la serotonina y riesgo de aparición de síndrome serotoninérgico. Se ha descrito interacción de linezolid y los **inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina** (sertralina, paroxetina, citalopram y fluoxetina, y también venlafaxina y mirtazapina<sup>1</sup>. Se recomienda evitar la asociación, y separar la administración al menos 2 semanas si es posible, y dejar pasar 5 si se ha administrado fluoxetina.

La actividad IMAO del linezolid también puede interactuar con algunos medicamentos de venta sin receta para el tratamiento de la tos o el resfriado que contienen agentes adrenérgicos como la **pseudoefedrina** y **fenilpropanolamina**, y se debe informar a los pacientes.

#### CASO CLÍNICO

##### Interacción entre linezolid y mirtazapina<sup>10</sup>

- *Un hombre de 72 años de edad desarrolló síndrome serotoninérgico (SSN) durante la administración concomitante de linezolid y mirtazapina.*
- *Tras una intervención quirúrgica de colectomía parcial por cáncer de colon, presentó complicaciones postoperatorias con fracaso de sutura y peritonitis posterior, con dolor abdominal y shock séptico, que precisó ingreso en la UCI.*
- *El día 35 del postoperatorio, presentó fiebre y se le administró linezolid, 600 mg cada 12 horas y se le añadió mirtazapina, 30 mg al día, por su estado de ánimo.*
- *Veinticuatro horas después de iniciar el tratamiento con el antidepresivo, presentó insomnio y confusión. Durante los días siguientes presentó mioclonio en lengua y labios y taquicardia, con 140 latidos por minuto, en ritmo sinusal. La hemodinámica y el estado respiratorio hizo sospechar un SSN.*
- *A los 7 días de tratamiento se suspendieron linezolid y mirtazapina. A las 72 horas los síntomas se habían resuelto, excepto la taquicardia sinusal (110 latidos por minuto) que se normalizó a los 7 días.*

#### Discusión

- Los autores atribuyeron el SSN a la asociación de mirtazapina y linezolid.
- La mirtazapina es un antidepresivo tetracíclico, que aumenta la neurotransmisión noradrenérgica y serotoninérgica a nivel central. La ficha técnica contraindica la administración concomitante de mirtazapina con IMAO ni en las dos semanas posteriores a la suspensión del tratamiento con el IMAO.
- El linezolid es un antibiótico que tiene un efecto IMAO reversible no selectivo. Dos de sus metabolitos se relacionan estructuralmente con la moclobemida, lo que hace que su asociación con fármacos serotoninérgicos pueda causar SSN, y que el riesgo se mantenga durante 2 semanas, cuando ya no hay linezolid en el organismo. El SSN se produce muy raramente en pacientes tratados sólo con mirtazapina.

Se ha descrito disminución de las concentraciones de linezolid cuando se administra con **rifampicina** en infecciones óseas<sup>30</sup>.

### 3.8. Tetraciclinas

La absorción de las tetraciclinas se ve disminuida de un 30% al 90% por quelación si se administran con los **cationes di o trivalentes** ( $Al^{3+}$ ,  $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Fe^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$ ) presentes en antiácidos, laxantes, antidiarreicos, multivitámicos, sucralfato, didanosina o quinapril; esta interacción también se ha descrito con la administración parenteral de doxiciclina<sup>1</sup>. También disminuyen la absorción de las tetraciclinas **colestipol, caolín-pectina, carbón activo y bicarbonato sódico**. La recomendación es separar la administración de tetraciclinas al menos 2 horas antes o 6 horas después.

Como ocurre con los  $\beta$ -lactámicos, se ha descrito interacción de tetraciclinas con **warfarina, acenocumarol, digoxina y anticonceptivos orales**, y también aumento en los niveles de **teofilina**, aunque no está claro, y tampoco ocurren en todos los pacientes.

La combinación con **retinoides** se ha asociado a un cuadro clínico de “pseudotumor cerebral” (hipertensión craneal benigna) por efecto aditivo sobre el aumento de la presión intracraneal. Las tetraciclinas pueden reducir el efecto terapéutico de las **penicilinas**, por lo que se recomienda evitar la asociación o separar la administración y dar dosis elevadas de penicilinas<sup>1</sup>.

### 3.9. Tigeciclina

Aunque no presenta interacciones importantes se recomienda monitorizar el INR si se administra conjuntamente con anticoagulantes. El uso concomitante de tigeciclina con anticonceptivos hormonales puede reducir la eficacia de estos.

### 3.10. Clindamicina

La clindamicina tiene ligero efecto bloqueante neuromuscular y puede aumentar el efecto de los **bloqueantes neuromusculares**, y los agentes usados para revertir el efecto no siempre son eficaces. Se considera que puede aumentar la nefrotoxicidad de los **aminoglicósidos**<sup>31,32</sup>.

### 3.11. Metronidazol

El metronidazol es estructuralmente similar a **disulfiram**, y si se administran juntos puede ocasionar estado psicótico agudo o confusión. Por otra parte, el metronidazol puede producir reacciones tipo disulfiram si se administra con **alcohol** (enrojecimiento, palpitaciones, taquicardia, náuseas, vómitos). Esta reacción se debe a una acumulación de acetaldehído, ya que el metronidazol inhibe la aldehído-deshidrogenasa y otros enzimas oxidativos del alcohol. Los pacientes deben ser informados de este efecto, y también se debe tener en cuenta que algunos medicamentos de venta sin receta y algunos intravenosos tienen alcohol o propilenglicol en su composición.

El metronidazol aumenta el efecto de la **warfarina** y del **acenocumarol**, y aumenta las concentraciones plasmáticas del **litio**, **busulfan**, **ciclosporina**, **tacrolimus**, **carbamazepina** y **fenitoína**. La toxicidad del **5-fluoruracilo** aumenta con la administración conjunta con metronidazol<sup>1</sup>.

### 3.12. Cloranfenicol

El cloranfenicol es un inhibidor del CYP2C19 y CYP3A4 y, en menor medida, del CYP2D6<sup>33</sup>, por lo que prolonga la vida media o aumenta los niveles de ciclosporina, fenobarbital, fenitoína, tacrolimus y anticoagulantes orales. Por otra parte, disminuye el paso de ciclofosfamida a su metabolito activo. Los inductores potentes de CYP como barbitúricos, fenitoína y rifampicina, disminuyen las concentraciones plasmáticas de cloranfenicol, ya que se metaboliza a nivel hepático.

### 3.13. Trimetoprim-sulfametoxazol

El trimetoprim y el sulfametoxazol son inhibidores selectivos de CYP2C8 y CYP2C9, respectivamente<sup>34</sup>, lo que explica interacciones con aumento de la actividad y toxicidad de **fenitoína**, **repaglinida** y **rosiglitazona**, por disminución de su metabolismo. Por otra parte, trimetoprim es un potente inhibidor de la secreción tubular renal y puede aumentar las concentraciones plasmáticas de **amantadita**, **dapsone**, **digoxina**, **lamivudina**, **metotrexato** y **zidovudina**. También inhibe los canales del sodio y puede producir hiperpotasemia si se administra **con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina**, **suplementos de potasio** o **diuréticos ahorradores de potasio**, e hiponatremia si se administra con **diuréticos tiazídicos**.

Las sulfamidas pueden desplazar a los hipoglucemiantes de tipo **sulfonilureas** y al **metotrexato** de sus lugares de unión a las proteínas plasmáticas, lo que puede producir hipoglucemia y depresión de la médula ósea.

Otra interacción importante es por efecto aditivo de la inhibición de la dihidrofolato reductasa junto a **azatioprina**, **metotrexato** o **pirimetamina**, lo que contribuye a aumentar el riesgo de mielosupresión, pancitopenia o anemia megaloblástica, si estos medicamentos se administran junto a trimetoprim-sulfametoxazol.

### 3.14. Fidaxomicina

La fidaxomicina es un sustrato de la Gp-P y puede ser un inhibidor leve-moderado de la Gp-P intestinal<sup>35</sup>. No se recomienda la administración de inhibidores potentes de la pg-P (como **ciclosporina A**, **ketoconazol**, **eritromicina**, **claritromicina**, **verapamilo**, **dronedarona** y **amiodarona**) junto con fidaxomicina, ya que se ha visto que dosis únicas de un inhibidor de la Gp-P como la ciclosporina A y conjuntamente con fidaxomicina aumenta la  $C_{max}$  y el AUC de fidaxomicina de 4 y 2 veces respectivamente, y de 9,5 y 4 veces la del principal metabolito activo OP-1118, en voluntarios sanos.

No se ha visto un efecto relevante de fidaxomicina cuando se administra con **digoxina**, pero no se puede descartar que se presente un efecto más importante en sustratos de la Gp-P con menor biodisponibilidad o más sensibles a la Gp-P intestinal, como **dabigatran**.

#### 4. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS DE LOS ANTIFÚNGICOS

El número de medicamentos utilizados en el tratamiento de las micosis profundas es bastante reducido, pero en los últimos años se han desarrollado nuevas familias de antifúngicos y nuevos fármacos de las existentes, con diferentes dianas y lugares de acción (tabla 1), algunos de ellos con riesgo de generar interacciones farmacológicas.

**Tabla 3.**  
Medicamentos antifúngicos sistémicos<sup>5</sup>

Azoles	Polienos	Equinocandinas	Otros antifúngicos
Fluconazol	Anfotericina B deoxicolato	Anidulafungina	Griseofulvina
Itraconazol	Anfotericina liposomal	Caspofungina	Terbinafina
Ketoconazol		Micafungina	
Miconazol *			
Posaconazol			
Voriconazol			

\* Miconazol se administra por vía tópica o local, pero puede presentar cierta absorción sistémica.

Las micosis profundas son infecciones difíciles de tratar, suelen darse en pacientes con estados de inmunidad deficitarios y son de gravedad, por lo que en ocasiones obligan a asociar antifúngicos con diferentes mecanismos de acción; sin embargo, determinadas combinaciones de antifúngicos están contraindicadas.

En el momento de instaurar un nuevo tratamiento antimicótico, además del espectro antifúngico, farmacocinética y toxicidad, debería evaluarse también las posibles interacciones farmacológicas. Los azoles son los que pueden dar lugar a mayor número de interacciones por inhibición del citocromo 3A4 y de la Gp-P, seguido de algunas equinocandinas, aunque con menor riesgo; el principal problema de la anfotericina B es que puede reducir la eliminación de otros fármacos y/o potenciar sus toxicidades.

##### 4.1. Azoles

Los antifúngicos de tipo azol comparten la estructura química; algunos se utilizan en tratamientos tópicos y locales (ketoconazol, miconazol) y otros están formulados para su administración sistémica, oral o intravenosa (fluconazol, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol).

Todos ellos actúan sobre la membrana celular del hongo, inhibiendo la síntesis de lípidos de la membrana celular, especialmente del ergosterol, y evitando el crecimiento del hongo.

##### 4.1.1. Interacciones farmacocinéticas

La absorción oral de los azoles difiere entre ellos, pudiendo verse afectados los niveles plasmáticos de:

- **Itraconazol:** la absorción de las cápsulas se ve favorecida con alimentos y disminuida en situaciones de pH gástrico elevado (hipoclorhidria, antiácidos, inhibidores de la bomba de protones); aunque es mejor evitar la asociación, podría administrarse con bebidas ácidas (limonada, cola) y espaciar la toma del antiácido. En cambio, la solución oral formulada con ciclodextrina permite mejorar la biodisponibilidad en ayunas<sup>36</sup>.
- **Posaconazol:** la ingesta con comida (preferentemente grasa) incrementa su biodisponibilidad, el pH gástrico elevado (hipoclorhidria, antiácidos, inhibidores de la bomba de protones) y la metoclopramida pueden disminuir su absorción. También se ha descrito saturación de su absorción con dosis repetidas<sup>37</sup>.
- **Voriconazol:** los alimentos interfieren con su absorción, separar de las comidas al menos 1 hora antes y después<sup>38</sup>.

Los azoles también pueden modificar el metabolismo de un amplio número de fármacos, por inhibición de su transformación o alterando su distribución y eliminación. En la tabla 4 se resumen las características de los diferentes azoles comercializados en España.

**Tabla 4.**  
Características y vías metabólicas de los azoles<sup>37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47</sup>

Fármaco	Observaciones	Sustrato	Inhibidor
Fluconazol	Variabilidad eliminación renal	-	1A2, <b>2C8/9</b> , <b>2C19</b> 3A4, Gp-P
Itraconazol	Variabilidad absorción oral	<b>3A4</b>	<b>3A4</b> Gp-P
Ketoconazol		<b>3A4</b>	<b>1A2</b> , 2A6, <b>2C8/9</b> , 2C19, 2D6, <b>3A4</b> , Gp-P
Posaconazol	Variabilidad absorción oral	UDP (glucuronidación) Gp-P	3A4, Gp-P
Voriconazol	Variabilidad absorción oral Metabolismo saturable	2C8/9, 2C19 (polimorfismo), 3A4	2C8/9, 3A4, 2C19

En negrita sustratos, inhibidores e inductores potentes.

Los sustratos, inhibidores e inductores de la Gp-P y de las diferentes insoenzimas del citocromo P450 pueden interactuar con todos los azoles, especialmente con itraconazol, ketoconazol, posaconazol y voriconazol (en el capítulo 1 de generalidades pueden consultarse las tablas que recogen ejemplos de fármacos relacionados con las diferentes isoenzimas y la Gp-P).

Entre las interacciones más significativas de los azoles se encuentran:

- **Inductores potentes del CYP3A4 (carbamazepina, fenitoína, nevirapina, hipérico...):** pueden provocar el fracaso terapéutico del tratamiento antifúngico, evitar en la medida de lo posible<sup>40,41,42</sup>.
- **Inhibidores potentes del CYP3A4 (inhibidores de la proteasa, zumo de pomelo...):** aumentan las concentraciones y la toxicidad de los antifúngicos, evitar en la medida de lo posible o monitorizar la aparición de efectos adversos<sup>43,44</sup>.
- **Estatinas:** todos los azoles inhiben el metabolismo y aumentan las concentraciones de **lovastatina** y **simvastatina**, y en menor medida de **atorvastatina** y **fluvastatina**, con riesgo de miopatía y rhabdomiólisis; evitar la asociación en la medida de lo posible<sup>45,46,47</sup>.
- **Anticoagulantes orales, glimepirida:** fluconazol y voriconazol aumentan su biodisponibilidad y efecto por inhibición del CYP2C9, por lo que se requiere monitorizar el INR y la glucemia, y ajustar dosis si es necesario<sup>48,49</sup>.
- **Antiretrovirales:** la dirección de las interacciones puede ser doble y por varias vías enzimáticas, por lo que debe evaluarse cada combinación. Los **inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINN)** son inductores enzimáticos del CYP3A4 y los azoles (**itraconazol, posaconazol y voriconazol**) son sustratos/inhibidores del CYP3A4; el **fluconazol** es inhibidor del CYP2C8/9 y 2C19, uno de los enzimas que metaboliza la **etravirina**; el efavirenz es inductor del CYP2C8/9 una de las enzimas que metaboliza a **voriconazol**<sup>37,50,51</sup>. En pacientes tratados con ITINN que necesiten tratamiento antifúngico, sería mejor optar por anfotericina B o equinocandinas, o sino monitorizar la eficacia y los efectos adversos y ajustar dosis de ambos fármacos. Los azoles también pueden afectar las concentraciones plasmáticas de los **inhibidores de la proteasa** por inhibición enzimática del CYP3A4, por lo que también pueden ser necesario ajustes de dosis. Para más información, consultar el capítulo de los antiretrovirales.
- **Vincristina:** la inhibición del CYP3A4 por los azoles provoca el aumento de las concentraciones y la toxicidad de vincristina, que puede manifestarse como neurotoxicidad (neuropatía periférica, convulsiones, alteraciones de la consciencia) y gastrointestinal (disminución del peristaltismo, estreñimiento).

### CASO CLÍNICO

#### Interacción entre vincristina y posaconazol<sup>52</sup>

- *Una niña de 9 años con leucemia linfoblástica aguda en recaída inició tratamiento quimioterápico; 5 días antes de la quimioterapia se inició profilaxis con posaconazol, debido a un episodio previo de fusariosis.*
- *Seis días después de la última dosis de vincristina, se detectaron signos de neuropatía periférica, calambres y estreñimiento, y posteriormente alteraciones del nivel de consciencia y convulsiones.*
- *Se retiró el tratamiento con posaconazol y 7 días después, el cuadro de toxicidad desapareció completamente.*

### Discusión

- El posaconazol es un inhibidor del CYP3A4 y de la Gp-P, ambas vías involucradas en el metabolismo de la vincristina; la interacción provocó la toxicidad neurológica y gastrointestinal.
- La vincristina es uno de los citostáticos incluidos en los regímenes de inducción y consolidación del tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA). Puesto que los azoles se utilizan como profilaxis y tratamiento de infección fúngica en este tipo de pacientes, es necesario ajustar las dosis para anticiparse a la aparición de toxicidad y monitorizar la aparición de la misma.
- Otros estudios han mostrado que fluconazol y voriconazol también interactúan con vincristina, por lo que debe extremarse las precauciones también<sup>53</sup>.
- **Inmunosupresores:** con **ciclosporina, sirolimus y tacrolimus** se ha dado aumento de las concentraciones plasmáticas por inhibición metabólica, por lo que se requiere monitorización y ajustes de dosis si es necesario.

**CASO CLÍNICO****Interacción entre Itraconazol (o voriconazol) y ciclosporina<sup>54</sup>**

- Un estudio retrospectivo en pacientes chinos con alotrasplante hematopoyético identificó 10 pacientes con complicaciones graves que amenazaban la vida, cuando itraconazol o voriconazol fue asociado a un régimen basado en ciclosporina.
- En los 10 casos las concentraciones de ciclosporina aumentaron por encima de los límites terapéuticos, a pesar de reducir la dosis de ciclosporina de forma preventiva antes de iniciar el azol o ajustar las dosis durante el tratamiento.
- Seis pacientes murieron por síndrome de neumonía idiopático o hemorragia alveolar difusa después de experimentar grado I a III de enfermedad del injerto contra el huésped.
- Cuatro pacientes murieron por complicaciones neurológicas asociada a la intoxicación por ciclosporina.

**Discusión**

- El itraconazol especialmente, pero también el voriconazol, son inhibidores del CYP3A4, isoenzima que media el metabolismo de la ciclosporina.
- Los autores sugieren utilizar anfotericina B o equinocandinas, y evitar los triazoles, en pacientes con alotrasplante y tratamiento con ciclosporina.
- La gravedad de esta interacción podría explicarse también por la presencia de polimorfismos en la población china.
- **Digitálicos:** aumento de la concentración plasmática por inhibición de la Gp-P<sup>55</sup>; **voriconazol** podría ser una alternativa válida.
- **Sustratos del CYP3A4 relacionados con prolongación del segmento QT** y “torsade de pointes” (terfenadina, astemizol, pimezida, halofantrina, quinidina...): los azoles pueden inhibir el metabolismo de estos fármacos, aumentar sus concentraciones plasmáticas y su toxicidad cardíaca, que puede ser mortal. Además, **voriconazol y posaconazol** se han relacionado también con este tipo de toxicidad, por lo que se produciría un efecto aditivo<sup>37,38,45,56</sup>

**Idea clave**

- Los antifúngicos azoles pueden dar lugar a gran número de interacciones significativas con alimentos y con otros fármacos. El riesgo puede minimizarse modificando la ingesta en relación a las comidas, con monitorización clínica del paciente, monitorización de niveles plasmáticos del antifúngico en determinadas situaciones o evitando combinaciones concretas.

Otra interacción importante, es la que puede darse por absorción sistémica de **miconazol** administrado de forma local. La gran capacidad inhibitoria de este antifúngico sobre los citocromos 2C9 y 3A4 hace que, aunque la absorción sea mínima, puedan darse interacciones con medicamentos de estrecho margen terapéutico, como **acenocumarol** o **warfarina**.

**CASO CLÍNICO****Interacción entre warfarina y miconazol gel oral<sup>57</sup>**

- Una mujer de 75 años de edad que en tratamiento con warfarina para la fibrilación auricular presentó una marcada elevación del INR y hematomas tras iniciar tratamiento concomitante con gel oral de miconazol.
- Durante los últimos 3,5 años de tratamiento con warfarina, el INR osciló de 2,3 a 2,5. Su dentista le prescribió miconazol gel oral y, 18 días después, su INR había aumentado a 14,1, por lo que la warfarina fue suspendida. Tres días después, el INR se había reducido a 12, pero tenía hematomas en los brazos y en las piernas, y también dolor del túnel carpiano. Cuatro días después, su INR se había reducido a 6,2, pero se tenía grandes hematomas en el muslo y en la mejilla. Después de otros cuatro días, los hematomas se resolvieron. La warfarina se reinició posteriormente cuando el INR disminuyó a 1,7.

**Discusión**

- Los medicamentos de acción local como el miconazol gel oral pueden tener efectos sistémicos cuando se absorben en la mucosa oral. A pesar de que la absorción sea mínima, su potente capacidad para inhibir los CYP3A4 y CYP2C9 hace que pueda aumentarse la exposición de los sustratos de estas isoenzimas.
- Los fármacos con un intervalo terapéutico estrecho son los más susceptibles de presentar interacciones con significación clínica.

- Los pacientes y los profesionales sanitarios deben estar advertidos sobre el riesgo de la posible interacción con la warfarina, ya que la especialidad farmacéutica de miconazol no precisa receta médica.

Los polimorfismos a nivel del CYP2C9 y 2C19 pueden jugar un papel clínicamente relevante en las interacciones de **voriconazol**, ya que las concentraciones plasmáticas son 2-5 veces superiores en los metabolizadores lentos homocigotos; la determinación del genotipo antes de iniciar el tratamiento podría predecir la toxicidad por voriconazol, especialmente en la población asiática que es donde mayor prevalencia de este polimorfismo existe<sup>58</sup>.

La monitorización de niveles plasmáticos de antifúngicos puede ser necesaria en determinadas circunstancias para asegurar concentraciones adecuadas en el lugar de la infección y para evitar la variabilidad farmacocinética, incluidas las interacciones farmacológicas. En general son técnicas costosas, pero se han puesto a punto para algunos fármacos como itraconazol, voriconazol y posaconazol<sup>59,60,61</sup>.

#### 4.1.2. Interacciones farmacodinámicas

Como se ha comentado anteriormente, voriconazol y posaconazol se han relacionado con toxicidad cardíaca, prolongación del segmento QT y posible "torsade de pointes", que puede ser mortal<sup>37,38,56</sup>. La asociación con otros fármacos que presenten este efecto adverso tendrá un efecto aditivo, y también deberán considerarse las posibles interacciones farmacocinéticas entre fármacos con potencial prolongación del QT, monitorizando estrechamente la función cardíaca o evitando alguna de las posibles asociaciones.

También debe considerarse los factores de riesgo previos que pueden potenciar la toxicidad cardíaca, ya comentados en el capítulo 1 género femenino, enfermedad cardíaca previa, dosis altas de fármacos causantes, antecedentes familiares de riesgo de prolongación del segmento QT, hipopotasemia e hipomagnesemia causada por diarrea o fármacos. En la tabla 3 del capítulo 1 se indican algunos de los fármacos que pueden provocar prolongación del intervalo QT, pero se recomienda consultar fuentes especializadas en el tema que mantengan actualizada la información disponible ([www.azcert.org](http://www.azcert.org))<sup>56</sup>.

#### 4.2. Polienos

En este grupo se incluye la anfotericina deoxicolato y las formulaciones lipídicas de ésta. Actúan sobre la membrana celular del hongo, uniéndose al ergosterol y formando poros que alteran la viabilidad de la célula (pérdida de proteína, glúcidos, cationes) y provocan su muerte. Puesto que no se absorben por vía oral, únicamente se administran vía intravenosa.

La **anfotericina B** no presenta interacciones farmacocinéticas destacadas, pero sí puede causar **nefrotoxicidad e hipopotasemia** dosis dependiente, que pueden dar lugar a acumulación de fármacos de eliminación renal y potenciación de la toxicidad de otros fármacos. En la tabla 5 se resumen las interacciones farmacodinámicas más habituales, relacionadas con la potenciación de la toxicidad provocada por la anfotericina B; en general, las formulaciones lipídicas son menos tóxicas que la anfotericina B deoxicolato, pero se recomienda precaución y la monitorización de la posible toxicidad.

**Tabla 5.**  
Interacciones polienos

Efecto AnfoB	Fármaco asociado	Efecto resultante	Recomendación
Nefrotoxicidad	Nefrotóxicos <sup>62, 63</sup> (Vancomicina, ciclosporina, aminoglicósidos, pentamida, cidofovir, antineoplásicos)	Aumento del potencial de toxicidad renal inducida por medicamentos	Monitorizar regularmente la función renal
Nefrotoxicidad	Mielotóxicos (Zidovudina)	Se ha observado potenciación de las dos toxicidades	Si es necesario el tratamiento concomitante monitorizar estrechamente la función renal y la hematopoyética
Hipopotasemia	Fármacos que prolongan el segmento QT <sup>56</sup>	La hipopotasemia inducida por anfotericina puede potenciar la toxicidad cardíaca (prolongación segmento QT, torsade de pointes)	Monitorizar los niveles de potasio y los efectos en el ECG
Hipopotasemia	Digitálicos	La hipopotasemia inducida por anfotericina puede potenciar la toxicidad de digoxina	Monitorizar los niveles de potasio y los efectos en el ECG
Hipopotasemia	Fármacos que también pueden causar hipopotasemia (corti-coides, corticotropina, diuréticos, laxantes estimulantes, insulina, relajantes musculares) <sup>64, 65</sup>	Aumento de la hipopotasemia	Monitorizar los niveles de potasio

La asociación de anfotericina B con otros antifúngicos se ha demostrado eficaz en algunos casos y con riesgos en otros casos:

- **Micafungina:** en un estudio se detectó un aumento de la exposición de anfotericina B en un 30%, ya que micafungina puede causar alteraciones y fracaso renal; sólo se recomienda esta asociación si los beneficios superan claramente a los riesgos, monitorizando cuidadosamente la función renal<sup>66</sup>.

#### 4.3. Equinocandinas

Esta familia de antifúngicos es la más reciente, apareciendo la caspofungina en el año 2001 y posteriormente la **micafungina** y **anidulafungina**. Actúan específicamente sobre la pared celular del hongo inhibiendo la síntesis de  $\beta$ -glucano, por lo que la toxicidad sobre las células de mamíferos es baja. Las equinocandinas han incrementado el arsenal terapéutico antifúngico, con un perfil de seguridad bueno y un número muy limitado de interacciones. Se administran vía intravenosa, puesto que su biodisponibilidad oral es muy baja.

Las equinocandinas tienen poco o nulo efecto en el sistema del citocromo P450, aunque se han descrito algunas interacciones con otros fármacos en los que podría estar involucrado el CYP450 y otros mecanismos desconocidos. En la tabla 6 se resumen las interacciones más frecuentes descritas con las equinocandinas.

La **caspofungina** se elimina lentamente del organismo, en parte por apertura del anillo y producción de derivados inactivos, y también por un proceso de captación por el hepatocito mediante el transportador OATP1B1, con posterior metabolismo a través de N-acetilación y aparición de dos metabolitos inactivos; ni el CYP450 ni la Gp-P participan en el metabolismo de caspofungina<sup>67,68,69</sup>. No obstante, estudios clínicos han identificado ciertas interacciones con fármacos inductores de algunas de estas isoenzimas (**rifampicina**, **dexametasona**, **carbamazepina**)<sup>70,71,72</sup>.

La **micafungina** tiene un escaso potencial de interacción con los medicamentos metabolizados a través del CYP3A, pero la ficha técnica del producto advierte de algunas interacciones descritas con **itraconazol**, **nifedipino** y **sirolimus**, y aumento de las concentraciones de éstos<sup>66</sup>.

La **anidulafungina** sufre un proceso de apertura espontánea del anillo y no participa el CYP450 ni ningún otro tipo de enzimas. El contenido en **alcohol** del producto es elevado (12g en la dosis de carga y 6g en la de mantenimiento), y tal y como advierte el laboratorio fabricante puede interferir con otros medicamentos, y otras situaciones clínicas (alcoholismo, embarazo, niños, enfermedad hepática, epilepsia)<sup>73</sup>; la información existente es limitada, pero parece ser que la administración de anidulafungina y metronidazol no se asociaría a efecto tipo disulfiram<sup>74</sup>.

**Tabla 6.**  
Interacciones de las equinocandinas<sup>66,69,70,73,74</sup>

Antifúngico	Fármaco Asociado	Mecanismo	Efecto	Actuación
Caspofungina	Ciclosporina	↓ captación hepática de caspofungina	↑ AUC de caspofungina (35%) ↑ transaminasas (≤3 veces normal)	Monitorizar enzimas hepáticas
	Tacrolimus	-	↓ AUC de tacrolimus (25%)	Monitorizar concentraciones de tacrolimus y ajustar dosis
	Carbamazepina Dexametasona Efavirenz Fenitoína Nevirapina Rifampicina	Inhibición inicial y posterior inducción de las proteínas de transporte hepático	↓ concentración valle de caspofungina (30%), tras un aumento inicial transitorio	Tras la dosis de carga de 70 mg de caspofungina, considerar un aumento en la dosis diaria a 70 mg (en adultos) y 70 mg / m <sup>2</sup> (pediatría, máximo 70 mg)  Precaución con otros inductores enzimáticos potentes
Micafungina	Itraconazol Nifedipino Sirolimus	-	↑ AUC (22%, 21% y 18%, respectivamente)	Monitorizar toxicidad de estos medicamentos y ajustar dosis si es necesario
	Anfotericina B deoxicolato	-	↑ AUC de anfotericina B (30%)	Administrar en asociación sólo si los beneficios superan claramente a los riesgos y monitorizar la toxicidad de anfotericina B
Anidulafungina	Ciclosporina	-	↑ AUC de anidulafungina (22%) ↑ transaminasas	No parece tener significación clínica

## 5. BIBLIOGRAFÍA

1. Pai M. Antibiotic Drug Interactions. *Medical Clinics of North America*. 2006; 90(6): 1223-1255.
2. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG Jr, Bolger AF, Levison ME, *et al*. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: endorsed by the Infectious Diseases Society of America. *Circulation*. 2005 Jun 14; 111(23): e394-434.
3. Le T, Bayer AS. Combination antibiotic therapy for infective endocarditis. *Clin. Infect. Dis*. 2003 Mar 1; 36 (5): 615-621.
4. Safdar N, Handelsman J, Maki DG. Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in Gram-negative bacteraemia? A meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2004 Ago; 4 (8): 519-527.
5. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. BOT Plus. [Internet]. 2011. Disponible en <https://botplusweb.portalfarma.com>.
6. Baciewicz AM, Chrisman CR, Finch CK, Self TH. Update on rifampin, rifabutin, and rifapentine drug interactions. *Curr Med Res Opin*. 2013 Jan; 29 (1): 1-12. doi: 10.1185/03007995.2012.747952. Epub 2012 Nov 30.
7. Philip D, Hasnten JRH. The Top 100 Drug Interactions. A Guide to Patient Management. 2011.
8. Kacew S, Bergeron MG. Pathogenic factors in aminoglycoside-induced nephrotoxicity. *Toxicol. Lett*. 1990 May; 51 (3): 241-259; discussion 237-239.
9. Kao LW, Furbee RB. Drug-induced q-T prolongation. *Med. Clin. North Am*. 2005 Nov; 89 (6): 1125-1144, x.
10. Medinteract. Disponible en <http://www.medinteract.net> [Consultado el 7 de mayo de 2011].
11. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. BOT Plus. [Internet]. 2011. Disponible en <https://botplusweb.portalfarma.com>.
12. Cammu G. Interactions of neuromuscular blocking drugs. *Acta Anaesthesiol Belg*. 2001; 52 (4): 357-363.
13. Archer JSM, Archer DF. Oral contraceptive efficacy and antibiotic interaction: a myth debunked. *J. Am. Acad. Dermatol*. 2002 Jun; 46 (6): 917-923.
14. Park MK, Lim KS, Kim TE, Han HK, Yi SJ, Shin KH, Cho JY, Shin SG, Jang IJ, Yu KS. Reduced valproic acid serum concentrations due to drug interactions with carbapenem antibiotics: overview of 6 cases. *Ther Drug Monit*. 2012 Oct; 34 (5): 599-603.
15. Bora F, Aliosmanoglu I, Kocak H, Dinckan A, Uslu HB, Gunseren F, Suleymanlar G. Drug interaction between tacrolimus and ertapenem in renal transplantation recipients. *Transplant Proc*. 2012 Dec; 44 (10): 3029-32. doi: 10.1016/j.transproceed.2012.08.003.
16. Intravenous ceftriaxone (marketed as Rocephin and generics) and calcium drug-drug interaction: potential risk for cardiopulmonary adverse events in neonates. *FDA Drug Safety Newsletter* 2009; 2: 24-25.
17. Petitjean O, Nicolas P, Tod M. Drug interaction and pharmacological considerations during anti-infective therapy in cancer patients. *Cancer Treat. Res*. 1995; 79: 255-280.
18. Shi J, Montay G, Bhargava VO. Clinical pharmacokinetics of telithromycin, the first ketolide antibacterial. *Clin Pharmacokinet*. 2005; 44 (9): 915-934.
19. Ray WA, Murray KT, Meredith S, Narasimhulu SS, Hall K, Stein CM. Oral erythromycin and the risk of sudden death from cardiac causes. *N. Engl. J. Med*. 2004 Sep 9; 351 (11): 1089-1096.
20. Rashid A. The efficacy and safety of PDE5 inhibitors. *Clin Cornerstone*. 2005; 7(1): 47-56.
21. Hung IFN, Wu AKL, Cheng VCC, Tang BSF, To KW, Yeung CK, *et al*. Fatal interaction between clarithromycin and colchicine in patients with renal insufficiency: a retrospective study. *Clin. Infect. Dis*. 2005 Ago 1; 41 (3): 291-300.
22. Pai MP, Graci DM, Amsden GW. Macrolide drug interactions: an update. *Ann Pharmacother*. 2000 Abr; 34 (4): 495-513.
23. Rengelshausen J, Göggelmann C, Burhenne J, Riedel K-D, Ludwig J, Weiss J, *et al*. Contribution of increased oral bioavailability and reduced nonglomerular renal clearance of digoxin to the digoxin-clarithromycin interaction. *Br J Clin Pharmacol*. 2003 Jul; 56(1): 32-38.

24. Juurlink DN, Mamdani M, Kopp A, Laupacis A, Redelmeier DA. Drug-drug interactions among elderly patients hospitalized for drug toxicity. *JAMA*. 2003 Abr 2;289 (13): 1652-1658.
25. Saha JR, Butler VP Jr, Neu HC, Lindenbaum J. Digoxin-inactivating bacteria: identification in human gut flora. *Science*. 1983 Abr 15; 220 (4594): 325-327.
26. Suda KJ, Garey KW, Danziger LH. Treatment failures secondary to drug interactions with divalent cations and fluoroquinolone. *Pharm World Sci*. 2005 Abr; 27 (2): 81-82.
27. Momo K, Homma M, Kohda Y, Ohkoshi N, Yoshizawa T, Tamaoka A. Drug interaction of tizanidine and ciprofloxacin: case report. *Clin. Pharmacol. Ther*. 2006 Dic; 80 (6): 717-719.
28. Rybak MJ, Abate BJ, Kang SL, Ruffing MJ, Lerner SA, Drusano GL. Prospective evaluation of the effect of an aminoglycoside dosing regimen on rates of observed nephrotoxicity and ototoxicity. *Antimicrob. Agents Chemother*. 1999 Jul; 43 (7): 1549-1555.
29. Schriever CA, Fernández C, Rodvold KA, Danziger LH. Daptomycin: a novel cyclic lipopeptide antimicrobial. *Am J Health Syst Pharm*. 2005 Jun 1; 62 (11): 1145-1158.
30. Hoyo I, Martínez-Pastor J, García-Ramiro S, Climent C, Brunet M, Cuesta M, Mensa J, Soriano A. Decreased serum linezolid concentrations in two patients receiving linezolid and rifampicin due to bone infections. *Scand J Infect Dis*, 2012 Jul; 44 (7): 548-50.
31. Bertino JS Jr, Booker LA, Franck PA, Jenkins PL, Franck KR, Nafziger AN. Incidence of and significant risk factors for aminoglycoside-associated nephrotoxicity in patients dosed by using individualized pharmacokinetic monitoring. *J. Infect. Dis*. 1993 Ene; 167 (1): 173-179.
32. Butkus DE, de Torrente A, Terman DS. Renal failure following gentamicin in combination with clindamycin. *Nephron*. 1976; 17 (4): 307-313.
33. Park J-Y, Kim K-A, Kim S-L. Chloramphenicol is a potent inhibitor of cytochrome P450 isoforms CYP2C19 and CYP3A4 in human liver microsomes. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2003 Nov; 47 (11): 3464-3469.
34. Wen X, Wang J-S, Backman JT, Laitila J, Neuvonen PJ. Trimethoprim and sulfamethoxazole are selective inhibitors of CYP2C8 and CYP2C9, respectively. *Drug Metab. Dispos*. 2002 Jun; 30 (6): 631-635.
35. Ficha técnica de Dificlir. [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002087/WC500119705.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002087/WC500119705.pdf) [Consultado el 30 julio de 2013].
36. Lohitnavy M, Lohitnavy O, Thangkeattayanon O, Srichai W. Reduced oral itraconazole bioavailability by antacid suspension. *J Clin Pharm Ther*. 2005; 30: 201-6.
37. Ficha técnica de Noxafil. [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000610/WC500037784.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000610/WC500037784.pdf) [Consultado el 30 abril de 2011].
38. Ficha técnica de Vfend. [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000387/WC500049756.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000387/WC500049756.pdf) [Consultado el 30 abril de 2011].
39. Brüggemann R, Alffenaar J, Blijlevens N, Billaud E, Kosterink J. Clinical Relevance of the Pharmacokinetic Interactions of Azole Antifungal Drugs with Other Coadministered Agents. *Clin Infect Dis*. 2009; 48: 1441-58.
40. Tucker RM, Denning DW, Hanson LH, *et al*. Interaction of azoles with rifampin, phenytoin, and carbamazepine: *in vitro* and clinical observations. *Clin Infect Dis*. 1992; 14: 165-74.
41. Jaruratanasirikul S, Sriwiriyan S. Pharmacokinetic study of the interaction between itraconazole and nevirapine. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007; 63: 451-6.
42. Rengelshausen J, Banfield M, Riedel KD, *et al*. Opposite effects of short-term and long-term St John's wort intake on voriconazole pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 78: 25-33.
43. Liu P, Foster G, Gandelman K, *et al*. Steady-state pharmacokinetic and safety profiles of voriconazole and ritonavir in healthy male subjects. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51:3617-26.
44. Penzak SR, Gubbins PO, Gurley BJ, Wang PL, Saccante M. Grapefruit juice decreases the systemic availability of itraconazole capsules in healthy volunteers. *Ther Drug Monit*. 1999; 21: 304-9.
45. Neuvonen PJ, Jalava KM. Itraconazole drastically increases plasma concentrations of lovastatin and lovastatin acid. *Clin Pharmacol Ther*. 1996; 60: 54-61.

46. Kivisto KT, Kantola T, Neuvonen PJ. Different effects of itraconazole on the pharmacokinetics of fluvastatin and lovastatin. *Br J Clin Pharmacol*. 1998; 46: 49–53.
47. Kantola T, Kivisto KT, Neuvonen PJ. Effect of itraconazole on the pharmacokinetics of atorvastatin. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 64: 58–65.
48. Niemi M, Backman JT, Neuvonen M, Laitila J, Neuvonen PJ, Kivisto KT. Effects of fluconazole and fluvoxamine on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of glimepiride. *Clin Pharmacol Ther*. 2001; 69: 194–200.
49. Black DJ, Kunze KL, Wienkers LC, *et al*. Warfarin-fluconazole. II. A metabolically based drug interaction: in vivo studies. *Drug Metab Dispos*. 1996; 24: 422–8.
50. Liu P, Foster G, Labadie RR, Gutierrez MJ, Sharma A. Pharmacokinetic interaction between voriconazole and efavirenz at steady state in healthy male subjects. *J Clin Pharmacol*. 2008; 48: 73–84.
51. Damle B, Labadie R, Crownover P, Glue P. Pharmacokinetic interactions of efavirenz and voriconazole in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 2008; 65: 523–30.
52. Eiden C, Palenzuela G, Hillaire-Buys D, Margueritte G, Cociglio M, Hansel-Esteller S, Peyriere H. posaconazole-increased vincristine neurotoxicity in a child: a case report. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2009; 31 (4): 292-5.
53. Harnicar S, Adel N, Jurcic J. Modification of vincristine dosing during concomitant azole therapy in adult acute lymphoblastic leukemia patients. *J Oncol Pharm Pract*. 2009; 15 (3): 175-82.
54. Yang T, Wu XM, Qiu HQ, Fu DH, Hu JD, *et al*. adverse drug interactions as a high-risk factor for lethal post-transplant complications in Chinese population. *Clin Transplant*. 2013; 27 (2): 255-60.
55. Jalava KM, Partanen J, Neuvonen PJ. Itraconazole decreases renal clearance of digoxin. *Ther Drug Monit*. 1997; 19: 609–13.
56. Arizona Cert. Center for education and research on therapeutics. Disponible en: [www.azcert.org](http://www.azcert.org) [Consultado el 10 de abril de 2011].
57. Morgan L. Topical drug with systemic risk. *Australian Prescriber* 2003 (No.2); 26: 35.
58. Ikeda Y, Umemura K, Kondo K, Sekiguchi K, Miyoshi S, Nakashima M. Pharmacokinetics of voriconazole and cytochrome P450 2C19 genetic status. *Clin Pharmacol Ther*. 2004; 75: 587–8.
59. Worth LJ, Blyth CC, Booth DL, Kong DC, Marriott D, *et al*. Optimizing antifungal drug dosing and monitoring to avoid toxicity and improve outcomes in patients with haematological disorders. *Intern Med J*. 20008; 38 (6b): 521-37.
60. Pascual A, Calandra T, Bolay S, Budin T, Bille J, Marchetti O. Voriconazole therapeutic drug monitoring in patients with invasive mycoses improves efficacy and safety outcomes. *Clin Infect Dis*. 2008 Jan 15; 46 (2): 201-11.
61. Thompson GR, Rinaldi MG, Pennick G, Dorsey SA, Patterson TF, Lewis JS. Posaconazole therapeutic drug monitoring: a reference laboratory experience. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009 May; 53 (5): 2223-4.
62. Plaza J, Alamo M, Torres P, Fuentes A, López F. Interacciones de medicamentos y eventos adversos en fármacos utilizados en una unidad de cuidados intensivos. *Rev Med Chile* 2010; 138: 452-460.
63. Depont F, Vargas F, Dutronc H, Giauque E, Ragnaud JM. Drug-drug interactions with systemic antifungals in clinical practice. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007; 16 (11): 1227-33.
64. Tejada Cifuentes, F. Alteraciones del equilibrio del potasio: hipopotasemia. *Rev Clin Med Fam*. 2008; 2 (3): 129-33.
65. Cinza Sanjurjo S, Nieto Pol E. Hipopotasemia. *Fisterra Guías Clínica* 2006; 6 (8). Disponible en <http://www.fisterra.com> [Consultado el 15 abril de 2011].
66. Ficha técnica de Mycamine. [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000734/WC500031075.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000734/WC500031075.pdf) [Consultado el 30 abril de 2011].
67. Balani SK, Xu X, Arison BH, Silva MV, Gries A, *et al*. Metabolites of caspofungin acetate, a potent antifungal agent, in human plasma and urine. *Drug Metab Dispos*. 2000; 28: 1274.
68. Sandhu P, Lee W, Xu X, Leake BF, Yamazaki M, *et al*. Hepatic uptake of the novel antifungal agent caspofungin. *Drug Metab Dispos*. 2005; 33: 676-82.

69. Kofla G, Ruhnke M. Pharmacology and metabolism of anidulafungin, caspofungin and micafungin in the treatment of invasive candidosis: review of the literature. *Eur J Med Res.* 2011; 16 (4): 159-66.
70. Ficha técnica de Cancidas. [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000379/WC500021033.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000379/WC500021033.pdf) [Consultado el 30 de abril de 2011].
71. Stone JA, Migoya EM, Hickey L, Winchell GA, Deutsch P, *et al.* Potential for interactions between caspofungin and nelfinavir or rifampin. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 4306-14.
72. Cheung C, Guo Y, Gialanella P, Feldmesser M. Development of candidemia on caspofungin therapy: a case report. *Infection* 2006; 34 (6): 345-8.
73. Ficha técnica de Ecalta. [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000788/WC500020673.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000788/WC500020673.pdf) [Consultado el 30 abril de 2011].
74. Brielmaier BD, Casabar E, Kurtzeborn CM, McKinnon PS, Ritchie DJ. Early clinical experience with anidulafungin at a large tertiary care medical center. *Pharmacotherapy.* 2008; 28 (1): 64-73.

---

**CAPÍTULO 7**  
**INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS DE LOS ANTIVÍRICOS**  
**Juan Carlos Juárez Giménez, Rosa Maria López Galera**  
**y Esteban Ribera Pascuet**

---

## 1. INTRODUCCIÓN

En este capítulo se tratarán las interacciones farmacológicas (IF) asociadas a la terapia antivírica, destacando principalmente las asociadas al tratamiento antirretroviral para el tratamiento del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Ante todo, debe considerarse que en el tratamiento de la infección por el VIH, surgen continuamente novedades en la bibliografía, sobre todo en lo que hace referencia a las pautas de tratamiento antirretroviral, las cuales se renuevan periódicamente. En cuanto al resto de fármacos antiviricos, se han clasificado según su espectro, incluyéndose principalmente sus IF más destacables, haciendo especial referencia a las que contraindican su asociación. En este apartado destacan los dos inhibidores de la proteasa (IP) actualmente comercializados, boceprevir y telaprevir, activos frente al virus de la hepatitis C (VHC), los cuales presentan un perfil de interacción comparable a los IP utilizados en el tratamiento de la infección por el VIH.

## 2. PRINCIPIOS BÁSICOS DE LA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL

Desde la utilización en la práctica clínica en la década de los años 90 de los primeros fármacos antirretrovirales (FAR) se han producido avances importantes en el conocimiento de los diferentes aspectos relacionados con la infección por el VIH-1 y con su tratamiento. Destaca la introducción a partir de 1996 de la nueva familia de FAR, los IP, que administrados en combinación con dos fármacos del grupo de los análogos de nucleósidos (AN) constituyen el denominado tratamiento antirretroviral de gran actividad o alta eficacia (TAR)<sup>1,2,3</sup>. El TAR ha mejorado el pronóstico de esta enfermedad generando una disminución de la mortalidad y de la incidencia de enfermedades oportunistas, lo que ha provocado que la infección por VIH-1 se considere una enfermedad crónica y no necesariamente progresiva, irreversible y mortal, como era hasta antes de esa fecha.

La posterior aparición del grupo farmacológico de los antirretrovirales no análogos de nucleósidos (NN) ha permitido mejorar algunas características del TAR. Así mismo, se han desarrollado recientemente dos nuevos grupos de fármacos, uno que actúa a nivel de inhibición de la entrada del virus en la célula huésped por mecanismos de inhibición de la fusión en la membrana como es el caso de la enfuvirtida (T-20) y por mecanismos de bloqueo de los correceptores CCR5 como es el maraviroc (MVC), y otro que actúa a nivel de inhibición de la enzima integrasa del virus como es el raltegravir (RAL), siendo estos dos últimos de aparición más reciente en el panorama del TAR y que han mejorado las perspectivas de tratamiento en los pacientes en los que era difícil poder diseñar un tratamiento eficaz debido a la resistencia del VIH adquirida por fracasos virológicos previos. Actualmente se encuentran nuevos fármacos en diversas fases de investigación básica y clínica a fin de ampliar las perspectivas terapéuticas de los pacientes VIH positivos. En este aspecto, son importantes las recomendaciones que el grupo nacional del SIDA (GESIDA) publica periódicamente en su página web, por lo que se recomienda siempre consultar las posibles novedades que puedan surgir en esta fuente de información<sup>4</sup>.

En la tabla 1 se muestran los antirretrovirales comercializados actualmente.

<b>Tabla 1.</b> Antirretrovirales comercializados en la actualidad			
Grupo	Principio activo	Abeviatura	Nombre comercial
Análogos de Nucleósidos/ Nucleótidos (AN)	Abacavir	ABC	Ziagen®
	Didanosina	ddi	Videx®
	Emtricitabina	ETC	Emtriva®
	Estavudina	d4T	Zerit®
	Lamivudina	3TC	Epivir®
	Tenofovir	TDF	Viread®
	Zalcitavina	ddC	Hivid®
	Zidovudina	AZT, ZDV	Retrovir®, Zidovudina®
No Análogos de Nucleósidos (NN)	Efavirenz	EFV	Sustiva®
	Nevirapina	NVP	Viramune®
	Etravirina	ETR	Intelence®
	Rilpivirina	RPV	Edurant®
Inhibidores de la Proteasa (IP)	Amprenavir	APV	Agenerase®
	Atazanavir	ATV	Reyataz®
	Darunavir	DRV	Prezista®
	Fosamprenavir	FPV	Telzir®
	Indinavir	IDV	Crixivan®
	Lopinavir	LPV	Kaletra®
	Ritonavir	RTV	Norvir®
	Saquinavir	SQV	Invirase®, Fortovase®
	Tipranavir	TPV	Aptivus®
	Nelfinavir	NFV	Viracept®
Inhibidores de la entrada: Inhibidores de la fusión Antagonistas de los Correceptores - CCR5	Enfuvirtida	ENF, T20	Fuzeon®
	Maraviroc	MVC	Celsentri®
Inhibidores de la Integrasa (IINT)	Raltegravir	RAL	ISENTRESS®

Grupo	Principio activo	Abeviatura	Nombre comercial
Asociaciones	Tenofovir + Emtricitabina + Efavirenz	TDF+ETC+EFV	Atripla®
	Zidovudina + Lamivudina	ZDV + 3TC	Combivir®
	Abacavir + Lamivudina	ABC + 3TC	Kivexa®
	Emtricitabina + Tenofovir	ETC + 3TC	Truvada®
	Abacavir + Lamivudina + Zidovudina	ABC + 3TC + ZDV	Trizivir®
	Emtricitabina + Tenofovir + Rilpivirina	ETC+TDF+RPV	Eviplera®

La decisión de iniciar el tratamiento con el TAR se basa principalmente en la sintomatología, la comorbilidad con otras patologías y en el valor de los marcadores analíticos: cifra de linfocitos T CD4 (cel/mm<sup>3</sup>) (suele iniciarse cuando es inferior a 500 cel/mm<sup>3</sup> y en cifras superiores se podría considerar según diferentes expertos) y la carga viral plasmática (CVP) determinada por PCR (cuantificación del ARN del VIH expresado en número de copias/mL)<sup>4</sup>. El objetivo final es conseguir una CVP indetectable o inferior a 50 copias/mL (límite de sensibilidad de la mayoría de las técnicas disponibles para cuantificar), gracias a la exposición continuada de los fármacos al VIH, considerando que el principal factor determinante del fracaso terapéutico es la aparición de resistencias, que pueden ser cruzadas para los fármacos de un mismo grupo. Debido a ello, se hace imprescindible una buena adherencia al TAR<sup>4</sup>.

Básicamente, el TAR se basa en combinaciones de al menos tres fármacos ya que retrasa la progresión clínica (morbilidad e ingresos hospitalarios), reduce los costes y aumenta la supervivencia, aunque se han establecido pautas eficaces con menor número de fármacos en esquemas de simplificación y rescate, pero estas pautas están autorizadas por las autoridades sanitarias como tratamiento de inicio<sup>2,3</sup>.

Las últimas recomendaciones del grupo GESIDA establecen que la elección de una u otra familia ofrece ciertas ventajas sobre otras: menos interacciones farmacológicas y mejor perfil metabólico con NN o IINT; mayor barrera genética de los IP potenciados con RTV para el desarrollo de resistencias; menor coste de los NN.

El momento idóneo del uso de los NN es en el primer tratamiento ya que en pautas de rescate tienen menos actividad que otros componentes del régimen.

La ventaja principal de los IINT es su favorable perfil de seguridad y sus desventajas son la menor experiencia y el coste elevado. Así, actualmente el tratamiento de elección consiste en una combinación de al menos tres fármacos que específicamente incluyan dos AN y un IP potenciado con RTV o un NN<sup>4</sup>. Con la mayoría de estas combinaciones se puede conseguir que la CVP sea

<50 copias/mL en más del 70% de los pacientes tratados a las 48 semanas<sup>5</sup>. Puede utilizarse la combinación de 2 AN + EFV, ó 2 AN +1 IP potenciado con RTV e incluso 2 AN + 1 IINT como tratamiento de inicio. Una alternativa válida cuando no se pueden tomar IP ó NN es combinar 3 AN (zidovudina (ZDV) + lamivudina (3TC) + abacavir (ABC) o 2 AN+ MVC. El nivel de evidencia establecido es el máximo, o nivel A.

#### Idea clave

- *Actualmente el tratamiento de elección de la infección del VIH consiste en una combinación de al menos tres fármacos que específicamente incluyan dos AN y un IP potenciado con RTV o un NN. Con esta combinaciones se puede conseguir una carga viral plasmática <50 copias/mL en más del 70% de los pacientes tratados a las 48 semanas.*

El TAR de rescate puede ser necesario cuando existe un fracaso previo del mismo. Éste puede producirse por falta de adherencia al tratamiento, falta de Cp mínimas (Cmin) eficaces de los FAR causadas por malabsorción, IF y/o resistencias que se producen por la interacción de la capacidad replicativa y diversidad del virus y la presión farmacológica causada. Así, se recomienda que el nuevo TAR, ha de tener como objetivo, conseguir CVP indetectable (<50 copias/mL) incluyendo tres FAR totalmente activos. Para asegurar la terapia de rescate, se recomienda realizar un estudio de resistencias y una prueba de tropismo para generar el mejor régimen alternativo. Esta prueba de resistencias debe realizarse mientras el paciente está recibiendo el tratamiento fallido o lo más precoz posible tras la suspensión del mismo. Si se dispone de tests genotípicos previos, se debe tener en cuenta el conjunto de mutaciones detectadas (genotipo acumulado). Si no es posible diseñar un TAR de rescate con tres fármacos activos, la combinación de dos plenamente activos y otros que conserven cierta actividad puede resultar eficaz en una elevada proporción de pacientes. Cabe destacar, que el cambio del TAR por fracaso virológico debe efectuarse de modo precoz para evitar el acúmulo de mutaciones y facilitar la respuesta al nuevo tratamiento. El nuevo TAR debe ser cómodo, bien tolerado por el paciente y lo menos tóxico posible. Siempre debe insistirse en la adherencia antes de iniciar un tratamiento de rescate y subsanar específicamente las causas que motivaron el fracaso de la pauta anterior<sup>4</sup>. Debe evitarse los análogos de timidina, especialmente d4T, si existen otras alternativas en cualquiera de las líneas del tratamiento de rescate. Tampoco deben realizarse interrupciones estructuradas del tratamiento antirretroviral en situaciones de fracaso virológico con el objetivo de aumentar la eficacia del tratamiento de rescate. No se recomienda suspender el TAR en pacientes en situación de fracaso virológico y sin opciones terapéuticas de rescate. En esta situación debe buscarse un tratamiento basado en fármacos que disminuyan la capacidad replicativa viral y no añadan más resistencia a la ya existente (p.e. 3TC o FTC o TDF) y deben vigilarse estrechamente las cifras de linfocitos CD4 y la CVP.

Como conclusión, la TAR constituye una combinación de FAR compleja, que incluye diversas familias de fármacos. Sin embargo, debe considerarse, que los diferentes fármacos de un mismo grupo suelen compartir una serie de características comunes, en cuanto a toxicidad, resistencias y posibilidades de generar IF<sup>4</sup>.

### 3. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS DE LOS FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES

Las IF en este grupo de fármacos antirretrovirales (FAR) se pueden producir por la administración conjunta de FAR y también cuando se asocian con otros fármacos. Éstas pueden ser de carácter farmacocinético y/o farmacodinámico, siendo las de carácter farmacocinético las más frecuentes.

La importancia o gravedad de las IF en general, se ha tratado en otros capítulos de este libro. Específicamente en los pacientes VIH tratados con FAR, las interacciones entre fármacos y/o sustancias farmacológicamente activas puede ser muy variable, desde las que no tienen ningún significado clínico hasta las que representan un riesgo de reacción adversa severa para el paciente o las que pueden dar lugar a un fracaso terapéutico, con aparición de resistencias que comprometen futuros tratamientos con los diferentes FAR. Así, en general, entre los factores de riesgo que condicionan la aparición de IF se encuentran el paciente y el fármaco. Se ha establecido que los pacientes polimedicados, en tratamiento con más de 8 fármacos, y con edad avanzada, el riesgo de IF es casi del 100%<sup>6,7,8</sup>. A partir de estos datos se establecen poblaciones de riesgo como son pacientes con patologías crónicas que requieren tratamientos con combinaciones diversas de fármacos, en las que se incluiría el paciente VIH positivo. En cuanto al fármaco, los principios activos que presentan un metabolismo básicamente hepático, de intervalo terapéutico estrecho y con un perfil de seguridad muy dependiente de la dosis, se considera que son medicamentos de riesgo muy elevado de IF. Los FAR son grandes candidatos a cumplir estos criterios, además de otros fármacos utilizados para tratar las patologías asociadas a la inmunodeficiencia, como son: antiepilépticos, antifúngicos, antituberculosos, opiáceos, alcaloides incluidos en plantas medicinales y otros. Así, la probabilidad de que el TAR se afecte por las IF es muy elevada, mostrándose que hasta un 96 % de los pacientes tratados, presentan como mínimo una situación clínica no deseada o un efecto adverso generado por una IF. En esta situación, se debe valorar la posibilidad de no asociar ciertos fármacos el TAR para evitar la IF, aunque, si la combinación es muy importante o inevitable, es conveniente realizar un estricto seguimiento clínico del paciente para determinar la aparición de efectos adversos o de fracaso virológico. Este escenario de complejidad terapéutica obliga a la identificación, prevención y manejo de las IF clínicamente relevantes, para la consecución de los objetivos terapéuticos en la terapia farmacológica de esta población de pacientes<sup>9</sup>.

Actualmente, el grupo GESIDA, establece que las IF de los FAR entre sí o con otros medicamentos constituye un problema de primera magnitud en el tratamiento de los pacientes con infección por el VIH ya que sus consecuencias pueden tener una importante repercusión clínica. Se con-

sideran como más relevantes las IF mediadas por el citocromo P450. Los principales fármacos candidatos son los IP, NN y otros fármacos administrados conjuntamente en esta población de pacientes para el tratamiento de las enfermedades oportunistas asociadas al SIDA. La prevención de estas IF, será fundamental para asegurar el TAR, disminuir efectos adversos, no solo de los FAR si no también de otros fármacos (antituberculosos, antifúngicos y otros), asegurando la respuesta al tratamiento global del SIDA<sup>4</sup>.

#### Idea Clave

- *Los principales FAR candidatos a IF son los IP, NN y otros fármacos administrados conjuntamente en esta población de pacientes, sobre todo los utilizados para el tratamiento de las enfermedades oportunistas asociadas al SIDA.*

#### Idea Clave

- *El conocimiento de las IF que pueden producirse entre los FAR y otros principios o sustancias farmacológicamente activas, es fundamental para prevenir las consecuencias a nivel clínico. Si se sospecha o se sabe que puede producirse una IF debe valorarse la repercusión clínica que puede tener y la importancia o necesidad de realizar dichos tratamientos. Según esta valoración se decidirá si debe evitarse la asociación que da lugar a la IF, si puede mantenerse la asociación sin problemas relevantes, o si es preciso realizar algunas intervenciones complementarias (modificaciones en las dosis, monitorización terapéutica de las concentraciones plasmáticas de los fármacos, etc.) para minimizar los problemas (toxicidad, ineficacia) que pueden producirse con la interacción.*

Un aspecto importante es el de la monitorización terapéutica (MT), herramienta fundamental para determinar interacciones farmacocinéticas relevantes, para evitar toxicidad o ineficacia terapéutica. Cabe destacar que prácticamente se limita a NN e IP ya que la determinación de la forma activa de los AN (intracelular) presenta una variabilidad inter e intrapaciente tan amplia que dificulta su uso clínico. La determinación de las concentraciones plasmáticas (Cp) de los IP y NN presenta su mayor utilidad para predecir la posible toxicidad, ya que se ha demostrado una relación entre Cp y algunos efectos secundarios como son: alteraciones gastrointestinales, hipertrigliceridemia y parestesias, por RTV; alteraciones renales, por IDV; hepatotoxicidad, por NVP; aumento del colesterol total y triglicéridos, por LPV/RTV y síntomas neuropsiquiátricos asociados a EFV<sup>4</sup>. También se ha visto que podría ser útil en el tratamiento con antagonistas de los co-receptores CCR5 como el MVC, ya que es sustrato del citocromo P450 y en combinación con inhibidores e inductores de este citocromo, podrían alterarse sus Cp<sup>10</sup>. A medida que aumente la

evidencia con nuevos principios activos se establecerá el papel de la MT de los FAR sobre todo para predecir y detectar nuevas IF.

Así, cabe destacar que la MT podría ser de ayuda en el manejo de situaciones clínicas concretas como son: IF, TAR en trasplante de órgano, delgadez u obesidad mórbida, insuficiencia hepática o renal, considerando un nivel C-III de evidencia.

#### Idea Clave

- *La Monitorización Terapéutica de las Cp de algunos FAR, puede ser de utilidad en el manejo de las IF, sobre todo cuando se asocian con fármacos inhibidores de las isoenzimas que metabolizan estos FAR y hay sospecha de IF clínicamente relevante (Nivel B-II).*

Cabe destacar que según las últimas recomendaciones, la MT de los FAR no está recomendada de forma rutinaria para el manejo del paciente con infección por VIH-1 nivel C-III de evidencia. Se debe considerar la MT de las Cp cuando se administren dos o más fármacos con posibles interacciones farmacocinéticas relevantes para evitar toxicidad o ineficacia terapéutica, nivel B-II de evidencia.

### 3.1. Interacciones Farmacocinéticas

Como se ha comentado anteriormente, son las que se ven afectadas por variaciones en los procesos de absorción, distribución, metabolismo o excreción.

- **Absorción.** Ésta puede producirse por varios mecanismos:
  - **Cambios en el pH gastrointestinal.** Que afectará a aquellos fármacos que se absorben por difusión pasiva a través de membrana lipídica, pues la absorción depende de la lipofilia de la molécula y ésta de su pKa y el pH del medio. Un ejemplo claro de interacciones a este nivel lo teníamos con la antigua formulación tamponada del ddl. Es un compuesto ácido lábil dependiente de pH gástrico, que necesitaba ir tamponado para una mejor disolución y absorción intestinal<sup>11</sup>. Se observó que la administración simultánea de ddl y otros FAR tales como ATV o IDV, que requieren de un medio ácido para su absorción óptima, producía una disminución importante de las Cp de estos IP. El problema se resolvía al separar un mínimo de dos horas su administración<sup>12,13</sup>. Esta interacción no se produce con la nueva formulación de ddi en cápsulas entéricas o gastrorresistentes.

Otro problema de importancia clínica debido a interacciones a nivel de la absorción se produce cuando se administran **antiácidos** o **medicamentos que disminuyen la acidez gástrica** y **ATV** o **IDV**. La administración de inhibidores de la bomba de protones (IBP) y de ATV están contraindicadas por la disminución de las Cp de ATV que se producen, incluso si se separa la administración de ambos medicamentos. Pueden administrarse antagonistas H<sub>2</sub> (ranitidina, famotidina) y ATV, pero las tomas deben estar separadas 12 h<sup>13</sup>. La reciente comercialización de la **RTV**, muestra otro ejemplo de FAR cuya absorción se ve limitada por el aumento del pH gástrico, lo que contraindica también su administración con IBP<sup>4</sup>.

- **Malabsorción causada por fármacos.** Algunos fármacos provocan depleción de ciertos componentes de la dieta e impiden una correcta absorción incluso a otros fármacos que se administran conjuntamente. Se encuentran entre ellos el ácido aminosalicílico, antibióticos de amplio espectro, colchicina, colestipol, colestiramina, fenitoína, fenobarbital y neomicina. Se desconoce su efecto en los fármacos FAR, pero se aconseja precaución en pacientes con la infección por el VIH que puedan tomar algunos de los fármacos mencionados en terapia combinada<sup>14</sup>.
- **Enfermedades gastrointestinales.** La absorción en un paciente con alguna enfermedad gastrointestinal (aclorhidria, gastrectomía, enfermedad de Crohn, pancreatitis, linfagiectasia,...) puede ser impredecible.
- **Alimentos.** Algunos, sobre todo los IP como el LPV/RTV, ATV, NFV y SQV mejoran su biodisponibilidad oral y reducen su variabilidad farmacocinética en presencia de alimentos. Otros como IDV, ddI y ddC deben tomarse con el estómago vacío y separado de las comidas para asegurar una adecuada absorción. En cambio, el EFV se absorbe mejor con comida, pero se aconseja la toma en ayunas por la noche para disminuir la incidencia de efectos adversos asociados a elevadas concentraciones<sup>14</sup>.
- **Metabolismo intestinal por la presencia de enzimas y/u otras sustancias endógenas.** En la mayoría de casos, el paso de los fármacos a través de la mucosa intestinal es pasivo y sin ninguna alteración metabólica en el proceso; pero hay otros en los cuales pueden sufrir un importante metabolismo en la pared intestinal. Se han encontrado enzimas en el intestino que normalmente están presentes en el tejido hepático con funciones asociadas de oxidación, reducción, hidrólisis y conjugación. En general la actividad y concentración de estos enzimas intestinales es menor que en el hígado, especialmente la de los enzimas dependientes de citocromo P450. A pesar de esta baja contribución en el metabolismo intestinal, en condiciones especiales, como la presencia de un agente inductor o inhibidor, este metabolismo de pre-absorción aumentaría o disminuiría considerablemente parte de la absorción del fármaco administrado por vía oral<sup>14</sup>.

- **Inhibición o inducción de la función transportadora de proteínas bombas de flujo de salida (dependientes de energía) que excretan xenobióticos y metabolitos a la luz intestinal.** La glicoproteína P (Gp-P) es una proteína codificada por el gen MDR humano (*Multi Drug Resistance*) que limita la absorción de fármacos a partir del tubo digestivo y cuya actividad puede verse alterada debido a diferentes polimorfismos genéticos presentes en el gen que la codifica así como de diversos fármacos (antineoplásicos, antifúngicos, corticoides, antiarrítmicos, inmunosupresores y FAR e inhibidores de la proteasa entre otros)<sup>15</sup>.

- **Distribución.** El fármaco una vez absorbido se distribuye por todo el organismo. Puede circular libremente por la sangre, pero generalmente parte de él va unido a proteínas plasmáticas, particularmente a la albúmina siendo el grado de unión de elevada variabilidad. La mayoría de FAR se unen en un porcentaje superior al 90%. Esta unión es reversible y se establece un equilibrio entre las moléculas unidas y sin unir. Sólo la forma libre de las moléculas es farmacológicamente activa. Si un fármaco reduce la unión a proteínas aumentará la concentración de fármaco libre y por lo tanto su actividad. Se debe evitar la administración conjunta de fármacos de elevada unión a proteínas plasmáticas con aquellos que los puedan desplazar con facilidad, aunque en la actualidad se conocen pocas interacciones clínicamente relevantes por este mecanismo de interacción ya que generalmente la concentración plasmática del fármaco libre aumentada por desplazamiento, también ve incrementada su eliminación de forma que prácticamente no se produce ningún efecto no deseado. Será de importancia clínica para aquellos fármacos con una limitada distribución, estrecho margen terapéutico o larga semivida de eliminación. Para los IP, la mayoría de los cuales tienen un grado de unión a proteínas muy importante pero  $\leq 99\%$ , este tipo de interacción no es de importancia ni clínicamente significativa<sup>16</sup>.
- **Metabolismo.** El CYP3A4 es el principal responsable del metabolismo de la mayoría de los IP y NN pero en cambio no interviene en el metabolismo de los AN, que son eliminados mayoritariamente por vía renal, con o sin metabolismo previo vía reacciones fase II. La coadministración de otros fármacos o sustancias farmacológicamente activas como son las plantas medicinales que también se metabolizan (sustratos) o sean inductores o inhibidores de este sistema enzimático puede dar lugar a interacciones de importancia, disminuyendo (inducción del metabolismo) o aumentando (inhibición del metabolismo) los niveles plasmáticos de los fármacos FAR o de los otros productos. Vale la pena recordar que la **inducción enzimática** es el resultado de una mayor síntesis de enzimas del citocromo P450 tras la exposición en el tiempo a un agente inductor, incrementando así la tasa de biotransformación y disminuyendo la disponibilidad y actividad del fármaco original, o bien aumentando la toxicidad del fármaco en el caso de que su biotransformación de lugar a metabolitos activos o tóxicos. Se ha demostrado que la inducción requiere una síntesis de novo de proteínas que dependerá de la concentración de los ARN mensajeros que la codifican. Así mismo, en la mayoría de los

casos, la inducción de los isoenzimas lleva consigo un aumento de la velocidad de transcripción del gen y en algunos también están involucrados mecanismos no transcripcionales, como pueden ser cambios en la velocidad de traducción de los ARN mensajeros ya existentes o en la estabilización de la proteína por el propio agente inductor. Algunos pacientes desarrollan “**tolerancia**” frente a algunos fármacos que son autoinductores de su metabolismo como puede ser el caso del **EFV**. Si un fármaco inductor u otra sustancia farmacológicamente activa, como las plantas medicinales, con este efecto se administran conjuntamente con FAR, sería conveniente monitorizar de forma exhaustiva la concentración plasmática de los FAR para evitar el fracaso terapéutico y la aparición de resistencias virales<sup>16</sup>.

- La **inhibición enzimática** consiste en una reducción de la actividad de los enzimas microsómicos tras la administración de un agente inhibidor causando un aumento de Cp del fármaco original, una prolongación del efecto y una mayor incidencia y/o gravedad de efectos adversos. Recordemos que la inhibición es un proceso más rápido que la inducción y sus efectos pueden aparecer a los 2-3 días de la administración conjunta (ver capítulo 1). Un caso típico es el del **RTV**, potente inhibidor del CYP3A4 frecuentemente utilizado a dosis bajas para potenciar la inhibición del metabolismo de los otros IP y aumentar las Cp. La importancia clínica de muchas interacciones por inhibición, dependerá en gran medida del margen terapéutico del fármaco inhibido<sup>14,17</sup>.

El RTV es un potente inhibidor del isoenzima CYP3A4 y moderado del CYP2D6 pero también tiene capacidad de inducción del isoenzima CYP1A2, CYP3A4, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, así como inductor de la glucuronidación; además es capaz de autoinducir su propio metabolismo.

Otros IP como IDV, NFV, APV, FPV, ATV, SQV son inhibidores moderados del CYP3A4, siendo el SQV el que menos inhibición produce en este isoenzima. El LPV no inhibe al CYP3A4, pero se administra con el RTV, potente inhibidor de este isoenzima. La combinación de LPV/RTV se basa precisamente en el efecto inhibidor del RTV sobre el CYP3A4 para conseguir Cp óptimas de LPV en el tratamiento FAR<sup>18</sup>. En la actualidad, la mayoría de IP se administran asociados a dosis bajas de **RTV**, que no se administra como IP sino como **potenciador farmacocinético** de las concentraciones del otro IP, gracias a su potente efecto inhibidor de CYP3A4. Otros IP pueden, así mismo, actuar como inductores del CYP3A4 cuando se combinan con algunos fármacos de su mismo grupo u otras sustancias que se metabolizan por esta vía, tal es el caso del APV y su profármaco FPV que pueden inducir el metabolismo del RTV, IDV, SQV, y LPV/RTV cuando se administran conjuntamente<sup>19,20</sup>. El **LPV/RTV** incrementa la actividad del isoenzima CYP2C19 y en menor medida también la del CYP2C9, demostrando una reducción significativa del AUC de diversos fármacos que son metabolizados principalmente por estos isoenzimas como son el **omeprazol** (sustrato de CYP2C19) y la **warfarina** (sustrato de CYP2C9) y que pueden

requerir de aumento de dosis cuando se administran conjuntamente con este IP<sup>18</sup>. El NFV es el único IP que tiene un metabolito con actividad (M8) y que contribuye relativamente al efecto antirretroviral. Este fármaco también es metabolizado de forma moderada por los isoenzimas CYP2C9 y CYP2C19 e *in vitro* puede inhibir al CYP2B6, en cambio su metabolito M8 es biotransformado via CYP3A4<sup>16</sup>. En adición a los efectos que tienen los IP sobre los isoenzimas CYP, el RTV y NFV también pueden inducir la actividad de la glucuronosil transferasa, y como resultado disminuyen de forma sustancial Cp de otros fármacos que se eliminan por esta vía de conjugación<sup>19-20</sup>. El TPV es sustrato, inductor e inhibidor del CYP3A4 aunque el efecto neto cuando se asocia a RTV (única administración aprobada para su uso) es el de inductor; diversos estudios en microsomas hepáticos humanos indican que también es inhibidor de CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6. No se dispone de datos que indiquen si inhibe o induce las glucuronosil transferasas, ni si induce los isoenzimas CYP1A2, CYP2C9 y CYP2C19<sup>21</sup>.

En cuanto a los NN, la principal vía de metabolización de la NVP es a través del CYP3A4, siendo además un potente inductor de este isoenzima, mientras que el **EFV** se metaboliza principalmente por el CYP2B6 y parcialmente por el CYP3A4, con el que presenta un efecto mixto de **inhibición/inducción** de efectos impredecibles cuando se coadministra con otros fármacos<sup>22</sup>. El EFV también puede inhibir *in vitro* al CYP2B6. El MVC es un sustrato de CYP3A4, sin acciones inhibitoras e inductoras, por lo que puede generar IF cuando se asocia a otros fármacos inhibidores o inductores de este isoenzima<sup>23</sup>. En cuanto al RAL destaca que principalmente se metaboliza por glucuronidación y son los inhibidores e inductores de la uridil-glucuronodil transferasa 1A1 (UGT1A1) los que modifican los parámetros farmacocinéticos de RAL. En la tabla 3 se presentan los FAR sustratos, inductores o inhibidores de los principales isoenzimas del citocromo P450.

**Tabla 2.**  
FAR que actúan como sustratos, inductores e inhibidores de los isoenzimas

Enzimas	Sustratos	Inductores	Inhibidores
CYP1A2	-	Ritonavir	Tipranavir
CYP2B6	Efavirenz Nevirapina	Nevirapina <sup>2</sup>	Efavirenz Nelfinavir Ritonavir
CYP2C8	-	Ritonavir	Atazanavir
CYP2C9	Nelfinavir Etravirina	Darunavir <sup>1</sup> Lopinavir Ritonavir	Efavirenz Elvitegravir Etravirina Ritonavir Tipranavir

Continuación Tabla 2.

<b>Tabla 2.</b> FAR que actúan como sustratos, inductores e inhibidores de las isoenzimas			
Enzimas	Sustratos	Inductores	Inhibidores
CYP2C19	Nelfinavir Etravirina	Darunavir <sup>1</sup> Lopinavir Ritonavir	Efavirenz Etravirina Ritonavir Tipranavir
CYP2D6	Cobicistat Nelfinavir Ritonavir	-----	Cobicistat Ritonavir Tipranavir Darunavir <sup>1</sup> Maraviroc <sup>4</sup>
CYP3A4	Amprenavir Atazanavir Cobicistat Efavirenz Elvitegravir Etravirina Indinavir Lopinavir Nelfinavir M8 (metabolito activo) Nevirapina Ritonavir Rilpivirina Saquinavir Tipranavir Darunavir Maraviroc	Amprenavir Efavirenz Etravirina Nevirapina Ritonavir Tipranavir	Amprenavir Atazanavir Cobicistat Efavirenz Indinavir Lopinavir Nelfinavir Ritonavir Saquinavir Tipranavir <sup>3</sup> Darunavir

<sup>1</sup>Asociado a RTV.<sup>2</sup> Potencialmente.<sup>3</sup> Efecto neto inductor cuando se administra con ritonavir.<sup>4</sup> A dosis altas.

Cabe destacar que actualmente, se está investigando la posibilidad de utilizar fármacos no activos sobre el VIH-1 pero que actúen de potenciadores farmacocinéticos. El fármaco más investigado es el **cobicistat** (COBI). Se ha comprobado que la potenciación efectuada sobre ATV y DRV con 150 mg / 24 h de COBI es equivalente a la obtenida con 100 mg / 24 h de RTV. Principalmente, COBI se está desarrollando como potenciador del nuevo inhibidor de

la integrasa elvitegravir (EVG), concretamente en la formulación QUAD que contiene en un sólo comprimido EVG 150 mg / COBI 150 mg / FTC 200 mg y TDF 300 mg<sup>4</sup>. El COBI actúa como sustrato de la isoenzima CYP3A4 y minoritariamente del 2D6. Principalmente actúa como inhibidor de CYP3A4 y CYP2D6 y también de los diferentes transportadores como la Gp-P, BCRP, OATP1B1 y OATP1B3. La asociación de QUAD con fármacos que sean sustratos de los anteriores enzimas y transportadores puede generar un aumento de sus Cp<sup>4</sup>.

En cuanto a la Gp-P, tanto los IP como los NN son sustratos a nivel intestinal como hepático y dependiendo de la molécula, pueden actuar como inhibidores e inductores. Así, el **RTV** es un potente inhibidor de la Gp-P y del CYP3A4, de forma que cuando se coadministra con otros IP va a aumentar la exposición de éstos. El **ATV** también es inhibidor de la Gp-P y de la proteína asociada a múltiple resistencia de fármacos (MDRP), además de que el efecto inhibitorio es mayor cuando se combina con RTV que cuando se usa solo<sup>24-25</sup>. El **TPV** es un sustrato de la Gp-P, inhibidor débil y un potente inductor de esta proteína; el efecto neto variará dependiendo de la afinidad relativa a CYP3A4 y Gp-P cuando se asocia a otros fármacos o sustancias así como del grado de metabolismo de primer paso y del flujo de salida intestinal. Algunos IP son sustratos de la Gp-P a nivel de cerebro y otros sitios de difícil acceso, de manera que la inhibición de esta proteína puede incrementar la exposición de estos FAR en los santuarios y células linfocíticas<sup>26,27</sup>. Cabe destacar que los IP que son sustratos específicos tanto del isoenzima CYP3A4 como de la Gp-P presentan mecanismos más complejos de absorción, distribución, metabolismo y eliminación y ello dificulta extraer conclusiones del papel específico de este transportador en las interacciones de este grupo de FAR<sup>14</sup>.

Existen otras vías de metabolización que afectan a los FAR. Así, los fármacos o sustancias **inhibidores de la glucuronidación hepática** pueden aumentar las concentraciones en plasma de **ZDV**. El ABC no sufre eliminación renal, es metabolizado por los enzimas alcohol deshidrogenasa y glucuronil transferasa; la ingesta de alcohol aumenta sus concentraciones en un 41% pero no tienen relevancia clínica significativa<sup>28</sup>. Por otro lado, el **ddl** puede aumentar sus Cp entre un 40 y 300% cuando se coadministra con **alopurinol**, **ganciclovir** o **TDF** por un mecanismo no identificado, aunque se sugiere como posible causa cambios en la absorción oral y una interacción a nivel de la enzima catabólica purin-nucleosido-fosforilasa (PNP). Debido a esta interacción la dosis de ddl debe reducirse cuando se administra con TDF independientemente de tomarlo con comida o en ayunas<sup>29</sup>.

Se han descrito estudios en los cuales el **TDF** altera las Cp de otros antirretrovirales por mecanismos de interacción hasta ahora desconocidos; disminuye el AUC de **ATV** en un 26%, incrementándose el AUC de TDF en un 25%, por lo que se aconseja que no se administren conjuntamente sin la combinación de dosis bajas de RTV<sup>30</sup>. Una interacción similar presenta el TDF con **LPV/RTV**, en la cual el AUC de TDF aumenta y la del IP disminuye ligeramente aunque no parece ser de importancia clínica significativa<sup>31</sup>.

- **Eliminación renal y excreción.** Muchos de los AN son eliminados principalmente por vía renal, sin que intervenga el sistema enzimático del CYP450. La ZDV es mayoritariamente glucuronidada y solo una pequeña parte se excreta inalterada en orina. El RTV por su efecto inhibidor de la Gp-P puede disminuir la excreción de sustancias que presentan especificidad por la Gp-P renal. Por otro lado, la inhibición del transporte renal de proteínas por el **RTV** puede causar acumulación de **TDF** en las células del túbulo proximal, de forma que contribuirá a aumentar la incidencia de nefrotoxicidad asociada a TNF cuando estos dos fármacos se combinen en la terapia antirretroviral<sup>27,31</sup>.

### 3.2. Interacciones Farmacodinámicas

Las IF de carácter farmacodinámico, son las menos frecuentes en este grupo de fármacos, destacando principalmente, los AN, que son profármacos que requieren fosforilación intracelular para incorporarse al ADN y bloquear su elongación. Las interacciones farmacodinámicas pueden ocurrir por competencia de otros fármacos en la activación de las kinasas celulares, disminuyendo la capacidad de fosforilación de los AN. Las interacciones que alteran las concentraciones intracelulares de los AN pueden afectar a la eficacia virológica y causar toxicidad mitocondrial<sup>32,33</sup>. Como ejemplo, la **ribavirina** aumenta la concentración intracelular del **ddl** activada facilitando la fosforilación y el riesgo de toxicidad mitocondrial. La **ribavirina** también interfiere en la fosforilación intracelular de la **ZDV** y **d4T** a nivel del enzima timidina kinasa<sup>34,35</sup>. Así mismo, **ZDV** y **d4T** compiten por la fosforilación y no se pueden administrar conjuntamente en la terapia FAR<sup>36</sup>.

### 3.3. Sistemática de IF por grupos de FAR

La constante comercialización de nuevos FAR y la asociación con diferentes fármacos de forma profiláctica o en tratamiento de las enfermedades oportunistas en pacientes VIH positivos provocan que la evidencia de las IF ya descritas pueda cambiar o que aparezcan nuevas IF. En este contexto siempre es recomendable seguir las siguientes estrategias para asegurar la actitud clínica más racional:

- Consultar la **ficha técnica** del FAR y/o la página web de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) para verificar posibles alertas o novedades.
- Consultar las recomendaciones del Panel de Expertos de **Gesida y Plan Nacional sobre el Sida**, actualizadas anualmente.
- Consultar **bases de datos** de prestigio de IF, generales y específicas de FAR
- Si es necesario realizar una búsqueda avanzada en **PubMed**.

A continuación se describen las IF más relevantes entre los FAR y los fármacos que más frecuentemente suelen utilizarse en el paciente VIH positivo, principalmente antiácidos, tuberculostáticos, antifúngicos, antiepilépticos, estatinas, fármacos utilizados en el tratamiento de la hipertensión pulmonar, opiáceos (metadona) y otros.

#### Idea Clave

- *Para conocer las IF de los FAR, debido a su complejidad y gran número, lo más eficiente es consultar la ficha técnica del FAR, alertas de la AEMPS, las recomendaciones del grupo GESIDA, bases de datos de prestigio y si es necesario realizar una búsqueda avanzada en PubMed.*

#### 3.3.1. IF de los Análogos de Nucleósido (AN)

Los AN constituyen el grupo de FAR con pocas interacciones farmacocinéticas ya que tanto ZDV y ABC se glucuronizan y 3TC, FTC, d4T y TDF se eliminan principalmente por vía renal. En este grupo deben considerarse las IF de carácter farmacodinámico y las que potencian su toxicidad por la asociación con otros fármacos. A continuación se revisan las IF con mayor relevancia clínica.

#### Zidovudina (ZDV)<sup>4,37</sup>

##### • Fármacos cuya asociación debe evitarse:

- El **d4T** produce un efecto farmacodinámico antagónico, por lo que su administración está contraindicada.
- La asociación de **TPV/RTV** puede producir una disminución de las Cp de ZDV.
- Inhibidores de la proteasa del VHC, como **boceprevir** y **telaprevir**, por el riesgo de anemia.

##### • Fármacos que potencialmente pueden interactuar:

- Se evitará en la medida de lo posible el uso simultáneo de **ribavirina** con ZDV por riesgo de anemia. Ganciclovir también puede generar toxicidad hematológica.
- La administración conjunta con el **interferón beta** produce aumentos de la vida media de la ZDV (hasta 3 veces) y con **interferón alfa** hasta un incremento del 36% del AUC, con aumento del riesgo de toxicidad hematológica. Algunos autores recomiendan reducir la dosis de AZT un 50 -75% en combinación con interferon beta.
- La **metadona** y **otros opiáceos** pueden aumentar las Cp de ZDV. También el probenecid, en el que se recomienda reducir un 50% de la dosis del antirretroviral.

**Didanosina (ddl)**<sup>4,38</sup>• **Fármacos cuya asociación debe evitarse:**

- La d4T y la **ribavirina** están contraindicadas por el riesgo de toxicidad, sobre todo riesgo de acidosis láctica y pancreatitis.
- El **TDF** produce un aumento de las Cp de la ddl. Si se asocian es necesario monitorizar los efectos adversos por ddl. Algunos autores recomiendan disminuir sus dosis. El ajuste de dosis recomendado es de: ≥60 kg: 250 mg / día; <60 kg: 200 mg / día (en este caso ddl se pueden administrar con o sin comida ligera).

• **Fármacos que potencialmente pueden interaccionar:**

- Si se asocia con **alopurinol**, puede aumentar las Cp del FAR. En principio la ficha técnica contraindica esta asociación, pero algunos autores indican que pueden asociarse disminuyendo la dosis de ddl en un 50%.

**Estavudina (d4T)**<sup>4,39</sup>• **Fármacos cuya asociación debe evitarse:**

- Tanto la **ZDV** como la **ddl** están contraindicadas

• **Fármacos que potencialmente pueden interaccionar:**

- La **metadona** disminuye el AUC del d4T, aunque no se hace necesario ajustar la dosis del antirretroviral.
- La **doxorrubicina** interfiere *in vitro* la fosforilación de d4T. Hasta el momento se desconoce la importancia clínica, pero se recomienda un control exhaustivo de la CVP.

**Lamivudina (3TC)**<sup>4,40</sup>• **Fármacos cuya asociación debe evitarse:**

- La administración conjunta con **FTC** está contraindicada. También las dosis altas de **cotrimoxazol**.

• **Fármacos que potencialmente pueden interaccionar:**

- Los **fármacos nefrotóxicos** pueden aumentar las Cp de 3TC, por lo que pueden generar toxicidad causada por el FAR y por la acumulación del fármaco.

**Emtricitabina (FTC)**<sup>4,41</sup>• **Fármacos cuya asociación debe evitarse:**

- Tanto la **3TC** como el **ddC** están contraindicados

• **Fármacos que potencialmente pueden interaccionar:**

- Los **fármacos nefrotóxicos** pueden aumentar las Cp de FTC, por lo que pueden generar toxicidad causada por el FAR y por la acumulación del fármaco.

**Abacavir (ABC)**<sup>4,42</sup>• **Fármacos cuya asociación debe evitarse:**

- Precaución en la asociación con **TPV/r** por disminución de los niveles de abacavir.
- **Fármacos que potencialmente pueden interaccionar:**
- Puede aumentar las Cp de **metadona**
- Se ha descrito un caso de rabdomiolisis grave en un paciente que presentó hipersensibilidad a **ABC** y recibía tratamiento con **fibratos**.

**Tenofovir (TDF)**<sup>4,43</sup>• **Fármacos cuya asociación debe evitarse:**

- Puede interaccionar con **ddl**, por lo que debe ajustarse la dosis (ver IF de ddl)

• **Fármacos que potencialmente pueden interaccionar:**

- Los **fármacos nefrotóxicos**, inhibidores o competidores por la secreción tubular renal podrían aumentar la toxicidad de ambos.

### 3.3.2. IF de los No Análogos de Nucleósido (NN)

En cuanto a los NN, la **NVP** se comporta como inductor del CYP3A4 y del CYP2B6; EFV es básicamente un inductor del CYP3A4 y de la UGT1A1, aunque *in vitro* se comporta también como inhibidor del CYP3A4 y de otras isoenzimas, como el CYP2C9 y el CYP2C19. ETR actúa como sustrato e inductor del CYP3A4 y como inhibidor del CYP2C9 y CYP2C19. RPV se comporta como sustrato del CYP3A4.

#### Nevirapina (NVP)<sup>4,44</sup>

##### • Fármacos cuya asociación debe evitarse:

- Los fármacos que se metabolizan por el isoenzima CYP3A4 como son: **anticonceptivos orales** (tipo etinilestradiol y noretindrona), **ETV**, **hipérico**, **antifúngicos azólicos** como: ketoconazol, itraconazol y voriconazol, **SQV**, **RPV** y **rifampicina**, ya que puede disminuir la C<sub>min</sub> y AUC de la NVP entre un 35 y hasta más del 50%. También **boceprevir** y **telaprevir** por ausencia de datos.

##### • Fármacos que potencialmente pueden interactuar:

- Antifúngicos: el **fluconazol** aumenta el AUC de la NVP, por lo que no se recomienda su asociación. Puede ser necesario aumentar la dosis de **casopfungina** hasta una dosis de mantenimiento de 70 mg / d.
- Antiepilépticos, como **carbamazepina**, **fenitoína** y **fenobarbital**, debe de realizarse MT de ambos fármacos.
- **Anticoagulantes orales antagonistas de la vitamina K (AVK)**: la NVP podría afectar sus concentraciones, por lo que se recomienda monitorizar estrechamente el INR.
- Estatinas: la asociación con **atorvastatina**, **simvastatina** y **lovastatina** pueden disminuir su eficacia. Se recomienda asociar a pravastatina o fluvastatina.
- Inmunosupresores: la NVP puede disminuir las Cp de **ciclosporina**, **prednisona**, **tacrolimus** y **sirolimus**. Es recomendable la MT de los inmunosupresores. La dosis de ciclosporina y tacrolimus, una vez ajustadas, se mantiene más o menos constante a lo largo del tiempo.
- Opiáceos: la NVP puede disminuir las CP de **metadona** por lo que puede producir

síndrome de abstinencia. Así se recomienda aumentar la dosis de metadona a la semana de tratamiento conjunto.

##### • FAR:

- La asociación con **IDV**: disminución de aproximadamente un 30% de su biodisponibilidad, por lo que sería recomendable una dosis de 1000 mg/8h de IDV o IDV potenciado con RTV.
- La asociación con **ATV**: disminución de aproximadamente un 60% de su biodisponibilidad. Se recomienda la MT de ATV.

- En general, deben considerarse IF potenciales en todos los fármacos metabolizados por el **CYP3A4**.

#### Idea clave

- *La NVP podría disminuir las Cp de los fármacos metabolizados a través del CYP3A4. Principales fármacos metabolizados por el CYP3A4: alprazolam, amiodarona, amlodipino, amprenavir, ciclofosfamida, ciclosporina, clonacepam, cloracepato, dexametasona, diazepam, disopiramida, estazolam, etionamida, fentanilo, finasterida.*

#### Efavirenz (EFV)<sup>4,45</sup>

##### • Fármacos cuya asociación debe evitarse:

- Principalmente con: **anticonceptivos orales**, **alcaloides ergóticos**, **astemizol**, **carbamazepina**, **claritromicina**, **ETV**, **RPV**, **hipérico**, **itraconazol**, **posaconazol**, **terfenadina**, **midazolam**, **pimozida**, **SQV sin potenciar**, **terfenadina** y **triazolam**. También con inhibidores de la proteasa del VHC como el **boceprevir**.

##### • Fármacos que potencialmente pueden interactuar:

- La asociación con **rifampicina** produce una disminución del AUC del EFV. Debe aumentarse la dosis de EFV hasta 800 mg.
- La asociación con **rifabutina** implica aumentar la dosis diaria de rifabutina hasta un 50%; 450-600 mg / día rifabutina. En regímenes donde la rifabutina se administre 2 ó

3 veces por semana en combinación con EFV, la pauta debe ser de 450-600 mg / 3 veces semana de rifabutina.

- Antifúngicos: la administración con **caspofungina** requiere un aumento de la dosis de mantenimiento del antifúngico. En lo que se refiere a los azólicos, está contraindicado con **posaconazol** y con **itraconazol** y **voriconazol** debe realizarse MT, aumentándose la dosis de ambos antifúngicos (itraconazol y voriconazol).
- Anticoagulantes orales **AVK**: el EFV podría aumentar o reducir el INR por lo que se debe monitorizar estrechamente el INR
- Macrólidos: disminuye la biodisponibilidad de la **claritromicina**, aunque no interacciona con la azitromicina.
- Antiepilépticos: no recomendado la administración conjunta con **carbamazepina**, por efecto inductor. También está descrito aumento de las Cp de **fenitoína** y disminución de las de EFV. Se requiere MT siempre que se administren ambos fármacos.
- Estatinas: disminuye su biodisponibilidad, sobre todo de **simvastatina**, **atorvastatina** y **pravastatina**.
- **Inmunosupresores**: reduce las Cp de **tacrolimus**. Debe de realizarse MT de los inmunosupresores.
- **Metadona**: puede requerir aumento de la dosis de opiáceo.
- FAR
  - **IDV**: debe de aumentarse la dosis de IDV o administrar potenciado con RTV.
  - **SQV**: debe administrarse potenciado con RTV.
  - **LPV/RTV**: disminuye la biodisponibilidad de LPV, sería necesario la MT de éste.
  - **DRV/RTV**: en pautas diarias de 900 mg /100 mg / 24 h no deben administrarse conjuntamente, o realizar MT de DRV ya que disminuye su AUC y Cmin en más de un 50%.
  - **MVC**: si se administra sin inhibidor enzimático, debe de aumentarse la

dosis del MVC hasta 600 mg / 12 h. Si se coadministran inhibidores enzimáticos la dosis de MVC será de 150 mg / 12 h.

- Otros fármacos: disminuye las Cp de **Atovacuna/proguanil** necesitando un aumento de dosis.

#### Idea Clave

- *El EFV podría aumentar las Cp de los fármacos metabolizados a través del CYP3A4 aunque es más probable que las disminuya. Principales fármacos metabolizados por el CYP3A4: alprazolam, amiodarona, amlodipino, amprenavir, ciclofosfamida, ciclosporina, clonacepam, cloracepato, dexametasona, diazepam, disopiramida, estazolam, etionamida, fentanilo, finasterida.*

#### Etravirina (ETR)<sup>4,46</sup>

##### • Fármacos cuya asociación debe evitarse:

- **Carbamacepina, EFV, fenitoína, fenobarbital, hipérico, NVP, RPV, rifampicina, TPV/RTV**, en general **IP no potenciados**.

##### • Fármacos que potencialmente pueden interactuar:

- **Inhibidores de la bomba de protones**: aunque aumentan la biodisponibilidad de la ETR, no parece necesario realizar ajuste de dosis.
- **Rifampicina**: no se recomienda la asociación por la reducción considerable de las Cp de ETR. Puede asociarse rifabutina aunque disminuye las Cp de ETR.
- Macrólidos: se disminuye las Cp de **claritromicina** y aumentan las Cp de ETR. Utilizar azitromicina para el tratamiento del *Mycobacterium avium complex* (MAC).
- Anticoagulantes orales **AVK**: la ETR podría aumentar o reducir el INR por lo que se debe monitorizar estrechamente el INR.
- Antifúngicos: disminución de las Cp de **itraconazol** y **ketoconazol**. La asociación con voriconazol, produce aumento de las Cp del antifúngico y de la ETR.

- **Estatinas:** aunque puede disminuir las Cp de algunas estatinas, no se recomienda ningún ajuste de dosis.
- **Inmunosupresores:** los datos de IF son escasos, pero se recomienda la MT estrecha de los inmunosupresores si se asocian con la ETR.
- Metadona: no interacciona.
- FAR:
  - **IDV:** debe evitarse la asociación sin potenciar. Tampoco hay evidencia de la asociación IDV/RTV y ETR.
  - **RTV:** no administrar a dosis plenas del IP.
  - **NFV:** sin datos, no asociar.
  - **MVC:** si se administra sin inhibidor enzimático, debe de aumentarse la dosis del MVC hasta 600 mg / 12 h. Si se coadministran inhibidores enzimáticos la dosis de MVC será de 150 mg / 12 h.
- Otros: disminuye las Cp de **sildenafil**, por lo que puede ser necesario aumentar las dosis

#### Idea Clave

- *ETR podría aumentar las Cp de los fármacos metabolizados a través del CYP3A4 aunque es más probable que las disminuya. Principales fármacos metabolizados por el CYP3A4: alprazolam, amiodarona, amlodipino, amprenavir, ciclofosfamida, ciclosporina, clonazepam, cloracepato, dexametasona, diazepam, disopiramida, estazolam, etionamida, fentanilo, finasterida.*

#### CASO CLÍNICO Interacción EFV - voriconazol

- *Paciente varón VIH positivo tratado anteriormente con FAR, pero que había decidido suspender su tratamiento por decisión propia años antes. Ingresa en urgencias con fiebre de un mes de evolución, anorexia y pérdida de peso en ese último mes, además de presentar cefalea desde hace 7 días. En el momento de la exploración el paciente refiere cefalea hemicraneal de predominio frontal que empeora con el decúbito. También refiere náuseas y vómitos ocasionales asociados a la cefalea. La exploración física revela adenopatías periféricas. Se cursaron las siguientes pruebas complementarias: analítica general, hemocultivos, TAC craneal y se realizó una punción lumbar (PL). El hemocultivo fue positivo para Cryptococcus neoformans. El TAC craneal reveló algunas alteraciones no específicas y la PL mostró un LCR transparente de color ambarino con una presión de 260 mmH<sub>2</sub>O que dió positivo al antígeno (Ag) del criptococo. Se establecieron los siguientes diagnósticos: meningitis por Cryptococcus neoformans e infección por VIH. Se inició tratamiento antifúngico con anfotericina B 0.7 mg/kg/24 y flucitosina 25 mg/kg/6h en perfusión intravenosa (PIV). No había datos de los marcadores de evolución por la infección por VIH. Se esperó a restaurar de nuevo el TAR hasta que se produjera una mejoría de la meningitis fúngica. A los 7 días, los resultados del antifungigrama mostraron que el Cryptococcus neoformans era sensible a: anfotericina B, flucitosina, fluconazol y voriconazol. El cultivo del LCR dió positivo al Criptococo. La CV fue de 1.100.000 copias/mL y el recuento de linfocitos T CD4 fue de 7 cel/mm<sup>3</sup>. Dos semanas después de comenzar el tratamiento antifúngico, la evolución clínica del paciente fue satisfactoria, sin fiebre ni cefaleas, se decidió dar el alta al paciente y realizar controles en Hospital de Día (HD).*
- *Para continuar el tratamiento antifúngico se suspendió la anfotericina B y flucitosina y se inició tratamiento con voriconazol 200 mg/12h. Tras 7 días de tratamiento con voriconazol se inició la TAR que consistió en: ABC 600 mg / 3TC 300 mg cada 24 h, EFV 600 mg/24h, además de incluir trimetoprim-160 mg; sulfametoxazol - 800 mg/24 h, ácido fólico 15 mg / 24h y lorazepam 1 mg / 24h, manteniendo el voriconazol. Todos los fármacos se administraron por vía oral.*

- A los 7 días de iniciar el TAR y en un control del HD, el paciente refiere intolerancia al EFV, con desvanecimientos y caídas. De la analítica urgente destacó el valor de la CK que fue de 3940 UI/L. La orientación diagnóstica que se estableció fue: deshidratación, rabdomiolisis secundaria a las caídas, posible recidiva por meningitis criptocócica, infección por VIH. El paciente ingresó en planta, se suspendió el TAR y el voriconazol (22 días de tratamiento, de los cuales, 15 días asociado al TAR) sustituyéndose por fluconazol 400 mg/24 PIV y se inició fluidoterapia intravenosa para rehidratar. A las 48 h del ingreso se re-evalúa el tratamiento antifúngico y se sustituye el fluconazol por posaconazol a dosis de 400 mg /12h por vía oral. Se sospechó un síndrome tóxico por fármacos, en concreto por EFV, realizándose MT del ARV y también del voriconazol, a pesar de haberse suspendido anteriormente. Se inició tratamiento con clometiazol a dosis de 384 mg/8h. A los 3 días de anulación del TAR y del voriconazol, el EFV presentó una Cmin= 4,61 µg/mL (Cmin= 1,0 - 4,0 µg/mL) y la del voriconazol Cmin=12,73 µg/mL (Cmin= 1,0 µg/mL -5,5 µg/mL).
- Ante estos resultados y la sintomatología que presentaba el paciente, se diagnosticó de síndrome confusional por EFV. A los 10 días de haber suspendido el tratamiento, el EFV presentó una Cmin= 4,27 µg/mL (figura 38) y el voriconazol una Cmin= 0,46 µg/mL. El paciente empezó a presentar mejoría neurológica. Se inició un nueva TAR y como tratamiento antifúngico se utilizó posaconazol 400 mg/12 h vía oral. El paciente se dió de alta y se controló en el Hospital de Día.

## Discusión

- Este caso muestra dos IF; el efecto inhibitor del voriconazol sobre el EFV y un posible efecto inhibitor del EFV sobre el antifúngico, destacando la toxicidad que se produjo por las elevadas Cp del EFV, que requirió incluso el ingreso hospitalario del paciente.
- El EFV es un NN, que se metaboliza a nivel hepático, siendo sustrato del isoenzima CYP3A4 y del CYP2B6, con capacidad inhibitor *in vitro* e inductora *in vivo* del CYP3A4. Por otro lado, el voriconazol es un antifúngico triazolico, derivado del fluconazol que se metaboliza ampliamente a nivel hepático, con un aclaramiento dosis-dependiente. El principal isoenzima que lo metaboliza mayoritariamente es el CYP2C19, seguido del CYP3A4 y en menor proporción por CYP2C9. Estos 3 isoenzimas son también inhibidos por el propio voriconazol.
- Esta IF, en la que se produce inhibición del metabolismo del EFV, es compatible con la descrita en la ficha técnica, en la cual se indica la necesidad de disminuir la dosis del EFV hasta una 50 % (300 mg / 24h) cuando se asocia a voriconazol.

- El efecto inhibitor del EFV sobre el voriconazol es controvertido, y en este caso paradójico. La MT de voriconazol mostró una Cmin aumentada, cuando es de esperar un efecto inductor de EFV, con una Cmin disminuida de voriconazol. Así, la evidencia muestra que la asociación de ambos fármacos, puede producir una disminución de la biodisponibilidad del antifúngico. Este caso, complejo, plantea la hipótesis de que en el paciente la vía metabólica principal del antifúngico se realizara mayoritariamente por el isoenzima CYP2C19, y que el EFV, que presenta efecto inhibitor sobre éste isoenzima, habría elevado de la Cmin del voriconazol. Este aumento produciría una inhibición importante del isoenzima CYP3A4 que también influiría en el EFV, aumentando su Cmin hasta alcanzar concentraciones tóxicas, que se manifestaron en el paciente.
- Para objetivar aún más esta hipótesis, podrían haberse realizado los polimorfismos del citocromo P450 y del isoenzima CYP2C19, prueba que no se realizó. Es de esperar que la publicación de más estudios en un futuro próximo confirme o descarten esta hipótesis.

## Rilpivirina (RPV)<sup>4,47</sup>

### • Fármacos cuya asociación debe evitarse:

Se trata de un NN sustrato del isoenzima CYP3A4. También presenta efecto inhibitor de la Gp-P "*in vitro*". Los fármacos inhibidores e inductores podrán afectar sus Cp. Destacarían principalmente como inductores los antiepilépticos del tipo: **carbamazepina**, **oxcarbazepina**, **fenobarbital**, **fenitoína** y **las rifamicinas**: rifabutina, rifampicina, rifapentina. Los **IBP** pueden aumentar el pH gástrico y disminuir las Cp de RPV. La **dexametasona** en dosis múltiples y el **hipérico** (*Hypericum perforatum*) actuarían como inductores enzimáticos. También deben evitarse los **inhibidores de la proteasa del VHC**, concretamente el boceprevir por falta de datos, y algunos FAR como el **EFV**, la **ETR** y la **NVP**.

### • Fármacos que potencialmente pueden interactuar:

- **Anti H<sub>2</sub>**: la administración concomitante puede causar una reducción significativa de las Cp de RPV (disminución de la absorción, aumento del pH gástrico). Si se utilizan los antagonistas de los receptores H<sub>2</sub>, deberían administrarse una vez al día, con una pauta estricta de administración de al menos 12 horas antes o 4 horas después de RPV.
- **Antiácidos** (sales de aluminio, magnesio y carbonatos). Especial precaución ya que el aumento del pH gástrico puede generar disminución de la absorción de RPV. Los antiácidos sólo se deben administrar al menos 2 horas antes o 4 horas después de RPV.

- Metadona: no interacciona. Precaución.
- **Anticoagulantes orales:** no se descarta IF con dabigatran etexilato por inhibición de la Gp-P por parte de RPV. Especial precaución.
- Macrólidos: **claritromicina** y **eritromicina** pueden aumentar las Cp de RPV. Si se necesita un macrólido valorar la posibilidad de utilizar azitromicina.
- Antifúngicos: los **antifúngicos azólicos** pueden aumentar las Cp de RPV. Si la dosis de RPV es de 25 mg, no es necesario el ajuste de dosis.
- Estatinas: no se recomienda ningún ajuste de dosis.
- FAR:
  - **IP:** posible aumento de las Cp de RPV.
  - **NFV:** sin datos, no asociar.
  - **MVC:** No se prevee IF.
- **Fármacos que aumentan el intervalo QT:** Se han publicado algunos datos sobre el potencial de una interacción farmacodinámica entre RPV y los fármacos que prolongan el intervalo QT del electrocardiograma (ECG). En sujetos sanos, dosis altas de RPV provocaron un aumento del intervalo QT del ECG.
- Otros: sildenafil, no es necesario el ajuste de dosis. Telaprevir, no es necesario el ajuste de dosis con los datos actuales. Para **boceprevir** no hay datos, por lo que no se recomienda la administración conjunta. **Metformina**, podrían aumentar las Cp de este antidiabético, por lo que se recomienda especial precaución cuando se inicia o suspende la RPV.

#### Idea Clave

- *La RPV es un sustrato del isoenzima CYP3A4, por lo que los fármacos inductores e inhibidores de este isoenzima pueden disminuir o aumentar las Cp de RPV. Debe considerarse también que el pH gástrico aumentado disminuye su absorción, contraindicándola con los IBP.*

### 3.3.3. IF de los Inhibidores de la Proteasa (IP)

Los IP constituyen una de las familias de FAR más compleja en cuanto al tipo y número de IF que producen o que potencialmente pueden producir.

RTV, utilizado básicamente como potenciador farmacocinético del resto de IP del grupo, es un potente inhibidor de los isoenzimas CYP3A4, 2D6, y de la Gp-P. También tiene efecto inductor de varios isoenzimas del citocromo P450 como son: CYP1A2, CYP3A4, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, así como inductor de la glucuronidación; además es capaz de autoinducir su propio metabolismo.

NFV es inhibidor del CYP3A4 y de forma más débil inhibidor de CYP2C19, CYP2D6, CYP1A2 y CYP2B6. Por el contrario, es inductor de la glucuronidación. IDV es un inhibidor del CYP3A4. SQV es un inhibidor débil del CYP3A4. FPV puede ser inhibidor o inductor del CYP3A4. LPV/RTV inhibe el CYP3A4 *in vitro* y, en menor proporción inhibe el CYP2D6; *in vivo* induce su propio metabolismo, e induce los isoenzimas CYP2C9, CYP2C19 y la glucuronidación. ATV es inhibidor del CYP3A4 e inhibidor de la UDPGT1A1 (enzima encargado de la glucuronidación de la bilirrubina) y TPV/RTV *in vivo* y en estado de equilibrio estacionario es un inductor de CYP2C9, CYP1A2 y de la glucuronidación e inhibidor del CYP3A4 y CYP2D6, también induce levemente Gp-P. Con estas características metabólicas, se hace difícil predecir el efecto neto de la combinación TPV/RTV, sobre los fármacos que sean sustratos de ambos, aunque el efecto neto es inductor.

#### Ritonavir (RTV)<sup>4, 48</sup>

##### • Fármacos cuya asociación debe evitarse:

- Alfuzosina, amiodarona, anticonceptivos orales, astemizol, cloracepato, clozapina, colchicina sobre todo en insuficiencia renal o hepática, diazepam, dabigatran, derivados de la ergotamina, disulfiram, estatinas (excepto pravastatina), flecainida flurazepam, fluticasona, halofantrina, hipérico, lumefantrina, meperidina, metanfetamina, midazolam oral, pimizida, piroxicam, propafenona, quinidina, salmeterol, sildenafil (hipertensión pulmonar), terfenadina, triazolam, voriconazol y zolpidem. También con inhibidores de la proteasa del VHC. Solo puede administrarse el **telaprevir** cuando se utiliza la asociación **ATV/RTV**.

##### • Fármacos que potencialmente pueden interactuar:

- **Rifampicina:** disminuye la biodisponibilidad del RTV, a dosis plenas no requiere ajuste de dosis. La asociación puede incrementar la toxicidad hepática.

- **Rifabutin**a: debe ajustarse la dosis a RFB 150-300 mg 3 veces/semana, aunque puede ser insuficiente y requerir dosis más altas: rifabutin 300 mg tres veces semana.
- Macrólidos: puede requerir un ajuste de dosis de la **claritromicina** si la función renal está alterada.
- Antiepilépticos: puede disminuir las Cp de **fenitoína** y **lamotrigina** y de **valproico**, aunque se han notificado casos de aumento de Cp de **carbamacepina** con toxicidad del antiepiléptico.
- Anticoagulantes orales **AVK**: En general, los IP pueden alterar las Cp de los anticoagulantes cumarínicos. Existen casos descritos de reducción del efecto anticoagulante con requerimiento de aumento de dosis de acenocumarol y warfarina al asociarlos a RTV o IDV. Monitorizar estrictamente el tiempo de protrombina.
- **Anticonceptivos orales**: disminuye la biodisponibilidad de etinilestradiol. No debe administrarse junto con anticonceptivos que contengan etinilestradiol o noretindrona.
- Antifúngicos: puede administrarse con fluconazol y con ketoconazol e itraconazol no se recomienda mas de 200 mg /24h. No se recomienda con **voriconazol**, ya que puede disminuir su biodisponibilidad de forma muy significativa.
- **Estatinas**: la pravastatina es la única estatina que parece no interactuar.
- **Colchicina**: para profilaxis: Si el IP está potenciado: 0,3 mg c/24 h-48 h; colchicina con FPV no potenciado: 0,3-0,6 mg / día. Para el tratamiento: Si el IP está potenciado: 0,6 mg + 0,3 mg 1 h después y no readministrar antes de 3 días. Colchicina con FPV no potenciado: 1,2 mg y no readministrar antes de 3 días. Fiebre mediterránea familiar: colchicina con IP potenciado: máximo 0,3 mg / 12 h; con FPV no potenciado: máximo 0,6 mg / 12 h (utilizar colchimax® de 0.5 mg).
- Fármacos utilizados en el tratamiento de la Hipertensión pulmonar:
  - **Bosentan**: si el paciente recibe IP e inicia bosentan: iniciar 62,5 mg c/24-48 h. Si el paciente recibe bosentan e inicia IPs: suspender bosentan un mínimo 36 horas antes y no reiniciar hasta 10 días después de iniciar el IP a una dosis de 62,5 mg c/24-48h. No se recomienda asociar bosentan a ATV no potenciado por riesgo de reducción de niveles plasmáticos del FAR.
  - **Tadalafilo**: si el paciente recibe IP e inicia tadalafilo: iniciar 20 mg c/24 h y aumentar luego a 40 mg / día según tolerancia. Si el paciente recibe tadalafilo y debe iniciar IP: suspender tadalafilo mínimo 24h antes y no reiniciar hasta 7 días después de iniciar el IP a una dosis de 20 mg c/24 h, luego aumentar a 40 mg / día.
- **Oseltamivir**: los IP inhiben la Gp-P y podrían aumentar la penetración de oseltamivir en el SNC incrementando los efectos adversos, si se asocian debe de monitorizarse los efectos adversos.
- Inmunosupresores: puede aumentar las Cp de la **ciclosporina**, **prednisona**, **tacrolimus** y **sirolimus**. Debe realizarse MT del inmunosupresor y monitorizar la toxicidad. Podría interactuar con **micofenolato de mofetilo** por la inducción de la glucoronidación y disminuir sus Cp, por lo que debería de realizarse MT del inmunosupresor.
- Para el **tacrolimus**: se ha descrito una interacción grave con **LPV/RTV** (pueden ser necesarios menos de 1 mg de tacrolimus a la semana y puede ser necesario esperar de 3 a 5 semanas (según función hepática) antes de administrar otra dosis de tacrolimus al iniciar LPV/RTV. También se ha descrito interacción con otros IP, como es caso del **NFV** y del **IDV**, requiriéndose en un estudio unos 0,6 mg diarios de tacrolimus con estos IP. Tras el cambio de NFV por FPV no potenciado pueden requerirse aumentos de dosis (se han descrito reducciones del 50% de sus Cp).
- Opiáceos: puede ser necesario aumentar la dosis de **metadona** y por el contrario puede ser necesario disminuir la dosis de **oxicodona**.
- Otros fármacos: disminuye la biodisponibilidad de **albendazol** y **mebendazol**. También disminuye las Cp de **bupropión**. Hay datos de que en pacientes tratados con **fluticasona** inhalada y **RTV** se produjo supresión adrenal. Con **fluoxetina** se han descrito 3 casos de síndrome serotoninérgico. Puede aumentar significativamente la biodisponibilidad de **sildenafilafilo**, **vardenafilo** y **tadalafilo**. La asociación con **vinblastina** puede aumentar el riesgo de neutropenia.

Como ideas clave resumen destacan:

#### Ideas Clave

- RTV puede aumentar las Cp de los fármacos que se metabolizan a través del isoenzima CYP3A4: alfentanilo, antagonistas del calcio, carbamacepina, ciclosporina, citostáticos (etopósido, docetaxel, paclitaxel, tamoxifeno, vinblastina y vincristina), clonazepam, dexametasona, disopiramida, eritromicina, etosuximida, fentanilo, lidocaina, loratadina, nefazodona, ondansetron, prednisona, quinina, rifampicina, sertralina, tacrolimus, taxol y trazodona.
- RTV puede aumentar la biodisponibilidad de los fármacos que se metabolizan a través del isoenzima CYP2D6: amitriptilina, clomipramina, clorpromacina, desipramina, fluoxetina, haloperidol, imipramina, maprotilina, metoprolol, mexiletina, nortriptilina, paroxetina, perfenazina, pindolol, propranolol, risperidona, timolol, tioridacina, tramadol y venlafaxina.
- RTV puede aumentar o disminuir las Cp de los fármacos que se metabolizan a través de las isoenzimas CYP2C9 y CYP2C19: diclofenac, ibuprofeno, indometacina, fenitoína, gliburida, glipizida, lansoprazol, losartan, omeprazol, proguanilo y tolbutamida.
- RTV puede disminuir las Cp de los fármacos que se metabolizan a través del isoenzima CYP1A2: teofilina, tacrina, clozapina, tizanidina.
- RTV puede disminuir las Cp de los fármacos que se metabolizan por glucuronidación: atovaquona, clofibrato, codeína, difenoxilato, ketoprofeno, ketorolaco, lamotrigina, loracepam, metoclopramida, morfina, naproxeno, oxacepam, propofol, temazepam y valproico.

#### CASO CLÍNICO

##### Interacción IP - carbamacepina

- Paciente varón, con antecedentes de crisis comiciales, diagnosticado de infección por el VIH, que inicia TAR oral con ddl 250 mg/24h, 3TC 300 mg/24h y EFV 600 mg/24h. Como tratamiento antiepiléptico se prescribe carbamazepina (CBZ) 600 mg en desayuno, cena y 400 mg en la comida y lamotrigina 500 mg/12h. La evolución de la infección por el VIH y la evolución neurológica son satisfactorias destacando un recuento de linfocitos T CD4 de 356 cel/mm<sup>3</sup>, una CV indetectable, sin episodios tonicoclónicos. La MT de la CBZ mostró una C<sub>min</sub>=10,6 mg/L (intervalo 4-12 mg/L). A los diez meses el paciente mostró episodios tonicoclónicos con convulsiones y crisis de ausencia nocturnas, por lo que el neurólogo decidió sustituir la lamotrigina por levetiracetam 500 mg/12h, el TAR se mantuvo igual. La evaluación neurológica del tratamiento a los 15 meses, mostró que habían desaparecido los episodios de convulsiones tonicoclónicas aunque todavía se mantenían las crisis de ausencia nocturnas. Se sospecha toxicidad por EFV y se inició SQV 1500 mg/24h y RTV 100 mg/24h, continuando con ddl 250 mg/24h, 3TC 300 mg/24h. En ese momento, la CV permanecía indetectable y la cifra de linfocitos T CD4 era de 500 cel/mm<sup>3</sup>. El paciente continuó de forma concomitante con CBZ 600 mg en desayuno, cena y 400 mg en la comida asociada a levetiracetam 500 mg/12h. Al mes de la nueva pauta de TAR, el paciente refiere visión borrosa, temblores y cefalea, síntomas asociados a posible toxicidad por CBZ.
- Se realizó MT de las C<sub>min</sub> de CBZ previas a cada administración a lo largo del día: C<sub>min</sub>1= 20,0 µg/mL (4-10 µg/mL), C<sub>min</sub>2= 22,8 µg/mL (4-10 µg/mL), C<sub>min</sub>3= 23,8 µg/mL (4-10 µg/mL). También se realizó MT de los IP, destacando: C<sub>min</sub> SQV: <0,05 µg/mL y AUC= 5 µg·h/mL y para RTV, C<sub>min</sub> RTV: <0,05 µg/mL. Ante esta situación se sustituyó la CBZ por oxcarbazepina (OXC) a dosis de 600 mg/12h asociado al levetiracetam y el TAR fue de: LPV y RTV a dosis de 400 mg y 100 mg/12h respectivamente. Al mes de este nuevo tratamiento, la MT del paciente mostró para el LPV una C<sub>min</sub>= 4,1 µg/mL (1- 4 µg/mL) y para el RTV la C<sub>min</sub>= 0,4 µg/mL. No se determinaron las Cp de OXC, aunque la evolución neurológica fue satisfactoria, desapareciendo la sintomatología de intoxicación por CBZ.

## Discusión

- Este caso muestra un efecto inhibidor enzimático sobre la CBZ. Este fármaco antiepiléptico, se metaboliza mayoritariamente a través del isoenzima CYP3A4 y en menor medida por el isoenzima CYP2C8, generando un metabolito 10,11-epoxi-carbamazepina, con actividad anticonvulsivante y que puede provocar toxicidad como el fármaco original.
- La CBZ es un inductor del CYP3A4, y su inducción enzimática se ha puesto de manifiesto en IF con diferentes fármacos incluidos algunos casos que han generado fracaso del TAR. Las IF por inducción e inhibición enzimática se manifestaron claramente cuando se introdujeron los IP SQV y RTV en el tratamiento. Sobre todo cuando se introdujo el RTV, un potente inhibidor de los isoenzimas del citocromo P450, con una inhibición del CYP3A dosis dependiente.
- La administración conjunta de los IP con la CBZ durante un mes, produjo síntomas relacionados con una posible toxicidad por sobreexposición del antiepiléptico: visión borrosa, temblores, cefalea. Estos efectos adversos se encuentran descritos en su ficha técnica. Cabe destacar que la IF de los IP sobre la CBZ y el efecto tóxico por sobreexposición, está documentada por diversos casos aislados y publicados.
- En este caso, se decidió el cambio de la CBZ por OXCZB, un análogo estructural (10, 11-dihidro-10-oxcarbazepina), pero con un perfil farmacocinético diferente, ya que tanto el fármaco, como su metabolito farmacológicamente activo (el monohidroxi-derivado: MHD) son inductores débiles *in vitro* e *in vivo* de los isoenzimas CYP3A4 y CYP3A5. Cabe destacar, que las IF descritas para este fármaco son inferiores que para la CBZ, sobre todo si se comparan las fichas técnicas y la evidencia. En este caso, no se apreció efecto inductor de la OXCZB sobre los IP, ya que los resultados de la MT fueron satisfactorios. Esto puede ser debido a que la asociación LPV/RTV genera una inhibición inferior que si se utiliza el RTV por separado. No hubo tampoco sintomatología de toxicidad por sobreexposición del antiepiléptico. Se descartaron posibles IF por levetiracetam. Se plantea pues la posibilidad de utilizar la OXCZB por CBZ en esta población de pacientes. Es de esperar que estudios posteriores corroboren o descarten esta estrategia terapéutica.

### CASO CLÍNICO Interacción RTV - voriconazol

- Se trata de un paciente que ingresa en urgencias por fiebre de 40°C que había evolucionado a cefalea de predominio occipital, con náuseas y vómitos. Se realizó serología para el VIH, resultando positiva, además de diagnosticarse de meningitis por *Cryptococcus neoformans*.
- Se inició tratamiento antifúngico con anfotericina B convencional a dosis de 0,7 mg/kg/24 y flucitosina 25 mg/kg/6h ambas en perfusión intravenosa. La cefalea se trató con paracetamol a dosis de 1g/8h PIV. A los cuatro días de tratamiento antifúngico, el paciente mejoró clínicamente. No se decidió el TAR hasta que no se tuvieron los resultados del estudio de resistencias. Se decide realizar cambio del tratamiento antifúngico pasando a voriconazol, iniciándose el tratamiento a las dosis de 400 mg/12 h vía oral el primer día y 200 mg/12 h a partir del segundo día de tratamiento. A los 25 días, los resultados del estudio de resistencias del VIH mostraron que no había mutaciones para el gen de la TI, ni para el gen de la proteasa. El cultivo del LCR fue negativo. A partir de este momento se plantea el TAR, pasando el paciente a régimen ambulatorio. Para iniciar el TAR, se planteó la administración de dos AN asociados a uno o dos IP o un NN como EFV. Tras evaluar la pauta más adecuada se decide iniciar el TAR con ETC 200 mg/24h, TNF 300 mg /24, SQV 2000 mg/24 h y RTV 100 mg/24h asociado a voriconazol 200 mg/12h por vía oral. Se descartó el EFV por el riesgo de IF con el voriconazol. La MT al inicio del TAR mostró unas Cmin de voriconazol de 1,1 µg/mL (1,0 µg/mL -5,5 µg/mL), por lo que se decidió aumentar la dosis del antifúngico a 300 mg/12h por vía oral.
- Se planteó MT de las Cp del antifúngico y de los IP a los 15 días, mostrándose los siguientes resultados: Cmin SQV= 0,08 µg/mL, RTV indetectable y Cmin voriconazol = 3,9 µg/mL. A partir de estos resultados, se sospecha interacción de los IP con voriconazol y se incrementan las dosis de SQV y RTV 1000 mg/12h y 100 mg/12h respectivamente por vía oral, manteniendo las dosis de voriconazol en 300 mg/12h vía oral y de los AN. Diez días después, los resultados de la MT fueron de: SQV Cmin = 0,99 µg/mL, RTV Cmin = 0,45 µg/mL y el voriconazol presentó una Cmin = 1,1 µg/mL. A los 7 días se volvió a realizar MT, mostrando resultados de SQV Cmin= 1,38 µg/mL, voriconazol Cmin = 0,8 µg/mL y el RTV mantuvo la Cmin en 0,35 µg/mL. Con estos resultados, se aumentó la dosis de voriconazol a 400 mg/12h, manteniendo el resto de fármacos en la misma posología y dosis; 15 días después, el paciente no mostró clínica de toxicidad por voriconazol, con valores de AST y ALT de 72 UI/L y 61 UI/L respectivamente y sin alteraciones de la visión.

## Discusión

- En este caso se muestra una IF por efecto inductor del RTV sobre el voriconazol. Se evidenció principalmente cuando se aumentaron las dosis de RTV, siempre utilizando este IP como potenciador farmacocinético del SQV. Este IP es un sustrato del CYP3A4, de la Gp-P, y en menor medida del CYP2D6, además, presenta un efecto paradójico dependiente de la dosis sobre el CYP3A4 y la Gp-P, que puede provocar tanto inhibición como inducción. De forma más concreta, el RTV también presenta una acción inhibitoria moderada dosis dependiente del isoenzima CYP2D6, y efecto inductor sobre los isoenzimas CYP3A, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 y CYP2C19. Cabe destacar que el voriconazol es un antifúngico metabolizado de forma primaria por el isoenzima CYP2C19 y también, pero en menor grado, por el CYP3A4 y el 2C9.
- Hay estudios que muestran que la administración de RTV, tanto a dosis altas (400 mg / 12 h) como a dosis bajas (100 mg / 12 h) producían una disminución del AUC entre un 39-82% del voriconazol. Así, la administración conjunta del voriconazol con RTV a dosis altas (400-600 mg) está contraindicada por la posibilidad de generar fallo terapéutico en el tratamiento antifúngico. La administración concomitante con dosis bajas, no está recomendada, valorando siempre el beneficio-riesgo de esta asociación y realizando MT del antifúngico. En este caso, se siguieron estas recomendaciones, de forma que aunque se produjo la IF, la evolución clínica fue satisfactoria.

## Nelfinavir (NFV)<sup>4,49</sup>

### • Fármacos cuya asociación debe evitarse:

- **Alfuzosina, anticonceptivos orales, astemizol, bupropion, simvastatina, colchicina** (si insuficiencia renal o hepática), **dabigatran, derivados de la ergotamina, hipérico, halofantrina, midazolam, inhibidores de la bomba de protones, pimozida, rifampicina, salmeterol, sildenafilo** (hipertensión pulmonar), **terfenadina y triazolam**. También con inhibidores de la proteasa del VHC como el **boceprevir** y **telaprevir** por falta de información hasta el momento.

### • Fármacos que potencialmente pueden interactuar:

- **Rifabutina**: deben ajustarse las dosis: 1000 mg c/8 h ó 1250 mg c/12 h NFV y 150 mg c/24 h ó 300 mg/ 3 veces semana de rifabutina.

- **Antiepilépticos**: pueden disminuir las Cp de NFV. Debe realizarse MT de ambos fármacos. Se han descrito también casos de toxicidad por **carbamazepina**.
- **Anticoagulantes orales AVK**: en general, los IP pueden alterar las Cp de los anticoagulantes cumarínicos. Existen casos descritos de reducción del efecto anticoagulante con requerimiento de aumento de dosis de acenocumarol y warfarina al asociarlos a RTV ó IDV. Monitorizar estrictamente el tiempo de protrombina.
- **Anticonceptivos orales**: disminuye la biodisponibilidad de etinilestradiol. No debe administrarse junto con anticonceptivos que contengan etinilestradiol o noretindrona.
- **Antifúngicos**: **voriconazol**, no hay datos pero podrían afectarse las Cp de ambos fármacos, se recomienda MT.
- **Estatinas**: **lovastatina** y **simvastatina** están contraindicadas. Con fluvastatina interacción poco probable. Pravastatina es segura pero puede requerir un incremento de dosis. La atorvastatina puede asociarse, pero iniciándose con dosis bajas, un máximo de 10 mg / día.
- **Colchicina**: las pautas a seguir son las mismas que para RTV.
- **Fármacos utilizados en el tratamiento de la hipertensión pulmonar**: las pautas a seguir son las mismas que para RTV.
- **Oseltamivir**: los IP inhiben la Gp-P y podrían aumentar la penetración de oseltamivir en el SNC incrementando los efectos adversos, si se asocian debe de monitorizarse estos efectos.
- **Inmunosupresores**: puede aumentar las Cp de la **ciclosporina, prednisona, tacrolimus** y **sirolimus**. Debe realizarse MT del inmunosupresor y monitorizar la toxicidad. Podría interactuar con **micofenolato de mofetilo** por la inducción de la glucoronidación.
- **Otros fármacos**: puede aumentar significativamente la biodisponibilidad de **sildenafilo, vardenafil** y **tadalafil**. Hay un caso descrito con **felodipino**. La asociación con **vinblastina** puede aumentar el riesgo de neutropenia.
- **NFV** puede aumentar las Cp de los fármacos que se metabolizan a través del isoenzima CYP3A4 y disminuir las Cp de los que experimentan glucuronidación: Ideas clave IP-1 e IP-5.

**Indinavir (IDV)**<sup>4,50</sup>• **Fármacos cuya asociación debe evitarse:**

- Principalmente: alfuzosina, amiodarona, astemizol, ATV, colchicina, estatinas (excepto atorvastatina, fluvastatina y pravastatina), derivados de la ergotamina, halofantrina, hipérico, midazolam, pimizida, salmeterol, sildenafilo, terfenadina, triazolam. También con inhibidores de la proteasa del VHC como el boceprevir y telaprevir por falta de información hasta el momento.

• **Fármacos que potencialmente pueden interactuar:**

- **Antiácidos:** espaciar la administración como mínimo una hora.
- **Inhibidores de la bomba de protones:** administrar el IDV potenciado con RTV.
- Tuberculostáticos: **rifampicina:** contraindicada, incluso potenciado con RTV. Si se utiliza **rifabutina** utilizar dosis de 1000 mg c/8 h de IDV y 150 mg c/24 h ó 300 mg de rifabutina 3 veces/semana.
- Antiepilépticos: pueden afectarse las Cp de ámbos. Realizar MT de IDV y del antiepiléptico (**fenitoína, fenobarbital y carbamazepina**).
- Anticoagulantes orales **AVK:** en general, los IP pueden alterar las Cp de los anticoagulantes cumarínicos. Existen casos descritos de reducción del efecto anticoagulante con requerimiento de aumento de dosis de acenocumarol y warfarina al asociarlos a RTV o IDV. Monitorizar estrictamente el tiempo de protrombina.
- Antifúngicos: la asociación con **ketoconazol** requiere disminuir la dosis de IDV. Si se asocia a **voriconazol** debería realizarse MT de ambos fármacos.
- Estatinas: **lovastatina** y **simvastatina** contraindicadas. Con fluvastatina y pravastatina interacción poco probable. **Atorvastatina:** asociar con precaución (iniciar con dosis bajas máximo 10 mg / día).
- **Colchicina:** las pautas a seguir son las mismas que para RTV.
- Fármacos utilizados en el tratamiento de la **hipertensión pulmonar:** las pautas a seguir son las mismas que para RTV.

- **Oseltamivir:** los IP inhiben la glicoproteína-P y podrían aumentar la penetración de oseltamivir en el SNC incrementando los efectos adversos, si se asocian debe de monitorizarse los efectos adversos.
- Inmunosupresores: puede aumentar las Cp de la **ciclosporina, prednisona, tacrolimus** y **sirolimus**. Debe realizarse MT del inmunosupresor o monitorizar la toxicidad. El resto idénticas consideraciones que para RTV.
- La asociación con **vinblastina** puede aumentar el riesgo de neutropenia.
- Otros fármacos: hay datos de que en pacientes tratados con **fluticasona inhalada** y RTV se produjo supresión adrenal, podría extrapolarse a IDV. Puede aumentar significativamente la biodisponibilidad de **sildenafil, vardenafil** y **tadalafil**. La asociación con **vinblastina** puede aumentar el riesgo de neutropenia.

**Idea clave**

- *IDV puede aumentar las Cp de los fármacos que se metabolizan a través de la isoenzima CYP3A4: alprazolam, amiodarona, amlodipino, ciclofosfamida, ciclosporina, clonacepam, cloracepato, dextropropoxifeno, diazepam, diltiazem, disopiramida, etionamida, etosuximida, felodipino, fentanilo, finasterida, flunaricina, fluracepam, lacidipino, lidocaina, loratadina, meperidina, nicardipino, nifedipino, nimodipino, nitrendipino, prednisona, quinidina, quinina, sertralina, sildenafilo, vardenafil, tadalafil, tacrolimus, verapamil, vincristina y zolpidem.*

**Saquinavir (SQV)**<sup>4,51</sup>• **Fármacos cuya asociación debe evitarse:**

- **Ajo y sus suplementos fitoterapéuticos** (utilizar SQV/RTV), **alfuzosina, astemizol, simvastatina, lovastatina, carbamazepina, colchicina** (si insuficiencia renal o hepática), **dabigatran, dexametasona, derivados de la ergotamina, efavirenz, fenitoína, fenobarbital, fluticasona, halofantrina, hipérico, midazolam oral, NVP, pimizida, rifampicina, salmeterol, sildenafilo** (hipertensión pulmonar), **terfenadina**. También con inhibidores de la proteasa del VHC como el **boceprevir** y **telaprevir** por falta de información hasta el momento.

• **Fármacos que potencialmente pueden interactuar:**

- **Rifabutin**: contraindicado, si el SQV no está potenciado.
- **Claritromicina**: considerar tratamientos alternativos para indicaciones diferentes de MAC.
- **Antiepilépticos**: no hay datos de IF, pero debe realizarse MT de ambos fármacos.
- Anticoagulantes orales **AVK**: en general, los IP pueden alterar las Cp de los anticoagulantes cumarínicos. Existen casos descritos de reducción del efecto anticoagulante con requerimiento de aumento de dosis de acenocumarol y warfarina al asociarlos a RTV ó IDV. Monitorizar estrictamente el tiempo de protrombina.
- Antifúngicos: puede utilizarse ketoconazol e itraconazol a dosis máxima de 200 mg / día. El **voriconazol** no se recomienda por la IF con RTV.
- **Estatinas**: la interacción con fluvastatina es poco probable. Con atorvastatina se recomienda asociar con precaución, iniciando con la dosis más bajas (máximo 10 mg / día). La pravastatina puede utilizarse pero se afectan sus Cp.
- **Colchicina**: las pautas a seguir son las mismas que para RTV.
- Fármacos utilizados en el tratamiento de la **hipertensión pulmonar**: las pautas a seguir son las mismas que para RTV.
- **Oseltamivir**: los IP inhiben la Gp-P y podrían aumentar la penetración de oseltamivir en el SNC incrementando los efectos adversos, si se asocian debe de monitorizarse los efectos adversos.
- Inmunosupresores: puede aumentar las Cp de la **ciclosporina**, **prednisona**, **tacrolimus** y **sirolimus**. Debe realizarse MT del inmunosupresor o monitorizar la toxicidad.
- Otros fármacos: hay datos de que en pacientes tratados con **fluticasona inhalada** y RTV se produjo supresión adrenal, podría extrapolarse a SQV. Puede aumentar significativamente la biodisponibilidad de **sildenafil**, **ildenafil** y **tadalafilo**. La asociación con **vinblastina** puede aumentar el riesgo de neutropenia. El **zumo de pomelo** puede aumentar las Cp de SQV.

En general, SQV puede aumentar las Cp de los fármacos que se metabolizan a través del isoenzima CYP3A4.

**Fosamprenavir (FPV)**<sup>4,52</sup>

Se trata de un profármaco del APV, que se absorbe mejor y libera APV.

• **Fármacos cuya asociación debe evitarse:**

- **Alfuzosina**, **anticonceptivos orales**, **astemizol**, **colchicina** (si insuficiencia renal o hepática), **derivados de la ergotamina**, **simvastatina**, **lovastatina**, **halofantrina**, **hipérico**, **LPV/RTV**, **midazolam oral**, **pimozida**, **rifampicina**, **salmeterol**, **sildenafil** (hipertensión pulmonar), **terfenadina**. También con inhibidores de la proteasa del VHC, concretamente con **telaprevir** contraindicado y con **boceprevir** por falta de información hasta el momento.

• **Fármacos que potencialmente pueden interactuar:**

- **Rifabutin**: debe modificarse la dosis de rifabutin a 150 -300 mg 3 veces/semana.
- Macrólidos: puede requerir un ajuste de dosis de la **claritromicina** si la función renal está alterada.
- Anticoagulantes orales **AVK**: en general, los IP pueden alterar las Cp de los anticoagulantes cumarínicos. Existen casos descritos de reducción del efecto anticoagulante con requerimiento de aumento de dosis de acenocumarol y warfarina al asociarlos a RTV ó IDV. Monitorizar estrictamente el tiempo de protrombina.
- Antiepilépticos (**carbamacepina**, **fenitoína** y **fenobarbital**): pueden disminuir las Cp de APV, debe realizarse MT del APV y del antiepiléptico.
- Antifúngicos: con FPV/RTV no se debe sobrepasar 200 mg / día de **ketoconazol** e **itraconazol**. No administrar **posaconazol** con FPV sino está potenciado, ya que se ha comprobado que disminuye la biodisponibilidad del posaconazol.
- **Estatinas**: la interacción con fluvastatina y pravastatina es poco probable. Con atorvastatina se recomienda asociar con precaución, iniciando con la dosis más baja (máximo 10 mg / día).
- **Colchicina**: las pautas a seguir son las mismas que para RTV.

- Fármacos utilizados en el tratamiento de la **hipertensión pulmonar**: las pautas a seguir son las mismas que para RTV.
- **Oseltamivir**: los IP inhiben la Gp-P y podrían aumentar la penetración de oseltamivir en el SNC incrementando los efectos adversos, si se asocian debe de monitorizarse los efectos adversos.
- Inmunosupresores: puede aumentar las Cp de la **ciclosporina, prednisona, tacrolimus** y **sirolimus**. Debe realizarse MT del inmunosupresor o monitorizar la toxicidad.
- **Metadona**: puede ser necesario el aumento de dosis del opiáceo.
- Otros fármacos: hay datos de que en pacientes tratados con **fluticasona inhalada** y RTV se produjo supresión adrenal, podría extrapolarse a FPV. Puede aumentar significativamente la biodisponibilidad de **sildenafil, vardenafilo** y **tadalafilo**. Hay datos que indican una disminución de la biodisponibilidad de la **paroxetina** cuando se administra con pautas de: FPV/RTV 700/100 mg c/12 h. La asociación con **vinblastina** puede aumentar el riesgo de neutropenia.

#### Idea clave

- *FPV puede aumentar o disminuir las Cp de los fármacos que se metabolizan a través del isoenzima CYP3A4, ya que es un inhibidor de este isoenzima pero los datos también sugieren que también puede inducirlo: alprazolam, amiodarona, amlodipino, ciclofosfamida, ciclosporina, clonazepam, cloracepato, dextropropoxifeno, diazepam, diltiazem, disopiramida, etionamida, etosuximida, felodipino, fentanilo, finasterida, flunaricina, flurazepam, lacidipino, lidocaína, loratadina, meperidina, nicardipino, nifedipino, nimodipino, nitrendipino, prednisona, quinidina, quinina, sertralina, sildenafil (Viagra®), vardenafilo, tadalafilo, tacrolimus, verapamilo, vincristina y zolpidem.*

#### Lopinavir (LPV)<sup>4,53</sup>

##### • Fármacos cuya asociación debe evitarse:

- **Alfuzosina, anticonceptivos orales, astemizol, colchicina** (si insuficiencia renal o hepática), **derivados de la ergotamina, simvastatina, lovastatina, fluticasona**

**inhalada, FPV, flecainida, halofantrina, hipérico, metanfetamina, midazolam oral, pimozida, propafenona, quinidina, rifampicina, salmeterol, sildenafil** (hipertensión pulmonar), **terfenadina, triazolam**. También con inhibidores de la proteasa del VHC como el **boceprevir** y **telaprevir**.

##### • Fármacos que potencialmente pueden interactuar:

- **Rifabutina**: ajustar dosis a 150-300 mg 3 veces /semana.
- Macrólidos: **claritromicina** que puede requerir un ajuste de dosis de la claritromicina si la función renal está alterada.
- Antiepilépticos (**ácido valproico, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital** y **lamotrigina**): se ha descrito toxicidad por carbamacepina, aunque también puede disminuir sus Cp, se debería realizar MT de ámbos fármacos. También puede disminuir la biodisponibilidad de la fenitoína y disminución de las Cp de LPV/RTV, debe realizarse MT de ámbos fármacos. La lamotrigina requiere duplicar su dosis, ya que disminuyen sus Cp cuando se asocian. Hay datos controvertidos con el ácido valproico (aumento y disminución de sus Cp), por lo que se requiere especial precaución.
- Anticoagulantes orales **AVK**: en general, los IP pueden alterar las Cp de los anticoagulantes cumarínicos. Existen casos descritos de reducción del efecto anticoagulante con requerimiento de aumento de dosis de acenocumarol y warfarina al asociarlos a RTV ó IDV. Monitorizar estrictamente el tiempo de protrombina.
- Antifúngicos: no se han descrito IF con fluconazol. De **ketoconazol** e **itraconazol** se recomienda una dosis máxima de 200 mg / 24 h. Con **voriconazol** asociado a LPV/RTV no hay datos (RTV 400 mg c/12h contraindicado; RTV 100 mg c/12h debería evitarse), si se hace, se debería realizar MT de ámbos fármacos.
- Estatinas e hipolipemiantes (gemfibrozilo): **lovastatina** y **simvastatina** contraindicadas. Puede asociarse la pravastatina y la atorvastatina utilizarla a dosis bajas (10 mg / día). Se ha descrito aumento de la biodisponibilidad de la **rosuvastatina** y disminución del **gemfibrozilo**.
- **Colchicina**: las pautas a seguir son las mismas que para RTV.
- Fármacos utilizados en el tratamiento de la **hipertensión pulmonar**: las pautas a seguir son las mismas que para RTV.

- **Oseltamivir:** los IP inhiben la Gp-P y podrían aumentar la penetración de oseltamivir en el SNC incrementando los efectos adversos, si se asocian debe de monitorizarse los efectos adversos.
- **Inmunosupresores:** idénticas recomendaciones que RTV.
- Opiáceos: aunque disminuye la biodisponibilidad de la **metadona**, no parece necesario la modificación de la dosis. Por el contrario, aumenta la biodisponibilidad de la **oxicodona**, por lo que puede requerir disminución de la dosis.
- Otros fármacos: aumenta la biodisponibilidad de **lumefantrina** y disminuye la del **artemeter**. Debe monitorizarse su toxicidad. Podría ser necesario aumentar la dosis de **atovaquona/proguanilo**. También disminuye las Cp de **bupropión**. Puede interactuar con fármacos que son **sustrato de la Gp-P** como la **digoxina**, **verapamilo** y **doxorrubicina**. Administrar con precaución. Hay datos de que en pacientes tratados con **fluticasona inhalada** y RTV se produjo supresión adrenal, podría extrapolarse a LPV/RTV. Puede aumentar significativamente la biodisponibilidad de **sildenafil**, **ildenafil** y **tadalafilo**. La asociación con **vinblastina** puede aumentar el riesgo de neutropenia.

En general, LPV/RTV puede aumentar las Cp de los fármacos que se metabolizan a través del CYP3A4, en menor grado puede aumentar las Cp de los fármacos que se metabolizan a través del CYP2D6. Por el contrario puede disminuir las Cp de los fármacos que se metabolizan a través de los isoenzimas CYP2C9, CYP2C19 y por glucuronidación.

#### Atazanavir (ATV)<sup>4,54</sup>

##### • Fármacos cuya asociación debe evitarse:

- **Alfuzosina, astemizol, bosentan con ATV no potenciado, estatinas (excepto fluvastatina y pravastatina), colchicina** (si insuficiencia renal o hepática), **derivados de la ergotamina, halofantrina, hipérico, lumefantrina, IDV, irinotecan, midazolam oral, inhibidores de la bomba de protones, pimozida, rifampicina, salmeterol, sildenafil** (hipertensión pulmonar), **terfenadina, triazolam**. Inhibidores de la proteasa del VHC, podría considerarse la administración de **boceprevir en casos puntuales** en pacientes con CV del VIH indetectable y ausencia de sospecha de resistencias, empleando ATV potenciado con RTV.

##### • Fármacos que potencialmente pueden interactuar:

- **Antiácidos:** espaciar 1-2h, administrando ATV primero.
- **Anti-H2:** puede utilizarse famotidina que es el principio activo ensayado.
- Anticoagulantes orales **AVK:** en general, los IP pueden alterar las Cp de los anticoagulantes cumarínicos. Existen casos descritos de reducción del efecto anticoagulante con requerimiento de aumento de dosis de acenocumarol y warfarina al asociarlos a RTV o IDV. Monitorizar estrictamente el tiempo de protrombina.
- **Rifabutina:** ajustar dosis a 150-300 mg 3 veces /semana.
- Macrólidos: debe reducirse un 50% la dosis de **claritromicina**. Considerar tratamientos alternativos para indicaciones diferentes de MAC.
- Antiepilépticos (**carbamacepina, fenitoina, fenobarbital** y **lamotrigina**): puede disminuir las Cp de ATV, se debería realizar MT de ámbos fármacos. Puede producirse disminución de la biodisponibilidad de la lamotrigina.
- Anticoagulantes orales **AVK:** en general, los IP pueden alterar las Cp de los anticoagulantes cumarínicos. Existen casos descritos de reducción del efecto anticoagulante con requerimiento de aumento de dosis de acenocumarol y warfarina al asociarlos a RTV o IDV. Monitorizar estrictamente el tiempo de protrombina.
- **Anticonceptivos orales:** se recomienda que el anticonceptivo oral tenga como máximo 30 µg de etinilestradiol.
- Antifúngicos: no se han descrito IF con fluconazol. De **ketoconazol** se recomienda una dosis máxima de 200 mg / 24 h cuando se administra con ATV/RTV. Con **voriconazol** asociado a ATV/RTV no hay datos (RTV 400 mg c/12 h contraindicado; RTV 100 mg c/12 h debería evitarse, si se hace, realizar MT de ámbos fármacos). El **posaconazol** puede aumentar la biodisponibilidad de ATV solo y potenciado, no hay recomendaciones de dosificación.
- Estatinas: **lovastatina** y **simvastatina** contraindicadas. Puede asociarse la **pravastatina** y la **atorvastatina** utilizarla a dosis bajas (10 mg / día).
- **Colchicina:** las pautas a seguir son las mismas que para RTV.

- Fármacos utilizados en el tratamiento de la **hipertensión pulmonar**: las pautas a seguir son las mismas que para RTV.
- **Oseltamivir**: los IP inhiben la Gp-P y podrían aumentar la penetración de oseltamivir en el SNC incrementando los efectos adversos, si se asocian debe de monitorizarse los efectos adversos.
- Inmunosupresores: posible aumento de la Cp **ciclosporina, prednisona, tacrolimus** y **sirolimus**. Realizar MT y de toxicidad del inmunosupresor. Recomendaciones idénticas que con RTV.
- Opiáceos: no requiere ajuste de dosis de metadona. Hay casos descritos de toxicidad por **buprenorfina**, por lo que se debe disminuir la dosis.
- Otros fármacos: disminuye la biodisponibilidad de **atovaquona** y **proguanilo**. Podría ser necesario aumentar la dosis de estos fármacos. Puede interactuar con **diltiazem**, haciendo necesario disminuir la dosis del antagonista del calcio. Puede aumentar significativamente la biodisponibilidad de **sildenafil**, **varденаfilo** y **tadalafilo**. La asociación con **vinblastina** puede aumentar el riesgo de neutropenia. Hay datos de que en pacientes tratados con **fluticasona inhalada** y RTV se produjo supresión adrenal, podría extrapolarse a ATV/RTV.

En general puede aumentar la Cp de los fármacos **sustratos del CYP3A4** y de los fármacos metabolizados por la **UDP-glucuronodiltransferasa 1A1**.

#### Darunavir (DRV)<sup>4,55</sup>

##### • Fármacos cuya asociación debe evitarse:

- Alfuzosina, amiodarona, anticonceptivos orales, astemizol, colchicina (si insuficiencia renal o hepática), derivados de la ergotamina, estatinas (simvastatina y lovastatina), fenobarbital, fenitoina, fluticasona, halofantrina, hipérico, lidocaína, metanfetamina, midazolam oral, pimozida, quinidina, rifampicina, salmeterol, sildenafil (hipertensión pulmonar), terfenadina, triazolam. También con inhibidores de la proteasa del VHC como el boceprevir y telaprevir.

##### • Fármacos que potencialmente pueden interactuar:

- **Rifabutina**: ajustar dosis a 150-300 mg 3 veces /semana.

- Macrólidos: con **claritromicina** puede requerir un ajuste de dosis de la claritromicina si la función renal está alterada.
- Antiepilépticos: aumenta la biodisponibilidad de la **carbamazepina** hasta un 45%, reducción de dosis de carbamazepina del 25-50%. Debe realizarse MT de la carbamazepina. **Fenitoína** y **fenobarbital** contraindicados.
- Anticoagulantes orales **AVK**: en general, los IP pueden alterar las Cp de los anticoagulantes cumarínicos. Existen casos descritos de reducción del efecto anticoagulante con requerimiento de aumento de dosis de acenocumarol y warfarina al asociarlos a RTV ó IDV. Monitorizar estrictamente el tiempo de protrombina.
- Antifúngicos: ketoconazol, aumenta su biodisponibilidad y la del DRV. Dosis máxima de **ketoconazol** e **itraconazol** 200 mg / día. No hay datos de asociación de **voriconazol** y DRV. Si se asocian, realizar MT de ambos fármacos.
- Estatinas: **lovastatina, simvastatina** y **fluvastatina** contraindicadas. Incrementa la biodisponibilidad de la **atorvastatina**, por lo que se recomienda empezar con una dosis de 10 mg al día y aumentar progresivamente en función de la respuesta clínica. También se ha verificado un aumento de la biodisponibilidad de la **rosuvastatina** y **pravastatina**. Iniciar el tratamiento con dosis bajas e incrementar hasta conseguir el efecto clínico deseado.
- **Colchicina**: las pautas a seguir son las mismas que para RTV.
- Fármacos utilizados en el tratamiento de la **hipertensión pulmonar**: las pautas a seguir son las mismas que para RTV.
- **Oseltamivir**: los IP inhiben la Gp-P y podrían aumentar la penetración de oseltamivir en el SNC incrementando los efectos adversos, si se asocian debe de monitorizarse los efectos adversos.
- Inmunosupresores: posible aumento de la Cp **ciclosporina, prednisona, tacrolimus** y **sirolimus**. Realizar MT y de toxicidad del inmunosupresor. Recomendaciones idénticas que con RTV. Para tacrolimus: un caso descrito de ajuste de dosis hasta 0,5 mg / semana.
- Opiáceos: para la metadona no hace falta ajuste de dosis, para la **buprenorfina** puede ser necesario ajustar la dosis mediante una disminución de la misma.

- Otros fármacos: puede producirse un aumento de las Cp de **digoxina**. Hay datos de que en pacientes tratados con **fluticasona inhalada** y RTV se produjo supresión adrenal, podría extrapolarse a DRV/RTV. Puede disminuir la biodisponibilidad de **paroxetina**. Puede aumentar significativamente la biodisponibilidad de **sildenafil**, **varденаfilo** y **tadalafilo**. La asociación con **vinblastina** puede aumentar el riesgo de neutropenia.

En general DRV/RTV puede aumentar las Cp de los fármacos que se metabolizan a través del isoenzima CYP3A4.

#### Tipranavir (TPV)<sup>4, 56</sup>

##### • Fármacos cuya asociación debe evitarse:

**Alfuzosina, anticonceptivos orales, astemizol, colchicina** (si insuficiencia renal o hepática), **dabigatran, derivados de la ergotamina, simvastatina, lovastatina, ETR, flecainida, fluticasona inhalada, halofantrina, hipérico, lumefantrina, metanfetamina, midazolam oral, pimozida, propafenona, quinidina, rifampicina, salmeterol, SQV, sildenafil** (hipertensión pulmonar), **terfenadina, triazolam**. También con inhibidores de la proteasa del VHC como el **boceprevir** y **telaprevir** por ausencia de datos hasta el momento.

##### • Fármacos que potencialmente pueden interactuar:

- **Antiácidos**: espaciar 1-2h, ya que disminuye la biodisponibilidad.
- **Rifabutina**: ajustar dosis a 150-300 mg 3 veces /semana.
- **Claritromicina**: considerar tratamientos alternativos para indicaciones diferentes de MAC. TPV aumenta la biodisponibilidad de la claritromicina, y también se produce un aumento de la de TPV.
- **Antiepilépticos**: realizar MT de TPV y antiepilépticos. Hay un caso de reducción del 50% en las Cp de fenobarbital.
- Anticoagulantes orales **AVK**: en general, los IP pueden alterar las Cp de los anticoagulantes cumarínicos. Existen casos descritos de reducción del efecto anticoagulante con requerimiento de aumento de dosis de acenocumarol y warfarina al asociarlos a RTV ó IDV. Monitorizar estrictamente el tiempo de protrombina.
- Antifúngicos: no se recomienda sobrepasar los 200 mg / día de **fluconazol, itraconazol**

y **ketoconazol**, ya que se pueden incrementar las Cp de TPV. No hay datos de asociación de **voriconazol** y TPV. Si se asocian, realizar MT de ambos fármacos.

- Estatinas: **lovastatina, simvastatina y fluvastatina** contraindicadas. Incrementa de forma considerable la biodisponibilidad de la **atorvastatina**, por lo que se recomienda utilizar pravastatina. También se ha verificado un aumento de la biodisponibilidad de la **rosuvastatina**.
- **Colchicina**: las pautas a seguir son las mismas que para RTV.
- Fármacos utilizados en el tratamiento de **hipertensión pulmonar**: las pautas a seguir son las mismas que para RTV.
- **Oseltamivir**: los IP inhiben la Gp-P y podrían aumentar la penetración de oseltamivir en el SNC incrementando los efectos adversos, si se asocian debe de monitorizarse los efectos adversos.
- **Inmunosupresores**: no hay datos, se recomienda MT del inmunosupresor.
- **Metadona**: puede requerir un aumento de dosis del opiáceo.
- Otros fármacos: reduce las Cp de **bupropion**. Hay datos de que en pacientes tratados con **fluticasona inhalada** y RTV se produjo supresión adrenal, podría extrapolarse a TPV/RTV La asociación con **vinblastina** puede aumentar el riesgo de neutropenia. La asociación con **tadalafilo** requiere la dosis más baja cuando se utiliza los primeros días del tratamiento con TPV/RTV. Después de 7-10 días de tratamiento con TPV/RTV, no es necesario ajustar la dosis de tadalafilo.

#### Idea clave

- *La asociación TPV/RTV genera un efecto inhibitor neto sobre los isoenzimas del citocromo P-450, sin embargo se recomienda especial precaución, ya que TPV disminuye las CP de otros IP aún en presencia de RTV (ATV, SQV, APV y LPV), por lo que podría haber un efecto inductor también con otros fármacos.*

### 3.3.4. IF de los Inhibidores del correceptor CCR5

MVC es sustrato de CYP3A4, pero no es inhibidor ni inductor. Los inhibidores e inductores de CYP3A4 alteran los parámetros farmacocinéticos de MVC, recomendándose cambios en su dosis.

En general se ajustarán las dosis como sigue:

- 150 mg de MVC/12h cuando se administra con **inhibidores del CYP3A4** como por ejemplo un IP/RTV (con excepción de TPV/RTV y FPV/RTV).
- 600 mg de MVC /12h cuando se administra con **inductores** como EFV o rifampicina (con excepción de la NVP).
- 150 mg / 12 h en ausencia de **inhibidores potentes**, en cuya presencia predomina el efecto inhibidor.
- 300 mg/12h con otros fármacos, incluyendo TPV/RTV y FPV/RTV.

### Maraviroc (MVC)<sup>4,57</sup>

- **Fármacos cuya asociación debe evitarse:**

Hipérico

- **Fármacos que potencialmente pueden interactuar:**

- **Rifampicina:** MVC 600 mg c/12h en ausencia de inhibidores enzimáticos potentes. Si se administrara con inhibidores enzimáticos potentes como los **IP** (excepto TPV/RTV y FPV/RTV), antifúngicos imidazólicos (**ketoconazol, itraconazol**), macrólidos (**eritromicina, claritromicina**), **nefazodona o telitromicina**, el efecto inhibidor predomina sobre el efecto inductor enzimático y por lo tanto, se recomendaría reducir la dosis de MVC a 150 mg / 12 h.
- **Claritromicina:** ajustar la dosis de MVC 150 mg / 12 h.
- Antiepilépticos (**carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, lamotrigina**): MVC 600 mg / 12 h en ausencia de inhibidores enzimáticos potentes (ídem que en rifampicina).
- Antifúngicos: **itraconazol y ketoconazol**: se recomienda reducir la dosis de MVC a 150 mg c/12h. A falta de más datos, con **fluconazol** podría utilizarse MVC 300 mg / 12 h .

- **Nefazodona:** debido al efecto inhibidor enzimático potente de nefazodona, se recomienda reducir la dosis de MVC a la mitad; 150 mg c/12h.
- Otros fármacos: estatinas, inmunosupresores y opiáceos, en principio no es de esperar IF.

### 3.3.5. IF de los Inhibidores de la integrasa

RAL no es sustrato ni influye en la actividad del citocromo P-450. Se metaboliza por glucuronidación, sin inhibir ni inducir esta enzima. Los inhibidores e inductores de UGT1A1 modifican los parámetros farmacocinéticos de RAL, pero en la mayoría de los casos no se recomienda cambio en su dosificación por su amplio margen terapéutico.

### Raltegravir (RAL)<sup>4, 58</sup>

- Fármacos que potencialmente pueden interactuar:
  - **Antiácidos:** debido a la disminución de la C<sub>min</sub>, pero sin alterar la biodisponibilidad, se recomienda espaciar como mínimo 2h la administración.
  - **Rifampicina:** reduce la C<sub>min</sub> de RAL y la biodisponibilidad. Valorar aumento de dosis de RAL a 800 mg / 12 h.
  - Antiepilépticos: **carbamazepina, fenitoína, fenobarbital**: puede ser adecuado un aumento de dosis de RAL a 800 mg / 12 h.
  - Para el resto de grupos de fármacos: antifúngicos, estatinas, inmunosupresores y opiáceos no cabe esperar IF.
  - Ácido micofenólico: comparten la glucuronidación.

### 3.3.6. IF de los Inhibidores de la Fusión

ENF se metaboliza a través de las **vías catabólicas de las proteínas y aminoácidos**<sup>59</sup>. No es sustrato ni influye en la actividad de ninguno de los sistemas metabólicos de los otros FAR. Cabe destacar que no es susceptible de presentar IF de carácter metabólico relevante.

### 3.4. IF de los FAR y plantas medicinales

Muchos pacientes VIH positivos, emplean habitualmente plantas medicinales –u otras terapias complementarias-, junto con los tradicionales FAR prescritos por su médico especialista. Con toda probabilidad, esta afirmación difícilmente causará sorpresa a cualquier persona del ámbito sanitario, o relacionada con la enfermedad. Ni provoca, en la mayoría de los casos, la más mínima prevención en el caso del usuario, ni la toma de medidas de control terapéutico en el caso del profesional sanitario. No obstante, y aún con la etiqueta de producto natural, muchas plantas medicinales interactúan –o podrían hacerlo- con los FAR<sup>60</sup>.

El conocimiento sobre las interacciones entre plantas medicinales y los medicamentos es limitado sobre todo por la falta de correcta identificación y caracterización de los agentes responsables, la falta de estandarización de los principios activos, la ausencia de estudios formales de interacciones, la falta de incorporación sistemática de las plantas medicinales a los programas de farmacovigilancia, la falta de atención por parte de los médicos sobre el consumo de estos productos, la quizá poca relevancia clínica en la mayoría de las interacciones. Sin embargo, existen los suficientes casos documentados para recomendar una actitud vigilante, especialmente cuando los pacientes se tratan con medicamentos con potencial para provocar interacciones clínicamente relevantes como sería el paciente VIH positivo.

Cabe destacar que fundamentalmente, las plantas medicinales y sus preparados puede interactuar con los FAR, bien incrementando sus efectos adversos por un efecto aditivo o generando toxicidad y falta de eficacia por la inhibición o inducción de su metabolismo mediado por el citocromo P-450.

#### Idea clave

- Las IF con los FAR (sobre todo IP e NN) no sólo pueden estar provocadas por otros fármacos, si no también por plantas medicinales. Sería conveniente que los pacientes VIH positivos fueran interrogados en cuanto a la utilización de todas las terapias alternativas utilizadas en su tratamiento.

Las IF fundamentales a conocer entre FAR y especies vegetales son las que se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 3. Interacciones entre FAR y plantas medicinales			
Planta medicinal	FAR con los que interacciona	Mecanismo/s de interacción de los compuestos de la planta	Resultado de la interacción y recomendación
<b>AJO</b> <i>Allium sativum</i> (L.)	SQV y RTV: evidenciado <sup>61,62</sup>  IP en general: IF potencial  NN : IF potencial	Dosis aisladas Inhibidor enzimático del citocromo P-450  Dosis repetidas: Inductor enzimático del citocromo P-450	Podría alterar las Cp de los IP y NN  Consumo no contraindicado, realizar seguimiento de la clínica del paciente
<b>CARDO MARIANO</b> <i>Silybum marianum</i> (L.)	IDV: evidenciado <i>in vivo</i> <sup>63</sup>  RTV: evidenciado <i>in vitro</i> <sup>64</sup>  IP en general: IF potencial  NN: IF potencial  AN: IF potencial	<i>In vivo</i> disminución de las Cp de IDV, pero no es estadística ni clínicamente significativa  Metabolización mediante conjugación (glucuronidación o sulfuronidación) podría competir con el metabolismo de ZDV y 3TC	Controlar la efectividad del tratamiento
<b>CIMIFUGA</b> <i>Cimicifuga racemosa</i> (L.)	IP: IF potencial <sup>65</sup>  NN: IF potencial	Inhibición de los isoenzimas CYP3A4 y CYP2D6.  Hepatotoxicidad	Podría alterar las Cp de los IP y NN. Evitar su consumo junto a los FAR hepatotóxicos (efecto aditivo con potenciación de este efecto adverso)
<b>CURCUMA CANADIENSE</b> <i>Hydrastis canadensis</i> (L.)	IDV: evidenciado <sup>66</sup>  IP en general: IF potencial  NN: IF potencial	Inhibición de los isoenzimas CYP3A4 y CYP2D6 y, en menor medida, el isoenzima CYP2C9.	Administración concomitante no contraindicada  Planta incluida en la Orden Ministerial del 28 de enero de 2004 que restringe su uso y prohíbe su comercialización

Continuación Tabla 3.

Tabla 3. Interacciones entre FAR y plantas medicinales			
Planta medicinal	FAR con los que interacciona	Mecanismo/s de interacción de los compuestos de la planta	Resultado de la interacción y recomendación
<b>GINKGO</b> <i>Ginkgo biloba</i> (L.)	IP: IF potencial <sup>68</sup> NN: IF potencial	Inhibición del isoenzima CYP1A	Ningún antirretroviral actualmente disponible se metaboliza por el isoenzima CYP1A
<b>GINSENG</b> <i>Panax ginseng</i> (C.A. Meyer)	RTV: evidenciado <i>in vitro</i> <sup>69</sup> IP en general: IF potencial NN: IF potencial	Kaempferol (compuesto extraído de la planta) inhibe la actividad de la Gp-Py del isoenzima CYP3A4	Podría aumentar las Cp de los IP y los NN. Según los datos publicados, no puede contraindicarse su consumo. Se recomienda mantener un estrecho control de la eficacia de los FAR y de los efectos secundarios asociados al mismo.
<b>HIERBA DEL CLAVO</b> <i>Geum chilense</i> ( <i>Geum quellyon</i> )	IP: IF potencial <sup>70</sup> NN: IF potencial	Inhibición del complejo enzimático citocromo P-450 hepático	Podría aumentar la biodisponibilidad de los IP y los NN. Consumo no contraindicado, mantener control de la eficacia de los FAR y de los efectos secundarios asociados al mismo.
<b>HIPÉRICO</b> <i>Hipericum perforatum</i> (L.)	Indinavir: evidenciada <i>in vivo</i> <sup>71,72</sup> IP en general: IF potencial NVP: evidenciado <i>in vivo</i> <sup>73</sup> Otros NN: IF potencial MVC: IF potencial	Incremento de la expresión de la Gp-Py del isoenzima CYP3A4 a nivel intestinal Inducción del isoenzima CYP3A4 microsomal hepático	Reduce la cantidad de fármaco absorbida y aumenta su metabolismo, disminución de Cp. Es una interacción establecida e importante clínicamente. Administración conjunta contraindicada.
<b>KAVA KAVA</b> <i>Piper methysticum</i> (Forster)	IP: evidenciada <i>in vitro</i> <sup>74</sup> NN: evidenciada <i>in vitro</i> AN: IF potencial	Inhibición concentración dependiente del CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4  Hepatotoxicidad	Podría inhibir el metabolismo de los IP y los NN.  Se recomienda suspender el consumo de la planta por el riesgo de potenciación de la hepatotoxicidad de los fármacos antirretrovirales  Planta incluida en la Orden Ministerial del 28 de enero de 2004 que restringe su uso y prohíbe su comercialización.

Planta medicinal	FAR con los que interacciona	Mecanismo/s de interacción de los compuestos de la planta	Resultado de la interacción y recomendación
<b>PLANTAS AFRICANAS</b> <i>Hypoxis hemerocallide</i> <i>Sutherlandia frutescens</i>	IP: IF potencial <sup>75</sup> NN: IF potencial	Ambas inhiben el isoenzima CYP3A4	Inhibe el metabolismo de los FAR.  Se <b>contraindica su consumo concomitante</b> por el riesgo de incremento de la toxicidad de los FAR.
<b>SABAL</b> <i>Serenoa repens</i> (Bentham)	IP: evidenciada en estudios <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i> <sup>76</sup> . NN: evidenciada en estudios <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i> <sup>77</sup> .	<i>In vitro</i> inhibe los isoenzimas CYP3A4, 2C9 y 2D6  <i>In vivo</i> no presentó capacidad inhibitoria sobre estos isoenzimas	Según los datos de que se dispone, no parece contraindicada la administración conjunta
<b>UÑA DE GATO</b> <i>Uncaria tomentosa</i> (Wild) <i>Uncaria guianensis</i> (Wild)	IP: evidenciada en humanos <sup>78</sup> NN: evidenciada <i>in vitro</i> .	Inhibe el complejo enzimático P450	La inhibición de la actividad del citocromo, podría elevar las Cp de los FAR. Pudiendo generar toxicidad. Según los datos de que se dispone, administración conjunta contraindicada.
<b>VALERIANA</b> <i>Valeriana officinalis</i> (L.)	IP: IF potencial <sup>79</sup> NN: IF potencial	Propiedades inhibitorias sobre el complejo enzimático P450	Con la evidencia disponible, no está contraindicada la administración conjunta de valeriana y IP o NN.
<b>PLANTAS HIPO GLUCEMIANTES</b> <i>Momordica charantia</i> , <i>Urtica dioica</i> , <i>Urtica urens</i> , <i>Althaea officinalis</i> , <i>Zingiber officinale</i> , <i>Aloe vera</i> , <i>Aloe barbadensis</i> , <i>Aloe ferox</i> , <i>Arctium lappa</i> , <i>Arctium minus</i> y <i>Arctium tomentosum</i> , <i>Ginkgo biloba</i> , <i>Coutarea latiflora</i> .	IP <sup>80</sup>	Especies vegetales con capacidad hipoglucemiante y con actividad insulina-like. Concretamente, <i>Momordica charantia</i> es capaz de estimular la secreción de insulina pancreática y de inhibir la gluconeogénesis en el hígado	La administración conjunta de alguna de estas especies y de IP podría mejorar la hiperglicemia secundaria al tratamiento con éstos. No recomendable su administración conjunta, debido a que puede dificultar la monitorización de la glicemia en estos pacientes. <b>Contraindicado</b>

Continuación Tabla 3.

<b>Tabla 3.</b> Interacciones entre FAR y plantas medicinales			
Planta medicinal	FAR con los que interacciona	Mecanismo/s de interacción de los compuestos de la planta	Resultado de la interacción y recomendación
<b>PLANTAS HEPATOTÓXICAS</b>  <i>Larrea tridentata, Symphytum officinale, Teucrium Chamaedrys, Chelidonium</i>	IP: empírico <sup>82</sup>	Se han publicado comunicaciones de reacciones adversas por hepatotoxicidad debido al consumo de estas plantas	La administración conjunta de plantas con capacidad hepatotóxica puede favorecer el desarrollo de toxicidad hepática por los fármacos antirretrovirales y dificultar la detección de los efectos secundarios al tratamiento al enmascarar algunos síntomas. <b>Contraindicadas</b>
<i>Majus, Lycopodium Serratum, Cassia Angustifolia, Atractylis Gumífera, Cimífuga</i>	NN: empírico	Las plantas implicadas con más frecuencia en producir daño hepático son: algunas hierbas medicinales chinas, el chaparral ( <i>Larrea tridentata</i> ) y el kava-kava ( <i>Piper methysticum</i> ) que presenta en Europa ya más de 50 casos documentados de hepatotoxicidad, de los que 5 han requerido trasplante hepático	
<i>Racemosa, Piper methysticum, Ephedra sinica, Heliotropium europaeum, Senecio vulgaris</i>	AN: empírico		

#### Idea clave

- Las especies vegetales contraindicadas hasta el momento con los FAR son: *Hipericum perforatum, Hypoxis hemerocallide, Sutherlandia frutescens, Uncaria tomentosa* y los grupos de plantas hipoglicemiantes, nefrotóxicas y hepatotóxicas.

### 3.5. Bases de datos de interacciones de los FAR

Es más que evidente que es imposible memorizar todas las IF producidas por los FAR, así que se hace necesario conocer algunas fuentes de información y bases de datos sobre las IF tal y como se ha planteado a lo largo de este módulo.

Sin olvidar la principal fuente de información que es la **ficha técnica** de los medicamentos, varias bases de datos son una buena alternativa para el manejo de las IF de los FAR.

Algunos ejemplos son:

- InteraccionesHIV.com <http://www.interaccioneshiv.com/>. Página Web en castellano específica de FAR, incluye contenido en fitoterapia.
- hiv-druginteractions.org: <http://www.hiv-druginteractions.org/>. Portal exclusivo de todo lo relacionado con las IF de los FAR. Incluye tablas de IF con actualización bibliográfica.
- Medinteract.net: <http://medinteract.net/>. Portal de IF en general, que incluye los FAR.
- Toronto General Hospital [http://www.hivclinic.ca/main/drugs\\_home.html](http://www.hivclinic.ca/main/drugs_home.html). Tablas en formato pdf de las IF de los FAR.
- University of California, San Francisco HIV Insite. <http://hivinsite.ucsf.edu/InSite.jsp?page=ar-00-02>. Un portal con tablas de IF FAR.
- Base de Datos de medicamentos del Consejo General de Colegios de Farmacéuticos (BOT). <https://botplusweb.portalfarma.com/>.

### 4. OTROS ANTIVÍRICOS

En este apartado se incluyen las IF del resto de fármacos antiviricos utilizados en las infecciones causadas por diversos virus, como el virus del herpes simple (VHS), citomegalovirus (CMV), virus de la varicela zóster (VVZ), virus de la influenza A (VA), virus respiratorio sincitial (VRS), virus de la hepatitis B (VHB) y virus de la hepatitis C (VHC). La gran mayoría de principios activos, se eliminan por vía renal sin metabolismo hepático, por lo que sus IF potenciales estarán asociadas a fármacos que se eliminan por esa vía.

Destacan boceprevir y telaprevir, ámbos fármacos potentes inhibidores del isoenzima CYP3A4, por lo que presentarán una mayor incidencia de IF de carácter farmacocinético que el resto del grupo.

También destaca la amantadina, por su capacidad de aumentar el intervalo QT y el efecto aditivo que se puede generar cuando se administra con otros fármacos.

#### 4.1. IF de los antiviricos activos frente al VHS, CMV, VVZ y VA

##### Aciclovir<sup>83,84</sup>

- **Fármacos que potencialmente pueden interaccionar:**

La eliminación renal del aciclovir, obliga a prestar atención especial a la administración conjunta con otros fármacos que se eliminan por vía renal como son la **ciclosporina**, **clofarabina**, **carbonato de litio y ácido micofenólico**. Por efecto competitivo en la excreción el aciclovir puede aumentar las Cp de estos principios activos o su toxicidad renal.

##### Brivudina<sup>85</sup>

- **Fármacos cuya asociación debe evitarse:**

En ficha técnica consta la IF potencialmente fatal del uso concomitante y contraindicado con **5-fluorouracilo** (incluyendo también sus preparaciones tópicas y profármacos, tales como **capecitabina**, **floxuridina**, **tegafur**) u otras 5-fluoropirimidinas tales como **flucitosina**. Esta IF, puede provocar un aumento de la toxicidad de las fluoropirimidinas. Cabe destacar que debe respetarse un periodo mínimo de 4 semanas antes de iniciar el tratamiento con medicamentos del grupo de las 5-fluoropirimidinas. También está contraindicada con **medicamentos dopaminérgicos** para el tratamiento del Parkinson, ya que precipita la Corea.

##### Cidofovir<sup>86</sup>

- **Fármacos cuya asociación debe evitarse:**

La administración conjunta con **tenofovir** puede incrementar el riesgo de Síndrome de Fanconi.

- **Fármacos que potencialmente pueden interaccionar:**

Otros fármacos nefrotóxicos, como los **aminoglicósidos**. Se recomienda suspender el tratamiento con los agentes potencialmente nefrotóxicos al menos 7 días antes de comenzar el tratamiento con cidofovir.

##### Famciclovir<sup>87</sup>

- **Fármacos que potencialmente pueden interaccionar:**

Se ha descrito posible inhibición de la enzima aldehído oxidasa necesaria para pasar de famciclo-

vir a penciclovir (fármaco activo) por parte del **rалoxifeno**. La administración conjunta de ambos fármacos requeriría la monitorización del efecto antivirico del famciclovir.

##### Ganciclovir<sup>88</sup>

- **Fármacos cuya asociación debe evitarse:**

La asociación con **imipenem-cilastatina** puede generar convulsiones. El **trimetoprim** puede aumentar el riesgo de mielosupresión.

- **Fármacos que potencialmente pueden interaccionar:**

- Debido a que ganciclovir se excreta por vía renal, obliga a prestar atención cuando se administra junto con fármacos que podrían reducir su aclaramiento renal y, por lo tanto aumentar sus Cp. El aclaramiento renal del ganciclovir puede inhibirse por la nefrotoxicidad, causada por fármacos como **cidofovir**, **foscarnet**, **anfotericina B**, y la inhibición competitiva de la secreción tubular activa en el riñón como, por ejemplo, otros **análogos de nucleósido**.
- Los **citostáticos** pueden incrementar su toxicidad, como es el caso de **vincristina**, **vinblastina y adriamicina**.
- La administración conjunta con **ZDV** y/o **micofenolato de mofetilo** puede aumentar el riesgo de neutropenia, anemia y leucopenia.
- El ganciclovir puede aumentar las Cp de la **ddl**, pudiendo aumentar su toxicidad.
- Los inmunosupresores como la **ciclosporina** y el **tacrolimus** pueden aumentar el riesgo de toxicidad.

##### Valaciclovir<sup>89</sup>

- **Fármacos que potencialmente pueden interaccionar:**

Como profármaco del aciclovir, requiere precaución especial con la administración conjunta con medicamentos neurotóxicos del tipo: **aminoglicósidos**, **compuestos organoplatinicos**, **medios de contraste yodados**, **metotrexato**, **pentamidina**, **foscarnet**, **ciclosporina y tacrolimus**.

**Valganciclovir**<sup>90</sup>

Como **profármaco del ganciclovir**, las IF son las asociadas a este antivirico.

**Oseltamivir**<sup>91</sup>

- **Fármacos que potencialmente pueden interactuar:**

Se trata de un fármaco con un metabolismo independiente del citocromo P450 y de la glucuronidasa, por lo que sus IF relevantes de carácter farmacocinético a través de estos mecanismos son poco probables. Sólo se cita en su ficha técnica especial precaución con los **fármacos que se excretan por vía renal** (filtración glomerular y secreción tubular aniónica), ya que es la vía de eliminación de su metabolito -oseltamivir carboxilato- y puede competir con fármacos que se eliminan por esta vía y que presentan un intervalo terapéutico estrecho.

**Amantadina**<sup>92</sup>

- **Fármacos cuya asociación debe evitarse:**

La amantadina puede prolongar el **intervalo QT**, por lo que no debe de administrarse con otros fármacos que induzcan la prolongación de este intervalo. Como son **antiarrítmicos: quinidina, disopiramida, procainamida, amiodarona, sotalol, antipsicóticos tales como clorpromazina, haloperidol, pimozida, antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos como la amitriptilina, antihistamínicos como astemizol y terfenadina., antibióticos macrólidos como eritromicina y claritromicina, quinolonas, antifúngicos azólicos y en general cualquier fármaco que pueda prolongar este intervalo.**

- **Fármacos que potencialmente pueden interactuar:**

- **Anticolinérgicos** que pueden aumentar la toxicidad de la amantadina
- **Hidroclorotiazida, triamtereno, quinidina o quinina** que pueden reducir el aclaramiento renal de la amantadina con el correspondiente aumento de su toxicidad y/o efectos secundarios.
- La amantadina interfiere con la secreción tubular del **trimetoprim** y viceversa.

**Foscarnet**<sup>93</sup>

- **Fármacos que potencialmente pueden interactuar:**

- Principalmente fármacos nefrotóxicos como **aminoglucósidos, anfotericina B y ciclosporina A.**
- Puede disminuir las Cp de calcio ionizado, por lo que debe de monitorizarse las Cp de este ión, sobre todo cuando se administra con **pentamidina**. Su tratamiento concomitante ha generado insuficiencia renal e hipocalcemia. Sintomática (signos de Trousseau y de Chvostek).
- Se han descrito casos de función renal anormal relacionados con el uso de Foscavir en combinación con **ritonavir y/o saquinavir.**

**Idea clave**

- *Aciclovir, cidofovir, famciclovir, ganciclovir, valaciclovir, valganciclovir y foscarnet, por su eliminación renal, pueden interactuar con fármacos que se eliminan por la misma vía, pudiendo producir nefrotoxicidad.*

**4.2. IF de los antiviricos activos frente al VHB y VHC****Adefovir**<sup>94</sup>

- **Fármacos que potencialmente pueden interactuar:**

Debido a que adefovir se excreta por vía renal (filtración glomerular y secreción tubular activa), obliga a prestar atención cuando se administra junto con **fármacos que podrían reducir su aclaramiento renal** y, por lo tanto aumentar sus Cp.

**Entecavir**<sup>95</sup>

- **Fármacos que potencialmente pueden interactuar:**

Entecavir se elimina predominantemente por vía renal, por lo que la coadministración con **fármacos que afectan negativamente a la función renal o que compiten por la secreción tubular activa** puede aumentar las Cp de cualquiera de estos principios activos.

**Telbivudina**<sup>96</sup>• **Fármacos que potencialmente pueden interactuar:**

Telbivudina se elimina principalmente por vía renal. La coadministración de éste fármaco antivirico con otros principios activos que alteren la función renal, como los **aminoglicósidos, diuréticos del asa, compuestos de platino, vancomicina y amfotericina B**, puede alterar las Cp de telbivudina y/o del fármaco coadministrado.

**Boceprevir**<sup>97</sup>

Es sustrato e inhibidor potente del isoenzima CYP3A4/A5. También es un sustrato e inhibidor, *in vitro* de la Gp-P y de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP). Boceprevir se metaboliza principalmente por la aldo-ceto reductasa (AKR).

• **Fármacos cuya asociación debe evitarse:**

Principalmente con fármacos cuyo metabolismo dependa altamente de los isoenzimas CYP3A4/5 y en los que la elevación de sus Cp se asocia a efectos adversos graves con riesgo vital. Destacan: **midazolam, triazolam, bepridilo, pimozida, lumefantrina, halofantrina, inhibidores de la tirosina quinasa, simvastatina, lovastatina, y derivados ergotamínicos, como la dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina y metilergonovina.**

• **Fármacos que potencialmente pueden interactuar:**

- **Metadona:** puede ser necesario un ajuste dosis del opiáceo (disminución de su AUC) cuando se inicia el tratamiento.
- **Digoxina:** debe monitorizarse estrechamente las Cp de digoxina por el efecto inhibidor de la Gp-P del boceprevir.
- **Escitalopram:** puede disminuir el efecto farmacológico del antidepresivo. Monitorizar el efecto clínico.
- **Antifúngicos azólicos:** aunque actualmente no hay datos, puede realizarse inhibición mutua de ámbos fármacos. Debe monitorizarse la aparición de efectos adversos de ambos fármacos.
- La asociaciones de **DRV/RTV** y **LPV/RTV** con **boceprevir** deben evitarse por disminución de las Cp de los FAR.

- **Estatinas:** atorvastatina y simvastatina. Pueden aumentar sus Cp. Para atorvastatina se recomienda iniciar el tratamiento con la dosis menor y no superar los 20 mg/día. Para pravastatina puede iniciarse con la dosis recomendada. Monitorizar los posibles efectos adversos de la pravastatina.
- **Inmunosupresores: ciclosporina, tacrolimus y sirolimus.** El boceprevir puede aumentar sus Cp. Se recomienda estrecha MT y monitorización de los efectos adversos de los inmunosupresores.
- **Dabigatran:** aunque boceprevir inhibe la Gp-P, no parece ser necesario ajustar la dosis de dabigatran. Sí requiere su monitorización clínica.

**Telaprevir**<sup>98</sup>

Telaprevir es sustrato y un inhibidor potente, tiempo dependiente del isoenzima CYP3A4 y también inhibe la Gp-P. La dependencia del tiempo sugiere que la inhibición del CYP3A4 puede verse intensificada durante las 2 primeras semanas de tratamiento. Cabe destacar que, después de finalizar el tratamiento, puede ser necesario que transcurra aproximadamente una semana para que la inhibición desaparezca completamente. La administración de telaprevir puede aumentar el AUC de fármacos sustratos del isoenzima CYP3A4 o de la Gp-P lo que puede dar lugar a un incremento de sus efectos adversos. Cabe destacar que según los resultados de estudios clínicos de interacción entre medicamentos (por ejemplo, **escitalopram, zolpidem, etinilestradiol**), no se puede descartar la inducción de enzimas metabólicas por telaprevir. Telaprevir también inhibe los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATPs) OATP1B1 y OATP2B1. Otras vías metabólicas de telaprevir son la metabolización por las aldo-cetoreductasas y otras enzimas proteolíticas.

• **Fármacos cuya asociación debe evitarse:**

Principalmente con **fármacos cuyo metabolismo es altamente dependiente del CYP3A4** y que puedan producir efectos adversos graves o potencialmente letales si alcanzan Cp elevadas como son:

- a) Arritmias cardíacas: **amiodarona, astemizol, bepridilo, domperidona, pimozida, quinidina, terfenadina.**
- b) Vasoespasmo o isquemia periférica: **dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina.**
- c) Miopatía, incluida rabdomiólisis: **lovastatina, simvastatina, atorvastatina.**

- d) Sedación más profunda o prolongada o depresión respiratoria: **triazolam** y **midazolam por vía oral**.
- e) Hipotensión o arritmia cardíaca: **alfuzosina**, **sildenafil**, **tadalafilo**, **vardenafilo** en la indicación de **hipertensión arterial pulmonar**. También todos los **antiarrítmicos de Clase la o III**, excepto la lidocaína intravenosa.
- f) La **rifampicina** también se encuentra contraindicada, ya que disminuye las Cp de telaprevir. También está contraindicado el **hipérico** y sus preparados fitoterapéuticos, así como los antiepilépticos **fenitoína**, **carbamazepina** y **fenobarbital**. El **salmeterol** también está contraindicado por riesgo de prolongación del intervalo QT.

• **Fármacos que potencialmente pueden interactuar:**

En general deberían evitarse los **fármacos inductores leves y moderados del CYP3A4** sobre todo en pacientes que han sido previamente no respondedores (respondedores parciales o respondedores nulos a peginterferón alfa/ribavirina), a menos que existan recomendaciones específicas de dosis. Destacan los principios activos que pueden generar IF, sobre todo por incremento de sus Cp:

- **Antiarrítmicos de Clase Ic propafenona y flecainida.** La **digoxina** debe utilizarse en sus dosis más bajas, realizándose MT de sus Cp.
- Analgésicos como **fantanilo** y **alfentanilo**. Pueden incrementarse sus Cp, aumentando la incidencia de efectos adversos. Puede ser necesario el ajuste de dosis.
- Macrólidos: no están contraindicados pero pueden aumentar sus Cp y las de telaprevir. Riesgo de *Torsade de Pointes* con **claritromicina** y **eritromicina**. Prolongación del intervalo QT con **telitromicina**.
- Anticoagulantes como **warfarina** y **dabigatrán**. Debe realizarse monitorización del INR en el primero y seguimiento clínico para el dabigatran.
- Antidepresivos. Para el **escitalopram** se ha comprobado disminución de sus Cp, por lo que puede ser necesario aumentar la dosis del antidepresivo. Para **trazodona** se ha comprobado incremento de las Cp por lo que pueden requerirse dosis más bajas.
- **Antifúngicos azólicos.** Aunque no están contraindicados, hay un riesgo elevado de

incremento de sus Cp. Como recomendación general sería evitar las dosis altas de los antifúngicos. Se ha descrito prolongación del intervalo QT y *Torsade de Pointes* con **voriconazol** y **posaconazol** y prolongación del intervalo QT con **ketoconazol**.

- **Colchicina.** Contraindicada en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática y con telaprevir. Si la función renal es normal, deben utilizarse las dosis más bajas de colchicina.
- **Benzodiacepinas.** En general la administración conjunta con telaprevir, puede aumentar sus Cp y el riesgo de sedación excesiva. Debe considerarse el ajuste de dosis y la supervisión clínica para evitar el riesgo de depresión respiratoria cuando las benzodiacepinas se administran por vía parenteral.
- **Antagonistas del calcio.** Precaución, pueden aumentar sus Cp. Puede ser necesario reducir las Cp de **amlodipino**.
- Corticoides. La **dexametasona** puede disminuir las Cp de telaprevir. **Fluticasona** y **budesonida** pueden incrementar sus Cp. Administrar valorando el riesgo/beneficio.
- **Bosentán.** Sus Cp pueden aumentarse por inhibición del CYP3A4 y polipeptidos transportadores de aniones. Por el contrario, las Cp de telaprevir pueden disminuir por efecto inductor del bosentán sobre el CYP3A4.
- **FAR:** Consultar en el apartado 3.3 de este capítulo. Solo se recomienda con **ATV/RTV** con un seguimiento clínico y analítico por si aparece hiperbilirrubinemia. Se ha comprobado disminución de las Cp de los IP como **DRV, RTV, AMP** y disminución de las Cp de **telaprevir**. El mecanismo es desconocido. Con **EFV** se ha de administrar a dosis de 1.125 mg / 8 h de **telaprevir**. Con **TDF** se recomienda seguimiento clínico exhaustivo y con **ETR, RPV** y **RAL**, no es necesario ajustar la dosis.
- **Estatinas.** Con **atorvastatina, lovastatina** y **simvastatina** está contraindicada la asociación. Con fluvastatina, pravastatina, pitavastatina y rosuvastatina pueden administrarse pero con precaución.
- **Anticonceptivos hormonales** con estrógenos. Puede afectar las Cp de los estrógenos, por lo que se recomienda otro método anticonceptivo.
- **Inmunosupresores.** Pueden incrementarse las Cp de **ciclosporina, tacrólimus** y **sirolimus**. También pueden aumentar las Cp de telaprevir. Pueden ser necesarios ajustes de dosis y espaciamento de intervalos posológicos. Se requiere MT

estrecha, así como de la función renal y posible aparición de efectos adversos por los inmunosupresores.

- **Metadona:** no requiere ajuste de dosis, pero si una supervisión clínica, ya que se ha notificado casos de disminución de las Cp de metadona, requiriendo ajuste de dosis.
- **Tadalafilo** puede usarse en disfunción eréctil con precaución en una dosis única no excediendo la dosis de 10 mg cada 72 horas y con una mayor vigilancia de los acontecimientos adversos asociados al tadalafilo.

#### **Idea Clave**

- *Boceprevir y telaprevir son sustratos e inhibidores potentes del isoenzima CYP3A4 y glicoproteína P, además de afectar otras proteínas transportadoras. Telaprevir también se puede comportar como fármaco inductor. Por su metabolismo complejo, es necesario revisar la evidencia de forma continua para conocer de forma precisa su perfil de IF.*

## 5. BIBLIOGRAFÍA

1. Rathbun RC, Lockhart SM, Stephens JR. Current HIV treatment guidelines-an overview. *Curr Pharm Des*, 2006; 12: 1045-63.
2. Mocroft A, Vella S, Benfield TL, *et al.* Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. EuroSIDA Study Group. *Lancet* 1998; 352: 1725-30.
3. Palella FJ, Jr Delaney KM, Moorman AC, *et al.* Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 338: 853-60.
4. Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el Sida. Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2013) [consultado 15/07/2013]. Disponible en: <http://www.gesida.seimc.org/index.asp>.
5. Bartlett JA, Fath MJ, DeMasi R, *et al.* An updated systematic overview of triple combination therapy in antiretroviral-naive HIV-infected adults. *AIDS* 2006; 20:2051-64.
6. Janchawee B, Wongpoowarak W, Owatranporn T, *et al.* Pharmacoepidemiologic study of potential drug interactions in outpatients of a university hospital in Thailand. *J Clin Pharm Ther* 2005; 30:13-20.
7. Teodoro Oscanoa. Interacciones medicamentosas en Geriatría. *Anales de la Facultad de Medicina. Universidad Nacional Mayor de San Marcos* 2004; 65: 119-26.
8. Kristina Johnell and Inga Klarin. The Relationship between Number of Drugs and Potential Drug-Drug Interactions in the Elderly a Study of Over 600 000 Elderly Patients from the Swedish Prescribed Drug Register. *Drug Safety* 2007; 30: 911-18.
9. Amariles, N. A. Giraldo, M. J. Faus. Interacciones medicamentosas en pacientes infectados con el VIH: aproximación para establecer y evaluar su relevancia clínica *Farm Hosp*, 2007; 31: 283-302.
10. La Porte CJL, Back DJ, Blaschke T, *et al.* Updated guideline to perform therapeutic drug monitoring for antiretrovirals agents. *Reviews in Antiretroviral Therapy*, 2006; 3: 4-14.
11. Perry CM, Noble S. Didanosine: an updated review of its use in HIV infection. *Drugs* 1999; 58:1099-1135.
12. Mummaneni V, Kaul S, Knupp CA. Single-dose pharmacokinetic interaction study of didanosine and indinavir sulfate in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 1997; 37: 865.
13. Ficha técnica de Reyataz. <http://www.aemps.gob.es/cima> [Consultado 17/07/2013].
14. Robertson SM, Penzak SR, Pau AK. Drug interactions in the management of HIV infection. *Expert Opin. Pharmacother* 2005; 6: 233-53.
15. Van Cleef GF, Fisher EJ, Polk RE. Drug interaction potencial with inhibitors of HIV protease. *Pharmacotherapy* 1997; 42: 1553-56.
16. Stockley IH. Consideraciones generales y revisión de algunos mecanismos básicos de interacción. *Stockley Interacciones farmacológicas Primera edición. Pharma editores, S.L. Barcelona (España), 2004; p: 1-12.*
17. Villar AM, Bermejo P, Martín-Aragón S. Aspectos farmacológicos del citocromo P-450. *Citocromo P-450. Real Academia Nacional de Farmacia* 2004; p: 361-386.
18. Corbett AH, Lim ML, Kashuba AD. Kaletra (lopinavir/ritonavir). *Ann Pharmacother* 2002; 36: 1193-1203.
19. Pfister M, Labbe L, Lu J, *et al.*; AIDS Clinical Trial Group Protocol 398 Investigators. Effect of coadministration of nelfinavir, indinavir and saquinavir on the pharmacokinetics of amprenavir. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 72: 133-41.
20. Corbett AH, Eron JJ, Fiscus SA, *et al.* The pharmacokinetics, safety and initial virologic response of a triple-protease inhibitor salvage regimen containing amprenavir, saquinavir, and ritonavir. *JAIDS* 2004; 36: 921-28.
21. Croom KF, Keam SJ. Tipranavir: a ritonavir-boosted protease inhibitor. *Drugs* 2005; 65: 1669-79.
22. Ward BA, Gorski JC, Jones DR, *et al.* The cytochrome P450 2B6 (CYP2B6) is the main catalyst of efavirenz primary and secondary metabolism: implication for HIV/AIDS therapy and utility of efavirenz as a substrate marker of CYP2B6 catalytic activity. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 306: 287-300.

23. Ficha técnica de Celsentri. <http://www.aemps.gob.es/cima> [Consultado 25/06/2013].
24. Perloff ES, Duan SX, Skolnik PR, *et al.* Atazanavir: effects on P-glycoprotein transport and CYP3A4 metabolism *in vitro*. *Drug Metab Dispo* 2005; 33: 764-70.
25. Lucía MB, Golotta C, Rutella S, *et al.* Atazanavir inhibits P-glycoprotein and multidrug resistance-associated protein efflux activity. *JAIDS* 2005; 39: 635-37.
26. Giménez F, Fernández C, Mabondzo A. Transport of HIV protease inhibitors through the blood-brain barrier and interactions with the efflux proteins, P-glycoprotein and multidrug resistance proteins. *JAIDS* 2004; 36: 649-58.
27. Lin JH, Yamazaki M. Role of P-glycoprotein in pharmacokinetics: clinical implications. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42: 59-98.
28. McDowell JA, Chittick GE, Stevens CP, *et al.* Pharmacokinetic interaction of abacavir (1592U89) and ethanol in human immunodeficiency virus-infected adults. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 1686-90.
29. Ray As, Olson L, Fridland A. Role of purine nucleoside phosphorylase in interactions between 2',3'-dideoxyinosine and allopurinol, ganciclovir, or tenofovir. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 1089-95.
30. Taburet AM, Piketty C, Gerard L, *et al.* Pharmacokinetic parameters of atazanavir/ritonavir when combined to tenofovir in HIV infected patients with multiple treatment failures: Fitoterapia a substudy of Puzzle2-ARNs 107 trial. 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, USA 2003. Abstract 537.
31. Kearney BP, Mittan A, Sayre J, *et al.* Pharmacokinetic drug interaction and long term safety profile of tenofovir DF and lopinavir/ritonavir. 41st Interscience Conference of Antimicrob Agents Chemother. Chicago, USA 2003. Abstract 1617.
32. Piliero PJ. Pharmacokinetic properties of nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors. *JAIDS* 2004; 37(Suppl.1): S2-S12.
33. Fleischer R, Boxwell D, Sherman KE. Nucleoside analogues and mitochondrial toxicity. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 79-80.
34. Hodder SL. Didanosine, interferon-alfa, and ribavirin. *AIDS* 2004; 18:580-81.
35. Hoggard PG, Kewn S, Barry MG, *et al.* Effects of drugs on 2',3'-dideoxy-2',3'-didehydrothymidine phosphorylation *in vitro*. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41 1231-36.
36. Havlir DV, Tierney C, Friedland GH, *et al.* In vivo antagonism with zidovudine plus stavudine combination therapy. *J Infect Dis* 2000; 1182: 321-25.
37. Ficha técnica de Retrovir. <http://www.aemps.gob.es/cima>. [Consultado 25/06/2013].
38. Ficha técnica de Videx. <http://www.aemps.gob.es/cima>. [Consultado 25/06/2013].
39. Ficha técnica de Zerit. <http://www.aemps.gob.es/cima>. [Consultado 25/06/2013].
40. Ficha técnica de Epivir. <http://www.aemps.gob.es/cima>. [Consultado 25/06/2013].
41. Ficha técnica de Emtriva. <http://www.aemps.gob.es/cima>. [Consultado 25/06/2013].
42. Ficha técnica de Zyagen. <http://www.aemps.gob.es/cima>. [Consultado 25/06/2013].
43. Ficha técnica de Viread. <http://www.aemps.gob.es/cima>. [Consultado 25/06/2013].
44. Ficha técnica de Viramune. <http://www.aemps.gob.es/cima>. [Consultado 25/06/2013].
45. Ficha técnica de Sustiva. <http://www.aemps.gob.es/cima>. [Consultado 25/06/2013].
46. Ficha técnica de Intelence. <http://www.aemps.gob.es/cima>. [Consultado 25/06/2013].
47. Ficha técnica de Eviplera. <http://www.aemps.gob.es/cima>. [Consultado 25/06/2013].
48. Ficha técnica de Norvir. <http://www.aemps.gob.es/cima>. [Consultado 25/06/2013].
49. Ficha técnica de Viracept. <http://www.aemps.gob.es/cima>. [Consultado 25/06/2013].
50. Ficha técnica de Crixivan. <http://www.aemps.gob.es/cima>. [Consultado 25/06/2013].
51. Ficha técnica de Invirase. <http://www.aemps.gob.es/cima>. [Consultado 25/06/2013].
52. Ficha técnica de Telzir. <http://www.aemps.gob.es/cima>. [Consultado 25/06/2013].
53. Ficha técnica de Kaletra. <http://www.aemps.gob.es/cima>. [Consultado 25/06/2013].

54. Ficha técnica de Reyataz. <http://www.aemps.gob.es/cima>. [Consultado 25/06/2013].
55. Ficha técnica de Prezista. <http://www.aemps.gob.es/cima>. [Consultado 25/06/2013].
56. Ficha técnica de Aptivus. <http://www.aemps.gob.es/cima>. [Consultado 25/06/2013].
57. Ficha técnica de Celsentri. <http://www.aemps.gob.es/cima>. [Consultado 25/06/2013].
58. Ficha técnica de Isentress. <http://www.aemps.gob.es/cima>. [Consultado 25/06/2013].
59. Ficha técnica de Fuzeon. <http://www.aemps.gob.es/cima>. [Consultado 25/06/2013].
60. Esteban Ribera, Juan Carlos Juárez, José Bruno Montoro. Fitoterapia e Infección por el VIH: Bristol-Myers Squibb SA. Barcelona 2007.
61. Piscitelli SC, Burstein AH, Welden N, *et al.* The effect of garlic supplements on the pharmacokinetics of saquinavir. *Clinical infectious diseases* 2002; 34: 234-8.
62. Gallicano K, Foster B, Choudhri S. Effect of short-term administration of garlic supplements on single-dose ritonavir pharmacokinetics in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 55: 199-202.
63. Piscitelli SC, Formentini E, Burstein AH, *et al.* Effect of milk thistle on the pharmacokinetics of indinavir in healthy volunteers. *Pharmacotherapy* 2002; 22: 551-6.
64. Patel J, Buddha B, Dey S, *et al.* *In vitro* interaction of the HIV protease inhibitor ritonavir with herbal constituents: changes in P-gp and CYP3A4 activity. *Am J Therapeutics* 2004; 11: 262-77.
65. Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA, *et al.* In vivo effects of goldenseal, kava kava, black cohosh, and valerian on human cytochrome P4501A2, 2D6, 2E1, and 3A4/5 phenotypes. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 77: 415-26.
66. Sandhu RS, Prescilla RP, Simonelli TM, *et al.* Influence of goldenseal root on the pharmacokinetics of indinavir. *J Clin Pharmacol* 2003; 43: 1283-88.
67. Gorski JC, Huang SM, Pinto A, *et al.* The effect of Echinacea (*Echinacea purpurea* root) on cytochrome P450 activity in vivo. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* January 2004; 75: 89-100.
68. Kuo IF, Chen J, Chang TKH. Effect of Ginkgo biloba extract on rat hepatic microsomal CYP1A activity: role of ginkgolides, bilobalide, and flavonols. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* 2004; 82: 57-64.
69. Patel J, Buddha B, Dey S, *et al.* *In vitro* interaction of the HIV protease inhibitor ritonavir with herbal constituents: changes in P-gp and CYP3A4 activity. *Am J Therapeutics* 2004; 11: 262-77.
70. Duclos J, Goecke H. "Hierba del clavo" (*Geum chilense*) interfiere niveles de ciclosporina: potencial riesgo para trasplantados. *Rev Med Chil* 2001; 129: 789-90.
71. Piscitelli SC, Burstein AH, Chait D, *et al.* Indinavir concentrations and St John's wort. *Lancet* 2000; 355: 547-8.
72. Mills E, Wu P, Johnston BC, *et al.* Natural health product-drug interactions: a systematic review of clinical trials. *Ther Drug Monit* 2005; 27: 549-57.
73. De Maat MM, Hoetelmans RM, Math RA. Drug interaction between St John's wort and nevirapine. *AIDS* 2001; 15: 420-1.
74. Mathews JM, Etheridge AS, Black SR. Inhibition of human cytochrome P450 activities by kava extract and kavalactones. *Drug Metab Disp* 2002; 30: 1153-7.
75. Mills E, Foster B, Heeswijk R, *et al.* Impact of African herbal medicines on antiretroviral metabolism. *AIDS* 2005; 19: 95-7.
76. Yale SH, Glurich I. Analysis of the inhibitory potential of Ginkgo biloba, Echinacea purpurea, and Serenoa repens on the metabolic activity of cytochrome P450 3A4, 2D6, and 2C9. *J Altern Complement Med* 2005; 11: 433-9.
77. Markowitz JS, Donovan JL, Devane CL, *et al.* Multiple doses of saw palmetto (*Serenoa repens*) did not alter cytochrome P450 2D6 and 3A4 activity in normal volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 74: 536-42.
78. López Galera RM, Ribera Pascuet E, Esteban Mur JI, *et al.* Interaction between cat's claw and protease inhibitors atazanavir, ritonavir and saquinavir. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64: 1235-6.

79. Donovan JL, DeVane CL, Chavin KD, *et al.* Multiple night-time doses of valerian (*Valeriana officinalis*) had minimal effects on CYP3A4 activity and no effect on CYP2D6 activity in healthy volunteers. *Drug Metab Dispos* 2004; 32: 1333-6.
80. Chan LL, Chen Q, Go AG, *et al.* Reduced adiposity in bitter melon (*Momordica charantia*)-fed rats is associated with increased lipid oxidative enzyme activities and uncoupling protein expression. *J Nutr* 2005; 135: 2517-23.
81. Nortier JL, Martínez MC, Schmeiser HH, *et al.* Urothelial carcinoma associated with the use of a Chinese herb (*Aristolochia fangchi*). *N Engl J Med* 2000; 342: 1686-92.
82. Lana R, Nunez M, Mendoza JL, *et al.* Rate and risk factors of liver toxicity in patients receiving antiretroviral therapy. *Med Clin (Barc)* 2001; 117: 607-10.
83. Micromedex.2.0. [Consultado 25/06/2013] Disponible en <http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>.
84. Ficha técnica Aciclovir combino Pharm. [Consultado 25/06/2013] Disponible en <http://www.aemps.gob.es/cima>.
85. Ficha técnica de Nervinex. <http://www.aemps.gob.es/cima>. [Consultado 25/06/2013].
86. Ficha técnica de Vistide. <http://www.aemps.gob.es/cima>. [Consultado 25/06/2013].
87. Ficha técnica de Famciclovir. <http://www.aemps.gob.es/cima>. [Consultado 25/06/2013].
88. Ficha técnica de Cymevene. <http://www.aemps.gob.es/cima>. [Consultado 25/06/2013].
89. Ficha técnica de Tridiavir. <http://www.aemps.gob.es/cima>. [Consultado 25/06/2013].
90. Ficha técnica de Valcyte. <http://www.aemps.gob.es/cima>. [Consultado 25/06/2013].
91. Ficha técnica de Amantadine. <http://www.aemps.gob.es/cima>. [Consultado 25/06/2013].
92. Ficha técnica de Tamiflu. <http://www.aemps.gob.es/cima>. [Consultado 25/06/2013].
93. Ficha técnica de Foscavir. <http://www.aemps.gob.es/cima>. [Consultado 25/06/2013].
94. Ficha técnica de Hepsera. <http://www.aemps.gob.es/cima>. [Consultado 25/06/2013].
95. Ficha técnica de Baraclude. <http://www.aemps.gob.es/cima>. [Consultado 25/06/2013].
96. Ficha técnica de Sebivo. <http://www.aemps.gob.es/cima>. [Consultado 25/06/2013].
97. Ficha técnica de Victrelis. <http://www.aemps.gob.es/cima>. [Consultado 25/06/2013].
98. Ficha técnica de Incivo. <http://www.aemps.gob.es/cima>. [Consultado 25/06/2013].

---

**CAPÍTULO 8**  
**INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS DE LA TERAPIA CARDIOVASCULAR**  
Cristina Ibáñez Collado, Itziar Martínez López y Elena Villamañan Bueno

---

## 1. INTRODUCCIÓN

La terapia cardiovascular incluye un grupo heterogéneo de fármacos. En este módulo vamos a centrarnos en los fármacos cardiotónicos, antiarrítmicos, bloqueantes de los canales del calcio, nitratos, fármacos del sistema renina angiotensina, diuréticos, agonistas adrenérgicos, antagonistas adrenérgicos e hipolipemiantes.

Los pacientes cardiovasculares son comórbidos, polimedicados y, en muchas ocasiones, ancianos lo que favorece la aparición de interacciones potencialmente graves. A la hora de añadir un nuevo fármaco o una combinación al tratamiento domiciliario, debe realizarse un ajuste exhaustivo para evitar la aparición de interacciones no deseadas, a la vez que se incluye el tratamiento de prevención primaria y secundaria.

En ocasiones la interacción está contemplada en las guías y se emplea con fines terapéuticos, para contrarrestar los efectos adversos. Por ejemplo los **diuréticos** y los **IECA** se emplean conjuntamente en el tratamiento de la hipertensión arterial, contrarrestándose el efecto hipokalemizante de los primeros con el hiperkalemizante de los segundos<sup>1</sup>.

Otras veces, la interacción esta contemplada en la terapéutica para reducir las dosis de los fármacos empleados. Por ejemplo, la interacción de **beta-bloqueantes** y **amiodarona** puede producir depresión del nodo sinusal y del nodo aurículo ventricular que provoca bradicardia o parada sinusal. Este efecto conocido, permite titular a dosis más bajas ambos fármacos evitando la aparición de reacciones adversas como la fibrosis pulmonar por amiodarona crónica<sup>2</sup>.

### *Idea clave*

- *El conocimiento del perfil de reacciones adversas e interacciones de este grupo terapéutico permite optimizar el tratamiento en pacientes de manejo complejo.*

## 2. CARDIOTÓNICOS Y ESTIMULANTES CARDÍACOS

Se denominan así los fármacos que incrementan la actividad cardíaca. Se utilizan en la prevención y tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva, flúter, fibrilación auricular, taquicardia paroxística auricular, shock cardiogénico, tratamiento a corto plazo de la descompensación cardíaca secundaria a la disminución de la contractilidad y en el tratamiento del bloqueo cardíaco. En este apartado se abordarán los grupos y fármacos recogidos en la tabla 1.

Digitálicos	Estimulantes adrenérgicos y dopaminérgicos	Inhibidores de la fosfodiesterasa	Otros estimulantes
Digoxina	Dobutamina	Milrinona	Levosimendan
Metildigoxina	Dopamina		

Los niveles plasmáticos de electrolitos son de gran importancia y pueden interferir en el mecanismo de acción global de estos fármacos y, a su vez, pueden favorecer la aparición de interacciones. Además, los pacientes que requieren este tratamiento suelen presentar pluripatología y consumir un elevado número de fármacos, por lo que la valoración terapéutica individualizada y el análisis y el seguimiento de las posibles interacciones farmacológicas son muy importantes<sup>3,4</sup>.

### 2.1. Digitálicos

El fármaco más utilizado es la **digoxina**, que actúa directamente a nivel cardíaco inhibiendo de forma específica la actividad de intercambio de la bomba de sodio-potasio; el resultado es un incremento de la entrada y disponibilidad intracelular de calcio y un aumento de la contractilidad del miocardio (efecto inotrope positivo). La digoxina también ejerce un efecto indirecto sobre las células del sistema nervioso autónomo, provocando la disminución de la velocidad de conducción auriculoventricular (efecto vagotónico y cronotrópico negativo).

La digoxina está considerada como un fármaco de estrecho margen terapéutico. Por su mecanismo de acción, es importante monitorizar los niveles plasmáticos de electrolitos para asegurar su eficacia y evitar la toxicidad, que puede manifestarse con taquiarritmias, bradicardias, extrasístoles, alteraciones visuales, alucinaciones, náuseas, vómitos o hiperpotasemia, entre otros<sup>5</sup>.

#### 2.1.1. Interacciones farmacocinéticas

La digitalización correcta requiere una dosis de saturación y otra de mantenimiento, para conseguir niveles terapéuticos adecuados (1-1,5 ng/mL). La biodisponibilidad oral de la digoxina puede

verse alterada por fármacos que secuestran el fármaco (**antiácidos, resinas, acarbosa**) o que alteran la mucosa intestinal de absorción (**citostáticos**).

Las interacciones a nivel de la Gp-P tienen significación clínica. Ya se ha explicado anteriormente el papel que ejerce esta proteína transportadora de las membranas celulares en los procesos de absorción, distribución y eliminación de fármacos (ver módulo 1). Los **inductores e inhibidores de la Gp-P** pueden provocar falta de eficacia o toxicidad respectivamente (Ver tabla 8 del capítulo 1).

Los fármacos nefrotóxicos pueden interferir en el aclaramiento renal de la **digoxina (anfotericina B, aminoglicósidos, AINE, citostáticos)** y aumentar sus concentraciones plasmáticas.

#### 2.1.2. Interacciones farmacodinámicas

Se ha comentado la importancia de los niveles plasmáticos de electrolitos como el potasio y el calcio, que afectan significativamente la eficacia y toxicidad de la digoxina: en caso de hipopotasemia o hipercalcemia, el efecto de la digoxina se potencia de forma considerable y puede dar lugar a toxicidad. Por este motivo, es necesario identificar situaciones (como el hipoaldosteronismo), fármacos o sustancias que puedan alterar los electrolitos en sangre (en la tabla 2 se muestran algunos ejemplos). Cabe prestar especial atención a la **fitoterapia** y otros productos naturales, como el **regaliz**, cuyo consumo incrementado puede dar lugar a intoxicaciones e interferir de forma significativa<sup>6</sup>.

Hipopotasemia	Hipomagnesemia	
Agonistas $\beta_2$ adrenérgicos (formoterol, salbutamol, salmeterol, terbutalina, ritodrina)	Leflunomida	Bifosfonatos
Aminoglucósidos (gentamicina, tobramicina, amikacina)	Mineralcorticoides (incluido regaliz)	Diuréticos
Anfotericina B (intravenosa)	Nifedipino	Docusato sódico
Diuréticos (del asa, tiazidas, acetazolamida)	Rifampicina	Inhibidores de la bomba de protones (tratamientos prolongados)
Factor estimulante de colonias granulocitos-macrófagos (GM-CSF)	Suxametonio	Insulina
Inmunosupresores (sirolimus, temsirolimus)	Teofilina	
Insulina	Tetracosáctida	
Laxantes estimulantes (incluida la fitoterapia: cáscara sagrada)		

Continuación Tabla 2.

Hiperpotasemia	Hipercalcemia	
Antiinflamatorios no esteroideos	Diuréticos tiazidas	Litio
Cotrimoxazol (dosis altas)	Paratohormona	

En febrero de 2011, la agencia reguladora americana (FDA) alertó del riesgo de hipomagnesemia asociado al uso prolongado (más de un año) de un **inhibidor de la bomba de protones (IBP)**<sup>12</sup>. En esta nota se recomendaba a los profesionales sanitarios, que en aquellos pacientes tratados con **digoxina** se monitorizase periódicamente los niveles de magnesio para detectar y evitar posibles efectos secundarios. Cabe señalar que los IBP son un grupo de fármacos ampliamente utilizados, en ocasiones sobre utilizados, y que los pacientes en tratamiento con digoxina suelen ser de edad avanzada y polimedcados.

Por otro lado, puede producirse un efecto aditivo de las alteraciones de la conducción auriculo-ventricular cuando se asocia **amiodarona, procainamida, quinidina, beta-bloqueantes o bloqueantes de los canales del calcio no dihidropiridinas (verapamilo o diltiazem)** en el tratamiento de la fibrilación auricular; en tal caso, será necesario reducir la dosis de estos fármacos y monitorizar la función cardíaca mediante electrocardiograma.

#### Idea clave

- *La monitorización de los niveles plasmáticos de la digoxina y del potasio y calcio son claves en el seguimiento del efecto terapéutico y la toxicidad de la digoxina. Las interacciones a nivel de la Gp-P son otro aspecto importante a considerar.*

## 2.2. Estimulantes adrenérgicos y dopaminérgicos

En este grupo se incluye la **dopamina** y la **dobutamina**, utilizados en el tratamiento a corto plazo de la descompensación cardíaca secundaria a la disminución de la contractilidad, habitualmente en unidades de críticos.

Actúan sobre una variedad de receptores adrenérgicos y dopaminérgicos, por lo que **los fármacos con acción dopaminérgica (memantina, linezolid y otros inhibidores de la monoamino oxidasa (MAO), derivados ergóticos, apomofina y otros antiparkinsonianos)**, pueden potenciar el efecto y la toxicidad a modo de crisis hipertensivas. Por el contrario, la dopamina podría disminuir el efecto de los fármacos antidopaminérgicos (antipsicóticos) y producir hipotensión.

Debido al efecto adrenérgico, si se asocia **dobutamina** y **dopamina** con **bloqueantes beta**, puede producirse aumento de la resistencia periférica.

## 2.3. Inhibidores de la fosfodiesterasa

La **milrinona** inhibe la fosfodiesterasa cardíaca tipo III, incrementando los niveles intracelulares de AMPc y de calcio, la fuerza contráctil del miocardio y la frecuencia cardíaca; a nivel vascular, también provoca vasodilatación arteriovenosa.

El laboratorio fabricante de **anagrelida**, fármaco indicado en trombocitemia esencial con propiedades de inhibidor de la fosfodiesterasa III, recomienda evitar el uso concomitante con **milrinona** por potenciación del efecto<sup>13</sup>.

Estudios en pacientes con fallo cardíaco congestivo, sugieren que existe un efecto sinérgico entre **milrinona** y los **beta bloqueantes**, y que incluso el bloqueo beta-adrenérgico podría prevenir la posible prolongación del intervalo QT asociado al uso de milrinona, por lo que el uso conjunto sería efectivo y seguro<sup>14,15</sup>.

## 2.4. Otros preparados cardíacos: Levosimendan, ivabradina, ranolazina

El **levosimendan** es un fármaco inotrope positivo y vasodilatador que potencia la sensibilidad al calcio del miocardio, dando lugar a un aumento de la fuerza de la contracción sin afectar a la relajación ventricular, y además, abre los canales de potasio sensibles al ATP en el músculo liso vascular, provocando la vasodilatación arterial sistémica y coronaria.

De acuerdo a la ficha técnica del producto, se debe evitar en la medida de lo posible administrar junto con otros fármacos que prolonguen el segmento QT (ver tabla 3 del capítulo 1), o en su defecto monitorizar estrechamente el electrocardiograma. También debe administrarse con precaución cuando se administre con otros medicamentos **vasoactivos intravenosos**, debido a un potencial incremento del riesgo de hipotensión<sup>16</sup>.

Existe un estudio, en el que se asocia una presentación de levosimendan oral (a fecha de 2013, no comercializada en España) al tratamiento crónico con digoxina en pacientes con insuficiencia cardíaca grado II-III; no se detectó ningún aumento significativo del efecto inotrope ni de los efectos proarrítmicos, aunque las concentraciones de levosimendan aumentaron un 49% ( $p < 0,01$ )<sup>17</sup>.

La **ivabradina** es un inhibidor altamente selectivo de la corriente If encargada de la despolarización durante la diástole, que actúa directamente sobre el nodo sinoauricular, induciendo una rápida y sostenida reducción de la frecuencia cardíaca.

Se utiliza en el tratamiento sintomático de la angina de pecho estable crónica en pacientes adultos con enfermedad coronaria con ritmo sinusal normal, que presentan intolerancia o contraindicación al uso de betabloqueantes o en asociación con éstos en pacientes no controlados adecuadamente con una dosis óptima de betabloqueante. También es útil como adyuvante en insuficiencia cardiaca crónica en ritmo sinusal<sup>18,19</sup>. Ivabradina se metaboliza únicamente por **CYP3A4**. Está contraindicada su asociación con **inhibidores potentes** de esta isoforma del citocromo P450 como son **antifúngicos azólicos (ketoconazol, itraconazol)**, **antibióticos macrólidos (claritromicina, eritromicina por vía oral, josamicina, telitromicina)**, e **inhibidores de la proteasa del VIH (boceprevir, nelfinavir, ritonavir, telaprevir)**. La asociación de **ketocozazol** (200 mg una vez al día) y **josamicina** (1g dos veces al día) aumentaron la concentración plasmática media de ivabradina de 7 a 8 veces. Las concentraciones elevadas de **ivabradina** pueden estar asociadas con el riesgo de bradicardia excesiva<sup>20</sup>. Inductores de este citocromo como **rifampicina, barbitúricos, fenitoína, hierba de San Juan**, puede reducir la exposición y la actividad de **ivabradina**<sup>20</sup>.

La interacción farmacodinámica más importante se debe al uso concomitante con medicamentos cardiovasculares y no cardiovasculares que **prolongan el intervalo QT**, puesto que el alargamiento de este intervalo podría exacerbarse con el descenso de la frecuencia cardiaca. Si fuera imprescindible la asociación, se requeriría una cuidadosa monitorización cardiaca. Además, el uso concomitante de **ivabradina** con **verapamilo** o **diltiazem** no se recomienda ya que puede provocar un descenso adicional de la frecuencia cardiaca<sup>20</sup>.

La **ranolazina** inhibe selectivamente la entrada de sodio al interior de la célula cardiaca, reduce la acumulación intracelular de Na<sup>+</sup> y la posterior de Ca<sup>2+</sup>, así como las anomalías mecánicas eléctricas y metabólicas en el miocardio isquémico e insuficiente<sup>21</sup>.

La ranolazina se biotransforma a través de **CYP3A4 y CYP2D6**. Está contraindicada su asociación con **inhibidores potentes del CYP3A4 (itraconazol, ketoconazol, voriconazol, posaconazol, inhibidores de la proteasa del VIH, claritromicina, y telitromicina)**. En pacientes que toman ranolazina debe limitarse el uso de estatinas cuyo metabolismo es altamente dependiente de CYP3A4 como **simvastatina** o **lovastatina** por riesgo de rhabdomiolisis. Asimismo se recomienda monitorizar niveles de **tacrolimus, cilosporina, everolimus** o **sirolimus** cuando se usan conjuntamente con ranolazina por ser sustratos de este citocromo<sup>22</sup>.

Además ranolazina es sustrato de la Gp-P. Los inhibidores como **ciclosporina** o **verapamilo** elevan los niveles plasmáticos de ranolazina. **Verapamilo** (120 mg tres veces al día) elevan en 2,2 veces los niveles plasmáticos de **ranolazina**. **Diltiazem** (180 a 360 mg una vez al día) que es un inhibidor moderadamente potente de este citocromo produce un incremento dosis dependiente de las concentraciones de **ranolazina**, entre 1,5 y 2,4 veces. Se recomienda ajustar dosis de ranolazina en pacientes que requieran esta asociación<sup>22</sup>.

El tratamiento concomitante con inductores como **rifampicina, fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, hierba de San Juan** se debe evitar. No es necesario reajustar la dosis de ranolazina cuando se combina con fármacos que son sustrato del CYP2D6, pero puede ser necesario reducir las dosis de algunos fármacos (**antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos**) que son sustrato de este isoenzima<sup>23</sup>.

El tratamiento combinado de ranolazina con fármacos que prolongan el **intervalo QT (anti-histamínicos, quinidina, disopiramida, procainamida, eritromicina y antidepresivos tricíclicos como imipramina o amitriptilina)** puede dar lugar a una interacción farmacodinámica aumentando el posible riesgo de arritmias. Además la **digoxina** administrada conjuntamente con **ranolazina** aumenta hasta 1,5 veces las concentraciones de digoxina, por lo que deben monitorizarse niveles al inicio y fin del tratamiento concomitante con ranolazina.

### 3. FÁRMACOS VASODILADORES

Los vasodilatadores constituyen el tratamiento más idóneo de la insuficiencia cardiaca en pacientes con cardiopatía isquémica, ya que mejoran la función ventricular actuando sobre el componente vascular, al producir vasodilatación venosa (reducción de la precarga) o arterial (reducción de la poscarga) o ambas de forma simultánea.

#### 3.1. Nitratos

Los nitratos ejercen relajación directa de las células musculares lisas vasculares, produciendo una acción vasodilatadora venosa, aunque a dosis altas también pueden provocar hipotensión y taquicardia, dos efectos no deseables en el miocardio isquémico. También tienen propiedades antiagregantes plaquetarias y relajan la musculatura lisa esofágica y biliar.

Los nitratos son fármacos muy liposolubles que se absorben rápidamente por cualquier vía, tienen una semivida muy corta, por lo que, en la actualidad se utilizan formas de acción sostenida mediante parches transdérmicos o retardadas que permiten su administración una o dos veces al día.

##### 3.1.1. Interacciones farmacodinámicas

La interacción farmacodinámica más relevantes deriva del tratamiento triple de la angina de pecho con **nitratos, beta-bloqueantes y antagonistas del calcio**, puesto que la eficacia general de la combinación puede reducirse ya que cada fármaco puede predisponer a los enfermos a una hipotensión excesiva<sup>24</sup>. Incluso dos componentes del tratamiento triple como **diltiazem y nitratos** pueden interaccionar negativamente provocando hipotensión<sup>25</sup>. Sin embargo, altas dosis de **diltiazem** pueden mejorar la angina de esfuerzo persistente cuando se añaden a dosis máximas

de **propranolol** y de **nitrito de isosorbida** sin que se haya comunicado ninguna hipotensión importante<sup>26</sup>. Una peligrosa interacción es la de **nitritos** con **inhibidores de 5-fosfodiesterasa** como **sildenafil** por intensificación grave de los efectos hipotensores<sup>27</sup>. Se ha notificado también la interacción entre **nitritos** y **heparina** por alteración de la actividad de antitrombina III<sup>28</sup>. Por otro lado, existe una interacción beneficiosa entre **nitritos** e **hidralazina** ya que ésta parece reducir la tolerancia a nitritos. Las interacciones farmacodinámicas de los nitritos con otras drogas cardiovasculares se muestran en la tabla 3.

**Tabla 3.**  
Interacciones farmacodinámicas de nitritos con fármacos cardiovasculares

Nitrato	Fármaco que interacciona	Interacción farmacodinámica	Implicaciones clínicas
Nitritos	Alteplasa (t-PA)	Disminuye la eficacia trombolítica de la alteplasa	Mayor incidencia de efectos adversos (taquicardia, fibrilación ventricular, edema pulmonar, insuficiencia cardiaca). Vigilar o evitar la asociación
Nitritos	Antagonistas del calcio	Se potencia la acción vasodilatadora. Altas dosis de nifedipino pueden reducir la eficacia de los nitritos	Ajustar la dosis de nitritos por vía sublingual o utilizar formulaciones transdérmicas
Nitritos	Beta-bloqueantes	Se potencia la acción vasodilatadora	Mayor riesgo de hipotensión postural
Nitritos	Captoprilo	Aumenta los efectos de los nitritos	Disminuye la tolerancia a nitritos
Nitritos	Diuréticos	Se potencia la acción vasodilatadora	Mayor riesgo de hipotensión postural
Nitritos	Inhibidores de 5-fosfodiesterasa	Potencian la acción vasodilatadora de los nitritos	Evitar su asociación. Suspender el nitrato al menos 24 horas antes
Nitroglicerina intravenosa	AAS	El AAS reduce las cefaleas producidas por nitritos. En tratamientos crónicos con AAS se requieren dosis mayores de nitroglicerina	Reajustar la dosis de Nitroglicerina
Nitroglicerina intravenosa	Heparina	La nitroglicerina aumenta la resistencia a la heparina y altera la actividad de la antitrombina III	Monitorizar la respuesta a heparina
Nitroglicerina intravenosa	Nifedipino	A dosis altas inhibe los efectos de la nitroglicerina	Evitar asociación

### Idea clave

- *El tratamiento triple de la angina de pecho con nitritos, beta-bloqueantes y antagonistas del calcio puede predisponer a los enfermos a una hipotensión excesiva. Se debe mantener una monitorización más estrecha de la presión arterial en caso de asociación.*

Las interacciones farmacodinámicas de los nitritos con otras drogas no cardiovasculares aparecen recogidas en la tabla 4.

**Tabla 4.**  
Interacciones farmacodinámicas de nitritos con fármacos no cardiovasculares

Fármaco	Fármaco con el que interacciona	Interacción farmacodinámica	Implicaciones clínicas
Nitritos	Alcaloides ergóticos	Producen vasoespasmio coronario	Evitar asociación
Nitritos	Alcohol	Se potencia la acción vasodilatadora	Mayor riesgo de hipotensión postural
Nitritos	Antidepresivos tricíclicos	Producen sequedad de boca y disminuyen el efecto de los nitritos por vía sublingual	Ajustar dosis de nitrato sublingual o usar formas transdérmicas
Nitritos	Apomorfina	Acentúan la respuesta hipotensora	Hipotensión. Vigilar en caso de asociación
Nitritos	Fenotiazinas	Se potencia la acción vasodilatadora	Mayor riesgo de hipotensión postural

### CASO CLÍNICO

#### Interacción entre antagonista de 5 fosfodiesterasa y nitritos

- *Varón de 59 años, atendido por una unidad medicalizada en su domicilio aquejado de un dolor precordial opresivo intenso desde una hora antes y que refirió haber comenzado mientras veía televisión. Cinco años atrás había sufrido un infarto de miocardio y hasta ahora había permanecido estable bajo tratamiento con carvedilol, aspirina y atorvastatina haciendo una vida normal.*
- *Durante su traslado al servicio de Urgencias de un hospital permaneció sintomático, su TA era 150/95 mmHg y recibió nitroglicerina intravenosa a razón de 5 mcg / Kg /min. Al llegar presentó cuadro súbito de pérdida de conciencia con TA sistólica de 80 mmHg, llamativa palidez cutánea y sudoración fría. Su acompañante relató entonces que esa tarde había tomado una dosis de 100 mg de sildenafil.*
- *Para ser nuevamente estabilizado necesitó sueroterapia y expansores del plasma a dosis altas e incluso manejo agresivo con inotrópicos y ventilación mecánica por insuficiencia respiratoria asociada. Estas medidas pudieron ser finalmente retiradas a la mañana siguiente y el paciente se recuperó con el diagnóstico final de angina inestable.*

## Discusión

- El empleo de nitratos por insuficiencia coronaria, cardíaca o hipertensión arterial complicada, está contraindicado cuando un paciente está bajo los efectos de inhibidores de la fosfodiesterasa, comúnmente utilizados para tratar la disfunción eréctil. Ambos grupos de fármacos tienen una sinergia hipotensora muy potente con posibles complicaciones hemodinámicas.

### 3.1.2. Interacciones farmacocinéticas

La interacción farmacocinética más relevante de los **nitratos** con fármacos no cardiovasculares se debe a la asociación con **alcaloides ergóticos**. Además de la interacción farmacodinámica, ya descrita, los **nitratos** aumentan la absorción oral de la **dihidroergotamina** e inhiben su metabolismo hepático. Es recomendable evitar esta asociación. Otra importante en la que influye también la farmacocinética se debe al uso concomitante de ácido acetil salicílico y **nitroglicerina**, en la que una disminución del metabolismo hepático del nitrato aumenta sus niveles plasmáticos y el riesgo de toxicidad. Si es imprescindible su asociación, **es preciso reajustar las dosis**<sup>29</sup>.

### 3.2. Inhibidores del Sistema Renina Angiotensina

La HTA afecta a un alto porcentaje de la población mundial. Según datos de la Sociedad Española de Hipertensión, en nuestro país se estima que existen entre 10 y 11 millones de hipertensos. Esta patología es responsable del 62% de los accidentes cerebrovasculares y del 49% de los diagnósticos de cardiopatía isquémica<sup>30</sup>.

Entre un 40 y un 60% de los pacientes tratados con un solo fármaco antihipertensivo no alcanzan el objetivo terapéutico de mantener las cifras de presión arterial por debajo de 140/90 mmHg y por debajo de 130/80 mmHg en los pacientes de alto riesgo<sup>31</sup>. Así, la gran mayoría de los pacientes necesitan dos o tres antihipertensivos asociados entre los cuales pueden existir interacciones y efectos adversos derivados de ellas. Además, la prevalencia de la HTA aumenta con la edad, comorbilidad, polifarmacia y con las funciones renal y hepática disminuidas, lo cual complica aún más el manejo farmacoterapéutico de los pacientes hipertensos.

Las guías clínicas sobre HTA recomiendan antagonistas del sistema renina-angiotensina como uno de los grupos de fármacos indicados en el tratamiento de inicio y mantenimiento de la presión arterial, solos o en combinación con otros antihipertensivos. Dentro de este grupo de fármacos se incluyen: **inhibidores del enzima convertidor de angiotensina (IECA)**, **antagonistas de angiotensina 2 (ARA II)** e **inhibidores de la renina**.

### 3.2.1. Inhibidores del Enzima Convertidor de Angiotensina

Los IECA son fármacos que inhiben de forma competitiva y específica la enzima de conversión que transforma la angiotensina I inactiva en angiotensina II. Como consecuencia, inhiben la síntesis y las acciones de la angiotensina II, independientemente de si éstas están mediadas a través de los receptores AT1 o AT2, así como la síntesis de la aldosterona.

#### 3.2.1.1. Interacciones farmacocinéticas

Este tipo de interacciones es rara para los IECA ya que no son sustrato del CYP450. **Captoprilo** reduce la eliminación renal de **digoxina**, lo que puede provocar un aumento de los niveles de digoxina y riesgo de toxicidad digitalica. Es necesario un control más estrecho de digoxinemia en caso de asociación<sup>32</sup>.

También parecen reducir el aclaramiento de **clozapina** y **litio**<sup>33,34</sup>. La tabla 5 recoge este tipo de interacciones de IECA con fármacos no cardiovasculares.

Tabla 5. Interacciones farmacocinéticas de IECA con fármacos no cardiovasculares			
Fármaco	Fármaco con el que interacciona	Interacciones farmacocinéticas	Implicaciones clínicas
Todos los IECA	Litio	Reducen la excreción renal de litio y aumentan las concentraciones plasmáticas	Toxicidad lítica. Vigilar niveles de litio
Captoprilo Fosinopril	Sales de magnesio	Reducen las concentraciones plasmáticas de captoprilo y fosinopril	Distanciar la administración de éstos fármacos más de 2 horas
Enalapril	Sales de hierro	Liberan cininas e inhiben su degradación	Nauseas vómitos e hipotensión
Quinapril	Tetraciclinas	Disminuye la absorción de las tetraciclinas	Reajustar dosis de tetraciclina
Todos los IECA	Antiácidos de aluminio y magnesio	Reducen la biodisponibilidad de los IECA	Menor efecto antihipertensivo del IECA

### 3.2.1.2. Interacciones farmacodinámicas

Las interacciones farmacodinámicas con IECA normalmente están relacionadas con los efectos renales o con sus efectos sobre el balance electrolítico. **IECA** asociados a **diuréticos** pueden reducir la filtración glomerular y agravar la hipercalemia<sup>35,36</sup>. La combinación con **diuréticos ahorradores de potasio** como **espirolactona** debe ser evitada<sup>37</sup>, si es posible, si bien, en pacientes candidatos a ambos tratamientos<sup>38</sup>, se deben controlar las concentraciones de potasio de manera más estrecha. **Captoprilo** puede reducir los efectos de **furosemida** a nivel glomerular<sup>39</sup>. Con los **IECA** se han comunicado casos de incremento del efecto hipoglucemiante de los **antidiabéticos orales**<sup>40</sup> que puede estar relacionado con la disminución de la resistencia a la insulina, pero esta interacción no parece tener relevancia clínica. En la tabla 6 aparecen las principales interacciones farmacodinámicas de IECA con otros fármacos cardiovasculares.

**Tabla 6.**  
Principales interacciones farmacodinámicas de IECA con otros fármacos cardiovasculares

Fármaco	Fármaco con el que interacciona	Interacciones farmacodinámicas	Implicaciones clínicas
Todos los IECA	Antagonistas del calcio	Efectos aditivos vasodilatadores	Mayor incidencia de efectos adversos (edema de tobillos, rubor, mareos, cefaleas)
Todos los IECA	Antidiabéticos orales (biguanidas y sulfonilureas)	Mayor riesgo de hipoglucemia	Potencian la acción de los antidiabéticos
Todos los IECA	ARAI	Hiperpotasemia	Vigilar niveles de potasio
Todos los IECA	Bloqueantes alfa-adrenérgicos	Efectos hipotensores aditivos	Hipotensión grave tras la primera dosis de alfa-bloqueante
Todos los IECA	Beta-bloqueantes	Vasodilatación e hiperpotasemia	Riesgo de hiperpotasemia e hipotensión arterial. Vigilar niveles de potasio
Todos los IECA	Diuréticos ahorradores de potasio	Hiperpotasemia	Riesgo de hiperpotasemia e hipotensión arterial y arritmia. Vigilar niveles de potasio
Todos los IECA	Diuréticos del asa y tiazidas	Potencian el efecto vasodilatador. Los IECA corrigen la hipopotasemia provocada por el diurético	Riesgo de hipotensión arterial. Iniciar tratamiento con IECA a dosis bajas
Todos los IECA	Insulina	Potencian la acción de la insulina	Mayor riesgo de hipoglucemia. Reajustar dosis de insulina
Todos los IECA	Nitratos	Mayor respuesta vasodilatadora	Riesgo de hipotensión postural. Reajustar dosis

Fármaco	Fármaco con el que interacciona	Interacciones farmacodinámicas	Implicaciones clínicas
Captoprilo	Furosemida	Inhibe la acción diurética de la furosemida	Mayor riesgo de hipotensión postural. Cambiar a otro IECA
Captoprilo	Metformina	Aumenta la toxicidad del antidiabético	Evitar asociación

#### Idea clave

- *Las interacciones más importantes de los IECA son de tipo farmacodinámico y están relacionadas con los efectos renales o con sus efectos sobre el balance electrolítico. IECA asociados a diuréticos pueden reducir la filtración glomerular y agravar la hipercalemia*

Igual que ocurre con las interacciones farmacodinámicas entre IECA y fármacos cardiovasculares, las que tiene lugar con fármacos no cardiovasculares están relacionadas igualmente con la función renal y las alteraciones electrolíticas. En el caso de los **AINE** la combinación de **aspirina** o **indometacina** y **captoprilo** en algunos casos ha mostrado una reducción del control de la presión arterial<sup>41,42</sup> que parece estar relacionada a la alteración de la síntesis de prostaglandinas<sup>43</sup>. También se ha sugerido que en determinadas circunstancias puede agravar el deterioro de la función renal en pacientes tratados con **IECA** e **inmunosupresores**<sup>44</sup>. La tabla 7 muestra este tipo de interacciones de manera más detallada.

**Tabla 7.**  
Interacciones farmacodinámicas entre IECA y fármacos no cardiovasculares

IECA	Fármaco que interacciona	Interacciones farmacodinámicas	Implicaciones clínicas
Todos los IECA	Fenotiazina	Reducen ambos la presión arterial	Riesgo de hipotensión
Todos los IECA	Neurolepticos	Aumentan la respuesta vasodilatadora	Riesgo de hipotensión postural. Vigilar presión arterial
Todos los IECA	Sales de magnesio	Reducen el efecto antihipertensivo de captoprilo y fosinopril	Distanciar la administración de éstos fármacos más de 2 horas
Todos los IECA	Sales de potasio	Aumenta el riesgo de hiperpotasemia	Vigilar niveles de potasio

Continuación Tabla 7.

<b>Tabla 7.</b> Interacciones farmacodinámicas entre IECA y fármacos no cardiovasculares			
IECA	Fármaco que interacciona	Interacciones farmacodinámicas	Implicaciones clínicas
Captoprilo	Alopurinol	Aumenta la toxicidad cutánea del alopurinol, artralgia, mialgia y fiebre	Evitar asociación
Quinaprilo	Tetraciclinas	Disminuye la absorción de las tetraciclinas	Reajustar dosis de tetraciclina
Enalaprilo	Ciclosporina	Deterioro de la función renal	Insuficiencia renal en pacientes con trasplante renal. Controlar función renal
Todos los IECA	Fármacos que alteran la inmunidad	Pueden producir síndrome tipo lupus. Aumenta el riesgo de neutropenia	Evitar asociación. Realizar exámenes hematológicos frecuentes por riesgo de neutropenia

### 3.2.2. Antagonistas del Sistema Renina Angiotensina

Los ARA II antagonizan las acciones de la angiotensina II mediada a través de los receptores AT1 independientemente de cuál sea la vía.

Comparados con otros fármacos, los ARA II presentan pocas interacciones. Dentro de la misma clase las interacciones pueden variar debido a las diferencias en su metabolismo derivadas de sus distintas afinidades por las isoformas del CYP450. La tabla 8 recoge las distintas vías de metabolización de los ARA II.

<b>Tabla 8.</b> Sustratos, inhibidores e inductores de las isoformas que metabolizan los ARA-II		
	CYP2C9	CYP3A4
<b>ARA II-sustratos</b>	Losartan Irbesartan Valsartan	Losartan
<b>Otros sustratos</b>	AINE Fenitoina Fluvastatina Tolbutamida Warfarina	Amitriptilina Benzodiazepinas Antagonistas del calcio Ciclosporina Cisaprida Eritromicina Etiniletradiol Ketoconazol Lovastatina Sertralina Teofilina Terfenadina Verapamilo
<b>Inhibidores</b>	Amiodarona Azoles Cimetidina Fluoxetina Sertralina	Antidepresivos Azoles Cimetidina Claritromicina Diltiazem Eritromicina Inhibidores de proteasa Nafazodona Verapamilo Zumo de pomelo
<b>Inductores</b>	Fenitoina Fenobarbital Fluvastatina Rifampicina	Alcohol Carbamazepina Fenitoina Fenobarbital Hierba de San Juan Rifampicina

### 3.2.2.1. Interacciones farmacocinéticas

Las interacciones más frecuentes de este grupo de fármacos son de tipo farmacocinético como resultado de su metabolismo vía CYP450. La mayoría de las notificaciones se deben a los ARA II que llevan más tiempo en el mercado como **losartan**, **valsartan** o **irbesartan**, aunque es de esperar que la mayoría de ellas se deban a un **efecto de clase**.

- **Losartan** presenta afinidad por el CYP2C9 y por el CYP3A4 que lo convierten en su metabolito activo E-3174. La coadministración con otros fármacos que sean sustrato, inhibidor o inductor de esta isoforma puede modificar sus niveles plasmáticos y su acción farmacológica (tabla 8)<sup>45</sup>. **Fluconazol** inhibe estas isoenzimas reduciendo la conversión de **losartan** en su metabolito activo, y como consecuencia su eficacia antihipertensiva<sup>46</sup>.

**Losartan** también puede interactuar con **fenitoína**, inductor también de estas isoenzimas, pudiendo reducirse los niveles plasmáticos de su metabolito activo hasta un 63%<sup>47</sup> y con **rifampicina**, que coadministrada con losartan reduce los niveles de losartan hasta un 40% y su vida media hasta en un 50%. Es necesario incrementar la dosis del ARA II para mantener niveles terapéuticos<sup>48</sup>. Ambas isoenzimas tienen un papel fundamental, por lo que los efectos se observan cuando se afectan ambas isoenzimas.

También se ha visto que en pacientes tratados con **tiazidas** y **losartan** la elevación de ácido úrico inducido por tiazidas no es tan acusada, ya que losartan incrementa el aclaramiento de éste en pacientes con hiperuricemia<sup>49</sup>.

Una interacción farmacocinética clínicamente relevante ha sido notificada por la administración de **losartan** y **valsartan con litio** que ha dado lugar a intoxicación lítica debido a la inhibición del metabolismo de litio provocando un aumento de sus niveles plasmáticos. Esta interacción probablemente se deba a un efecto de clase y afecte a todos los **ARA II**<sup>50</sup>.

- **Candesartan** interactúa con **hidroclorotiazida** incrementándose en un 20% las concentraciones plasmáticas de candesartan, ya que compiten por el mismo mecanismo renal de eliminación, por lo que se potencian los efectos antihipertensivos del ARA II<sup>51</sup>.
- **Telmisartan** no es sustrato para el CYP450 y no existe riesgo de interacción farmacocinética por esta vía. No obstante se ha observado un aumento de las concentraciones plasmáticas de **digoxina** administrada conjuntamente con **telmisartan** por lo que es aconsejable el control de la digoxinemia en pacientes tratados con digoxina cuando reciben telmisartan por primera vez<sup>52</sup>. También puede disminuir las concentraciones plasmáticas de **warfarina**<sup>53</sup>.
- **Eprosartan** y **olmesartan** tampoco son sustrato para CYP450 y no se han descrito interacciones farmacocinéticas para estos dos ARA II, lo cual puede representar una ventaja a la hora de ser utilizados en pacientes polimedicados<sup>54</sup>.

### 3.2.2.2. Interacciones farmacodinámicas

La interacción farmacodinámica más relevante se debe a la combinación de **diuréticos** y **ARA II**. Si bien, la combinación de **tiazidas** con **ARA II** ha demostrado ser beneficioso para el paciente, y eficaz en el control de la tensión facilitando el tratamiento y previniendo la hipopotasemia inducida por el diurético<sup>55</sup>.

Los **AINE** incrementan la retención de líquidos y sodio reduciendo la eficacia antihipertensiva de los **ARA II**. Se debe tener precaución en pacientes tratados con ARA II que inician tratamiento con un AINE, ya que puede elevarse la presión arterial<sup>56</sup>. La administración conjunta de **losartan** e **indometacina** atenúa el efecto antihipertensivo de losartan reduciendo su eficacia<sup>57</sup>.

Otra interacción importante es la debida a la asociación de **ARA II** y **bloqueantes de canales de calcio**. Varios de éstos son inhibidores del CYP3A4, que a su vez, es inhibido por numerosos fármacos (ver tabla 5 del capítulo 1). En la tabla 9 se recogen las principales interacciones farmacológicas de los ARA II.

#### Idea clave

- *La principal interacción farmacodinámica de los ARA II se debe a su combinación con diuréticos. Sin embargo, la combinación de tiazidas con ARA II ha demostrado ser beneficioso para el paciente, y eficaz en el control de la tensión facilitando el tratamiento y previniendo la hipopotasemia inducida por el diurético.*

**Tabla 9.**  
Interacciones farmacológicas, farmacocinéticas y farmacodinámicas de los ARA II

Fármaco	Fármaco que interacciona	Interacciones farmacodinámicas	Interacciones farmacocinéticas	Implicaciones clínicas
Todos los ARA II	Diuréticos del asa y tiazidas	Aumento de la respuesta antihipertensiva. Se contraresta la hipopotasemia producida por el diurético		Combinación muy efectiva en el control de la hipertensión arterial
Todos los ARA II	AINE Amilorida Beta-bloqueantes Eplerenona Espironolactona Heparina IECA Suplementos de potasio Triamtereno	Mayor riesgo de hiperpotasemia		Monitorizar potasemia
Todos los ARA II	Litio		Aumento de las concentraciones plasmáticas de litio por aumento de reabsorción tubular	Toxicidad lítica
Losartan	Inhibidores de proteasa: ritonavir y nelfinavir		Incremento de las concentraciones plasmáticas de losartan por inducción del CYP2C9 y formación de su metabolito activo	
Losartan Irbesartan	Fluconazol		Incremento de irbesartan y losartan en plasma por inhibición del CYP2C9 y reducción del metabolito activo de losartan, E-3174	
Candesartan Losartan Valsartan	Indometacina			Aumento del efecto antihipertensivo

Fármaco	Fármaco que interacciona	Interacciones farmacodinámicas	Interacciones farmacocinéticas	Implicaciones clínicas
Losartan	Fenitoina		Incremento de las concentraciones de losartan en plasma y reducción de los niveles de su metabolito activo	
Valsartan	Beta-bloqueantes IECA	Bloqueo de múltiples mecanismos regulatorios neurohumorales		Incremento de la mortalidad en pacientes con fallo cardíaco

### 3.2.3. Inhibidores de Renina: Aliskiren

Mediante la inhibición del enzima renina, aliskiren inhibe el sistema renina-angiotensina en el punto de activación, bloqueando la conversión de angiotensinógeno a angiotensina I, y disminuyendo los niveles de angiotensina I y angiotensina II.

#### 3.2.3.1. Interacciones farmacocinéticas

**Aliskiren** se metaboliza marginalmente por los enzimas del citocromo P450. Por ello, no son de esperar interacciones debidas a la inhibición o inducción de los isoenzimas CYP450. Sin embargo, debe tenerse precaución cuando se administra con **ketoconazol** u otros **inhibidores moderados de la Gp-P** y está contraindicado el uso concomitante con **inhibidores potentes de la misma** (ver tabla 8 del capítulo 1).

Cuando se administra conjuntamente con **furosemida** se recomienda que se monitoricen los efectos de furosemida cuando se inicia o se modifica el tratamiento para evitar la posible utilización subóptima en casos de hipervolemia<sup>58</sup>.

#### 3.2.3.2. Interacciones farmacodinámicas

Como otros agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina los AINE pueden reducir el efecto antihipertensivo de aliskiren. En algunos pacientes con la función renal comprometida (pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada) **aliskiren** administrado concomitantemente con **AINE** puede aumentar el deterioro de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda, que normalmente es reversible.

Al igual que con IECA y ARA II, el uso concomitante de **aliskiren** con **diuréticos ahorradores de**

**potasio, suplementos de potasio**, sustitutos de la sal que contengan potasio, u otras sustancias que puedan aumentar los niveles séricos de potasio (p. ej. **heparina**) pueden provocar un aumento de los niveles séricos de potasio.

### CASO CLÍNICO

#### Interacción IECA- diurético ahorrador de potasio

- *Mujer de 76 años, hipertensa, diabética en tratamiento con amilorida/hidroclotiazida y zanidipino. Presentaba en una analítica reciente cifras de creatinina sérica de 1,6 mg/dl (aclaramiento de 48 ml / min compatible con disfunción renal). Se le prescribió tratamiento con captoprilo 50 mg/día por cifras de TA>150/95. Dos semanas después acudió a Urgencias por presentar mareo y disnea de esfuerzo en progresión. El ECG evidenció bloqueo AV a 35 l.p.m. y en la analítica el potasio era de 6,8 mEq / L.*

### Discusión

- Hiperpotasemia derivada de la interacción de un IECA con diuréticos ahorradores de potasio y con repercusión clínica y electrocardiográfica en un paciente susceptible por edad avanzada, insuficiencia renal y diabetes.

### 3.3. Bloqueantes de los canales del calcio

Los **bloqueantes de los canales de calcio** constituyen un grupo heterogéneo de fármacos que inhiben de forma selectiva el flujo de entrada de calcio a través de los canales tipo L de las membranas de las células excitables. Como consecuencia, reducen la concentración intracelular de calcio libre.

Los bloqueantes de los canales de calcio son un grupo heterogéneo desde el punto de vista químico. Se diferencian en dihidropiridinas y no dihidropiridinas. Las diferencias radican en los distintos sitios de unión del fármaco y en la mayor selectividad vascular de las dihidropiridinas.

**Tabla 10.**  
Bloqueantes de los canales del calcio

Bloqueantes de los canales del calcio dihidropiridinas				No dihidropiridinas
Amlodipino	Isradipino	Manidipino	Nimodipino	Diltiazem
Barnidipino	Lacidipino	Nicardipino	Nisoldipino	Verapamilo
Felodipino	Lercanidipino	Nifedipino	Nitrendipino	

#### 3.3.1. Interacciones farmacocinéticas

El verapamilo, el diltiazem y la mayor parte de las dihidropiridinas son sustratos del CYP3A4 y susceptibles de interactuar con numerosos fármacos metabolizados por esta vía. En algunos casos estas interacciones pueden conducir a una elevación plasmática de las concentraciones del antagonista del calcio y en otros pueden aumentar los niveles plasmáticos del competidor. Amlodipino es una excepción, porque, a pesar de su amplio uso, no se han descrito interacciones relevantes relacionadas con el **CYP3A4**, y sí para **felodipino** y **nisoldipino**<sup>59</sup>.

Verapamilo y barnidipino se han identificado también como sustratos de Gp-P, lo que abre una nueva vía de interacción farmacocinética<sup>60</sup>. Se han notificado interacciones clínicamente relevantes entre **digoxina**, que es sustrato de la Gp-P con **verapamilo**<sup>61</sup>. Verapamilo puede llegar a aumentar los niveles en sangre de digoxina en más del 50%, por lo que la dosis tiene que reducirse aproximadamente a la mitad y, posteriormente controlar niveles<sup>62</sup>. La combinación es útil para el tratamiento de taquicardias supraventriculares siempre que se tenga en cuenta esta interacción.

**Nifedipino** y **verapamilo** tienden a aumentar la perfusión hepática, conduciendo potencialmente a un metabolismo de primer paso aumentado de sustancias como **propranolol**, reduciendo sus niveles plasmáticos<sup>63</sup>.

Los pacientes hipertensos, con frecuencia necesitan tratamiento con estatinas. Datos recientes señalan que entre un 13-36% de las estatinas son prescritas junto con otros fármacos con los que interactúan, incrementando el riesgo de miopatía y rhabdomiolisis, debido a la inhibición del metabolismo por CYP3A4<sup>64,65</sup>. A raíz de las notificaciones de interacciones de **simvastatina** con **verapamilo** y **diltiazem** con **simvastatina** y **atorvastatina**<sup>66,67</sup>, se recomienda ajuste de dosis en pacientes tratados con verapamilo y simvastatina (máximo 20mg) o lovastatina (máximo 40mg). Pravastatina, para la que no se han descrito interacciones relevantes a nivel de CYP450, podría ser una alternativa para pacientes que requieren tratamiento con bloqueantes de los canales del calcio que interfieren con CYP3A4<sup>68</sup>.

**Tabla 11.**  
Interacciones farmacocinéticas entre bloqueantes de los canales de calcio y otros fármacos cardiovasculares

Bloqueante de los canales calcio	Fármaco con el que interacciona	Descripción de la Interacción	Implicaciones clínicas
Todos los Bloqueantes de canales de calcio	Beta-bloqueantes	Reducen la biotransformación de metoprolol y propranolol e incrementan sus niveles plasmáticos	Mayor riesgo de hipotensión, bradicardia, depresión de la función ventricular y de bloqueo AV. Siempre bajo control médico
Diltiazem Nifedipino Nicardipino verapamilo	Digoxina	Disminuye la secreción tubular renal y aumentan las concentraciones plasmáticas de digoxina	Reducir dosis de digoxina. Utilizar amlodipino o barnidipino
Diltiazem Verapamilo	Estatinas sustrato de CYP3A4 (simvastatina, lovastatina, atorvastatina)	Disminuyen el aclaramiento y aumentan las concentraciones plasmáticas de la estatina por inhibición del metabolismo vía CYP3A4	Aumenta el riesgo de miopatías y hepatopatías. Incremento de eficacia de la estatina
Nimodipino	Propranolol	Aumenta el metabolismo y disminuyen las concentraciones plasmáticas de nimodipino	No asociar
Diltiazem y verapamilo	Antiarrítmicos del grupo I: Disopirona, flecainida	Inhiben el metabolismo y aumentan la concentración plasmática de antiarrítmico.	Riesgo de fallo cardiaco por bloqueo AV. Evitar su asociación. Utilizar dihidropiridinas
Diltiazem	Cilostazol	Aumento de niveles de cilostazol por inhibición del metabolismo vía CYP3A4	Evitar asociación por riesgo incrementado de hemorragia o hipotensión.
Diltiazem y verapamilo	Ranolazina	Aumento de niveles plasmáticos de ranolazina	Reducir dosis de ranolazina

#### Idea clave

- Verapamilo, diltiazem y la mayor parte de las dihidropiridinas son sustrato de CYP3A4 y susceptibles de interactuar con numerosos fármacos metabolizados por esta vía.

**Verapamilo y diltiazem** inhiben la oxidación hepática de algunos fármacos, y como consecuencia aumentan sus niveles en sangre. Esto ocurre con sustancias como **ciclosporina, carbamazepina, algunas estatinas, inhibidores de proteasa o quinidina**. Verapamilo puede inhibir el metabolismo hepático de inhibidores de proteasa provocando disminución de su aclaramiento<sup>69</sup>. **Verapamilo** también puede inhibir el metabolismo hepático de **teofilina** y provocar un aumento de los niveles de este último<sup>70</sup>.

Los **bloqueantes de los canales del calcio** pueden interactuar con inmunosupresores como **tacrolimus** y **ciclosporina** por inhibición de su metabolismo, incrementando sus niveles plasmáticos y sus efectos adversos<sup>71</sup>.

Las principales interacciones farmacocinéticas con otros fármacos no cardiovasculares se detallan en la tabla 12.

**Tabla 12.**  
Interacciones farmacocinéticas entre bloqueantes de los canales de calcio y otros fármacos no cardiovasculares

Bloqueante de los canales calcio	Fármaco con el que interacciona	Descripción de la Interacción	Implicaciones clínicas
Todos los Bloqueantes de canales de calcio	Inhibidores de Proteasa: ritonavir, nelfinavir	Incremento de la concentración plasmática del antagonista de calcio por inhibición del metabolismo vía CYP3A4	Incremento de sus efectos adversos
Diltiazem	Diazepam	Incremento de las la concentración plasmática del antagonista de calcio por inhibición de CYP3A4	No se han comunicado efectos adversos clínicamente relevantes
Diltiazem	Litio	Incremento de las concentraciones plasmáticas de litio	Toxicidad lítica
Diltiazem, Verapamilo	Carbamazepina	Incremento del metabolismo de carbamazepina	Neurotoxicidad
Diltiazem, Verapamilo	Fenitoína	Alteración del metabolismo de fenitoína	Neurotoxicidad
Diltiazem, Verapamilo, Nifedipino, Nicardipino	Tacrolimus	Incremento de concentración plasmática de tacrolimus por inhibición de CYP3A4	Incremento de los efectos adversos de tacrolimus. Puede ser beneficioso porque permite reducir dosis de tacrolimus

Continuación Tabla 12.

<b>Tabla 12.</b> Interacciones farmacocinéticas entre bloqueantes de los canales de calcio y otros fármacos no cardiovasculares			
Bloqueante de los canales calcio	Fármaco con el que interacciona	Descripción de la Interacción	Implicaciones clínicas
Diltiazem, Verapamilo, Nicardipino	Ciclosporina	Incremento de niveles plasmáticos de ciclosporina por disminución de su aclaramiento	Incremento de los efectos adversos de ciclosporina. Reajuste de dosis. Puede ser beneficioso porque permite reducir dosis de ciclosporina
Diltiazem, Verapamilo	Midazolam	Incremento de concentración plasmática de midazolam por inhibición de CYP3A4	Reducir dosis de la benzodiazepina
Verapamilo	Eritromicina, claritromicina	Incremento de verapamilo en plasma por inhibición de CYP3A4	Mayor riesgo de hipotensión y cardiodepresión. Reducir dosis del bloqueante de los canales del calcio
Nifedipino	Fluoxetina	Incremento de nifedipino en plasma por inhibición de CYP3A4	Taquicardia, hipotensión
Verapamilo	Teofilina	Reducción de aclaramiento de teofilina. Toxicidad por teofilina	Aumento de la toxicidad de teofilina. Monitorizar niveles
Verapamilo	Etanol	Alteración de la eliminación de etanol	Incremento de la toxicidad por etanol

### 3.3.2. Interacciones farmacodinámicas

La interacción farmacodinámica más importante se observa con los **beta- bloqueantes** a nivel de conducción y contractilidad cardiaca. En enfermos con angina de pecho que ya están siendo tratados con beta-bloqueantes, **verapamilo** puede disminuir la contractilidad miocárdica y aumentar el tamaño del corazón<sup>72,73</sup>. La asociación de **verapamilo** y un **beta- bloqueante** puede tener efecto terapéutico aditivo en la hipertensión, pero también puede darse un pequeño riesgo de inhibición excesiva del ritmo sinusal, de la conducción AV o de la función ventricular<sup>74</sup>.

**Verapamilo** y **quinidina** pueden interactuar y provocar hipotensión grave, bien por inhibición combinada de los receptores periféricos o por aumento de los niveles de quinidina<sup>75</sup>.

Se han descrito efectos cardiodepresivos por el uso concomitante con **antiarrítmicos**, incluyendo **amiodarona**<sup>76</sup>. Otra interacción de este tipo muy poco frecuente pero grave por bloqueo atrio-ventricular e hipotensión puede aparecer al asociar **clonidina** y **verapamilo**<sup>77</sup>. La tabla 13 recoge las interacciones farmacodinámicas entre bloqueantes de canales del calcio y otros fármacos cardiovasculares.

<b>Tabla 13.</b> Interacciones farmacodinámicas entre bloqueantes de los canales de calcio y otros fármacos cardiovasculares			
Bloqueante de los canales calcio	Fármaco con el que interacciona	Descripción de la Interacción	Implicaciones clínicas
Todos los Bloqueantes de canales de calcio	Antihipertensivos	Aumentan la respuesta antihipertensiva	Riesgo de hipotensión ortostática. Controlar presión arterial
Todos los Bloqueantes de canales de calcio	Beta-bloqueantes	Deprimen la contracción y frecuencia cardiaca y la conducción AV. Se potencia la acción vasodilatadora	Mayor riesgo de hipotensión, bradicardia, depresión de la función ventricular y de bloqueo AV. Siempre bajo control médico
Diltiazem Nifedipina Nisoldipino Verapamilo	Digoxina	Aumenta el riesgo de bradicardia y bloqueo AV	Reducir dosis de digoxina. Utilizar amlodipino o barnidipino
Todos los Bloqueantes de canales de calcio	Diuréticos	Mayor incidencia de hipovolemia e hipotensión postural	Reducir dosis de ambos fármacos
Todos los Bloqueantes de canales de calcio	Nitratos	Mayor respuesta vasodilatadora	Riesgo de hipotensión arterial, mareos y síncope
Nicardipino	Insulina	Nicardipino disminuye la liberación de insulina por el páncreas e inhibe su efecto antidiabético	Utilizar otro antagonista del calcio
Nifedipino	Nitroglicerina	Disminuye el efecto antianginoso	Vigilar la respuesta antianginosa. Utilizar otro antagonista del calcio
Verapamilo	AAS	Aumenta la acción antiagregante del AAS	Controlar la respuesta antiagregante
Diltiazem y verapamilo	Amiodarona	Mayor depresión de la contractilidad cardiaca y de la conducción AV	Bradicardia, bloqueo AV, disfunción ventricular. Evitar su asociación

Continuación Tabla 13.

<b>Tabla 13.</b> Interacciones farmacodinámicas entre bloqueantes de los canales de calcio y otros fármacos cardiovasculares			
Bloqueante de los canales calcio	Fármaco con el que interacciona	Descripción de la Interacción	Implicaciones clínicas
Diltiazem y verapamilo	Antiarrítmicos del grupo I: Disopirona, flecainida, quinidina?	Mayor riesgo de hipotensión, depresión de la contractilidad y frecuencia cardíaca y de la conducción AV	Evitar su asociación. Utilizar dihidropiridinas
Diltiazem y verapamilo	t-PA	Aumenta el riesgo de hemorragia cerebral	Evitar asociación si es posible
Diltiazem y verapamilo	Warfarina	Aumenta la acción anticoagulante	Disminuir la dosis de anticoagulante
Diltiazem y verapamilo	Ivabradina	Descenso de la frecuencia cardíaca	Evitar asociación

**Idea clave**

- *La interacción farmacodinámica más importante de los antagonistas del calcio se debe a beta-bloqueantes a nivel de conducción y contractilidad cardíaca.*

**CASO CLÍNICO****Interacción antagonista del calcio- betabloqueante**

- *Mujer de 78 años con historia de HTA y diabetes tipo 2 que seguía tratamiento con atenolol 50 mg/día y glibenclamida. Acude a Urgencias por cuadro de palpitaciones asociadas a molestia torácica precordial y mareo.*
- *A la exploración tenía una tensión arterial de 140/70 y taquicardia irregular. No existían datos de congestión pulmonar a la auscultación y la radiografía de tórax mostraba una ligera cardiomegalia sin imágenes patológicas en áreas pulmonares. El electrocardiograma (ECG) mostraba fibrilación auricular rápida con respuesta ventricular superior a 120 l.p.m y QRS estrecho.*
- *Se decidió intentar frenar la taquicardia con una perfusión IV de diltiazem 25 mg seguida de diltiazem oral retard 120 mg/12h. La paciente permaneció estable en Urgencias en fibrilación auricular a 80 l.p.m pero a las 8 horas de su llegada sufrió una pérdida de conciencia al intentar levantarse.*
- *Se exploró encontrándose muy bradicárdica con tensión arterial sistólica de 95. Un nuevo ECG mostró un ritmo nodal regular a 35 l.p.m. con QRS de 110 ms. Fue trasladada a la UCI de cardiología y se consideró indicada la implantación de un marcapasos endovenosos transitorio. A las 36 horas éste pudo ser retirado y la paciente fue dada de alta dos días después en ritmo sinusal regular y bajo tratamiento con enalapril e hidrclorotiazida suspendiéndose atenolol y diltiazem.*

**Discusión**

- El tratamiento concomitante con betabloqueantes y algunos antagonistas del calcio con efectos crono-tropo negativos como diltiazem, puede provocar, en pacientes más vulnerables como los ancianos, un efecto bradicardizante sinérgico con eventos adversos graves.

Las interacciones farmacodinámicas con otros fármacos no cardiovasculares aparecen en la tabla 14.

<b>Tabla 14.</b> Interacciones farmacodinámicas entre bloqueantes de los canales de calcio y otros fármacos no cardiovasculares			
Bloqueante de los canales calcio	Fármaco con el que interacciona	Descripción de la Interacción	Implicaciones clínicas
Todos los Bloqueantes de canales de calcio	Etanol	Aumento del efecto vasodilatador	Mayor riesgo de hipotensión al asociar el antagonista de canales de calcio
Todos los Bloqueantes de canales de calcio	Anestésicos inhalados (enflurano, halotano, isoflurano)	Aumento de la acción vasodilatadora y cardiodepresora	Bradicardia, hipotensión, bloqueo AV, depresión de la función ventricular. Reducir dosis de bloqueante de canales de calcio
Todos los Bloqueantes de canales de calcio	Bloqueantes neuromusculares (atracurio, pancuronio, vecuronio)	Reducen la entrada de calcio a la terminal nerviosa motora y la liberación de acetilcolina	Aumento del bloqueo neuromuscular. Riesgo de depresión respiratoria
Verapamilo	Dantroleno	Hiperkalemia	Fallo cardíaco
Todos los Bloqueantes de canales de calcio	Ciclosporina	Aumento del riesgo de reacciones adversas por ciclosporina	Reducir dosis de ciclosporina para evitar nefrotoxicidad y reajustar la dosis del antagonista del calcio. Para evitar hipotensión. Utilizar amlodipino
Todos los Bloqueantes de canales de calcio	Inductores de CYP3A4: barbitúricos, carbamazepina, estradiol, etambutol, fenitoína, glucocorticoides, rifampicina	Reduce los efectos del bloqueante de los canales de calcio	Aumentar la dosis del antagonista del calcio o reducir la del inductor

Bloqueante de los canales calcio	Fármaco con el que interacciona	Descripción de la Interacción	Implicaciones clínicas
Todos los Bloqueantes de canales de calcio	Inhibidores de CYP3A4: cimetidina, claritromicina, eritromicina, fluoxetina, itraconazol, ketoconazol, tacrolimo, quinidina, terfenadina, zumo de pomelo	Aumentan las acciones de los antagonistas del calcio	Mayor riesgo de hipotensión arterial y cardiodepresión. Reducir dosis de antagonista del calcio
Todos los Bloqueantes de canales de calcio	Antidepresivos tricíclicos y fenotiazinas	Mayor respuesta hipotensora. Mayor incidencia de bradicardia, bloqueo AV y disfunción ventricular	Reducir dosis del bloqueante de los canales del calcio y monitorizar presión arterial y ECG
Todos los Bloqueantes de canales de calcio	Sales de calcio	Antagonizan la acción de los bloqueantes de canales de calcio	No asociar
Todos los Bloqueantes de canales de calcio	Sales de magnesio	Marcada hipotensión y cardiodepresión	No asociar
Nifedipino	Indometacina	Disminuye el efecto de nifedipino	Utilizar otro AINE

#### 4. BLOQUEANTES ADRENÉRGICOS

Los antagonistas o bloqueantes adrenérgicos incluyen un grupo extenso y variado de fármacos empleados en el tratamiento de diferentes patologías. Se administran en entidades tan variadas como el tratamiento de la HTA, de la insuficiencia cardíaca, del glaucoma o de la hipertrofia benigna de próstata. Su actividad depende del receptor sobre el que actúa mayoritariamente y del lugar dónde éste se encuentra (central, ganglionar o periférico).

Para facilitar la comprensión del presente capítulo, en la siguiente tabla están clasificados por su lugar de acción y por el receptor predominante que bloquea<sup>78</sup>.

**Tabla 15.**  
Fármacos bloqueantes adrenérgicos

Bloqueantes de acción central	Bloqueantes alfa y beta	Bloqueantes beta selectivos	Bloqueantes beta (oftal)	Bloqueante alfa 1 de acción periférica	Otros alfa-bloqueantes
Clonidina Metildopa Moxonidina	Carvedilol Labetalol	Oxprenolol Atenolol Esmolol Metoprolol Nadolol Bisoprolol Carteolol Nebivolol	Betaxolol Carteolol Levobunolol Timolol	Alfuzosina Doxazosina Fenoxibenzamida Fentolamina Metirosina Prazosina Tamsulosina Terazosina	Hidralazina Minoxidilo Nitroprusiato Sodico
		Celiprolol Propranolol Sotalol		Tolazolina Urapidilo	

#### 4.1. Interacciones de los bloqueantes adrenérgicos de acción central<sup>79</sup>.

Los bloqueantes adrenérgicos de acción central se han empleado históricamente para el tratamiento de la hipertensión arterial, pero están en desuso debido a sus efectos adversos (la clonidina produce retención hidrosalina, aumento de peso e hipertensión de rebote y la metildopa hepatitis y hemólisis).

Actualmente la prescripción de la metildopa queda restringida a la hipertensión gestacional y a la preclampsia y la clonidina en el síndrome de abstinencia asociado al uso crónico de narcóticos, alcohol y nicotina por lo que las interacciones que van a tener mayor repercusión serán las que incluyan tratamientos antidepressivos o sedantes.

El uso conjunto de clonidina con **amitriptilina**, **clomipramina**, **doxepina**, **doluxepina** o **imipramina** puede disminuir, e incluso anular, el efecto hipotensor de la **clonidina**. La interacción puede producirse por antagonismo farmacológico sobre los receptores adrenérgicos centrales. Por ello, debe evitarse esta asociación (la interacción no se ha observado con los antidepressivos tetracíclicos maprotilina y mianserina). En caso de no suspender el tratamiento pueden ser necesarias dosis superiores de clonidina y monitorización estricta de la tensión.

Cuando se quiere cambiar el régimen terapéutico de clonidina a betabloqueante, se puede producir una respuesta hipertensiva de rebote al suspender bruscamente la clonidina. Los pacientes

que abandonan el tratamiento con **clonidina** e inician **beta-bloqueantes** tienen que ser monitorizados cuidadosamente por si se produce hipertensión.

#### 4.2. Interacciones de los (alfa-beta) bloqueantes y bloqueantes cardioselectivos<sup>79,80</sup>

La administración conjunta de **beta-bloqueantes adrenérgicos** y **amiodarona** o **dronedarona** puede aumentar el efecto bradicárdico y producir alteraciones del automatismo (bradicardia excesiva) y de la conducción. Se recomienda evitar la asociación y si no es posible, monitorizar la función cardíaca. Especial precaución al iniciar el tratamiento conjunto o si se modifica la dosis de alguno de los dos fármacos.

En pacientes diabéticos en tratamiento con **sulfonilureas** (y en menor medida con otros anti-diabéticos como la metformina o la acarbosa) se puede producir un aumento del efecto hipoglucemiante e inhibición de la liberación de insulina en caso de hipoglucemia, sobre todo con los **betabloqueantes no selectivos**. El mecanismo es por disminución de la secreción y de la sensibilidad a la insulina y es más frecuente en diabetes tipo I. Además, los betabloqueantes, sobre todo los no cardioselectivos, pueden enmascarar las manifestaciones periféricas de hipoglucemia como el temblor. Se recomienda controlar la glucemia y si es necesario, utilizar un betabloqueante cardioselectivo como **atenolol**, y nunca el **propranolol**.

La administración conjunta de **bloqueantes adrenérgicos no cardioselectivos** y **epinefrina** puede provocar hipertensión, bradicardia y resistencia a la epinefrina por competencia del receptor alfa 1 en caso de anafilaxis, por ello se recomienda evitar la administración concomitante. En caso de no poder evitarse hay que monitorizar la tensión arterial. Si un beta-bloqueante no selectivo causa resistencia a la epinefrina en un shock anafiláctico, el glucagón a dosis de 1mg o más intravenoso cada 5 minutos puede ser efectivo.

Los bloqueantes cardioselectivos, interaccionan potencialmente con **apraclonidina**, **clonidina**, **epinefrina** y **brimonidina**, potenciando los efectos simpaticomiméticos y el riesgo de hipertensión. Se recomienda evitar esta asociación, sobre todo en ancianos y si no es posible, controlar la tensión arterial y vigilar la aparición de efectos adversos.

El **diltiazem** y el **verapamilo** puede aumentar las concentraciones plasmáticas de todos los **bloqueantes adrenérgicos (atenolol, propranolol y del metoprolol)**, posiblemente por inhibición del metabolismo a través de la isoenzima CYP3A4.

#### 4.3. Interacciones de los bloqueantes beta (oftalmológicos)<sup>79,80</sup>

Los bloqueantes beta oftálmicos se absorben sistemáticamente a través de las venas de la conjuntiva y de la mucosa nasal tras fluir fuera del conducto nasolacrimal. Aunque los niveles

sanguíneos alcanzados tras la administración tópica son muy inferiores a los obtenidos vía oral, la absorción de pequeñas cantidades de betabloqueantes puede provocar importantes efectos adversos en personas predispuestas e interacciones en pacientes en tratamiento con adrenérgicos beta o con antiarrítmicos. Por ello, los colirios están contraindicados en asmáticos y pacientes con enfermedad obstructiva crónica grave (en tratamiento con **formoterol, indacaterol, salbutamol, salmeterol y terbutalina**).

La administración conjunta de colirio de **timolol** con **antiarrítmicos (amiodarona, dronedarona, flecainida, lidocaína, procainamida y propafenona)**, con **bloqueantes de canales de calcio (dihidropiridinas, diltiazem y verapamilo)** y con **digitálicos (digoxina y metildigoxina)** puede ocasionar hipotensión y bradicardia, por adición de sus efectos farmacológicos. Por esta razón se recomiendan administrar con precaución en pacientes en tratamiento con fármacos de estos grupos farmacológicos, especialmente en ancianos y en pacientes con deterioro de la función renal.

#### 4.4. Interacciones de los bloqueante alfa 1 de acción periférica

Los bloqueantes alfa 1 puros son la **alfuzosina**, la **doxazosina** y la **terazosina**. El inicio de agentes hipotensores (**ARA II, IECA, beta-bloqueantes, diuréticos y antagonistas del calcio**) en un paciente en tratamiento con bloqueante alfa 1 de acción periférica puede desencadenar hipotensión aguda en la primera dosis, o aumento de los efectos adversos.

El uso conjunto de **alfa-bloqueantes adrenérgicos** y de **ansiolíticos (diazepam, flurazepam, tetrazepam...)** o **hipnóticos (zolpidem, zopiclona)** puede producir un aumento del efecto hipotensor y sedante. Por ello se aconseja controlar la tensión arterial y la sedación del paciente.

El **urapidilo** empleado por vía parenteral para el tratamiento de urgencias hipertensivas es antagonista mixto (inhibe receptores alfa1, alfa 2 y 5-hidrotriptamina). Todos los grupos terapéuticos empleados en el tratamiento de la hipertensión potencian la acción del urapidilo, pudiendo producir hipotensión severa, por lo que su empleo conjunto debe ser evitado o controlado.

La asociación de **alfuzosina** con **boceprevir, fosamprenavir, ritonavir o telaprevir**, potentes inhibidores del CYP3A4, puede aumentar el riesgo de toxicidad de la alfuzosina, sustrato de este isoenzima. Esta asociación está contraindicada.

#### 4.5. Otros alfa-bloqueantes adrenérgicos

A este grupo pertenecen fármacos con un mecanismo de acción diferente y que habitualmente se reservan para tratar pacientes en tercer o cuarto escalón de HTA severa o refractaria. Por las interacciones que tienen, se suelen asociar a betabloqueantes y diuréticos.

El **minoxidilo** y el **nitroprusiato** interaccionan con agentes hipotensores, como los **IECA** y los **antagonistas del calcio**, aumentando el efecto hipotensor por lo que, posiblemente, sean necesarias dosis menores para controlar la tensión arterial (en especial, dosis de nitroprusiato durante procesos quirúrgicos).

La **hidralazina** interacciona con los **antiinflamatorios no esteroideos** reduciendo su efecto hipotensor. El mecanismo es por la disminución de la producción de las prostaglandinas vasodilatadoras renales.

El tratamiento simultáneo de hidralazina puede potenciar la nefrotoxicidad del **cisplatino**. Se recomienda monitorizar la función renal y ajustar la dosis.

#### *Idea clave*

*Para tener el mejor perfil beneficio riesgo, debemos seleccionar el bloqueante adrenérgicos para cada situación, pensar en:*

- *Pacientes ancianos,*
- *Pacientes polimedicados,*
- *Pacientes con vida sexual activa,*
- *Pacientes diabéticos,*

**¡CADA PACIENTE TIENE SU BLOQUEANTE IDÓNEO!**

**CASO CLÍNICO****Interacción entre betabloqueantes tópicos y beta agonistas<sup>80</sup>**

- *Mujer de 71 años con EPOC moderado (VEMS 72%). Acude a consultas externas de neumología por empeoramiento de su disnea basal y astenia, pese a aumento de dosis de broncodilatadores.*
- *Antecedentes patológicos: EPOC, HTA moderada, FA paroxística. Bocio multinodular tóxico y glaucoma. Síndrome coronario agudo (infarto no Q) en 1999.ores.*
- *Tratamiento habitual: Dicumarínicos, benzodiazepinas, antitiroideos, beta dos inhalados, protectores cardíacos y colirio para el glaucoma.*

**Discusión**

- Los pacientes ancianos y polimedcados, son una población frágil y más susceptible a presentar reacciones adversas o interacciones farmacológicas. Por ello, para optimizar el tratamiento de la paciente en concreto, aunque en general, el fármaco inicial es un  $\beta$ -bloqueante, podríamos emplear un análogo de la prostaglandina de uso tópico. A veces hay que combinar estos fármacos o agregar otros, como mióticos, simpaticomiméticos o inhibidores de la anhidrasa carbónica para controlar la presión intraocular.

**5. DIURÉTICOS**

En este grupo se incluyen fármacos cuyo mecanismo de acción consiste en disminuir la reabsorción renal de los iones  $\text{Na}^+$  y  $\text{Cl}^-$ , facilitando la diuresis.

Las indicaciones aprobadas para los diuréticos son el tratamiento del edema de origen cardiaco, hepático o renal, la HTA esencial (y secundarias si son de origen renal o endocrino) y el tratamiento de trastornos electrolíticos. El espectro amplio de tratamientos concomitantes determina la importancia de las potenciales interacciones.

**Tabla 16.**  
Clasificación de fármacos diuréticos

Diuréticos del asa	Tiazídicos	Inhibidores de la anhidrasa carbónica	Ahorrradores de potasio	Osmóticos	Otros
Bumetanida	Clortalidona	Acetazolamida	Espironolactona	Manitol	Tolvaptan
Ác. etacrínico	Hidroclorotiazida	Diclorfenamida	Eplerenona		
Furosemida	Indapamida		Canrenoato de potasio		
Piretanida	Xipamida		Amilorida		
Torasemida			Triamtereno		

**5.1. Interacciones farmacodinámicas**

La reacción adversa más frecuente en el tratamiento con antihipertensivos en general y con diuréticos en particular, es el riesgo de hipotensión postural, aumentado cuantos más fármacos antihipertensivos se asocian<sup>80</sup>. La Guía para el manejo de la hipertensión arterial de 2007, de la *European Society of Hypertension* y de la *European Society of Cardiology*<sup>1</sup> contemplan esta interacción y, en base a ella, definen las combinaciones de fármacos que reducen la interacción y favorecen el tratamiento. Por ejemplo, la combinación de una **tiazida** y un **diurético ahorrador de potasio** tiene una balanza beneficio riesgo favorable porque previene la pérdida de potasio (así se reduce la incidencia de muerte súbita y de diabetes asociada a la hipopotasemia) y aumentando progresivamente la dosis de **IECA** se evita la hipotensión (doblando dosis cada 2-4 semanas hasta conseguir diana terapéutica).

La asociación de **diuréticos** con **amifostina** y **rituximab** debe hacerse con precaución, porque la interacción produce una hipotensión severa. Se aconseja retirar el diurético al menos 12 horas antes, y si no es posible suspender el tratamiento antihipertensivo, buscar una alternativa terapéutica. Hay fármacos que aumentan el riesgo de hipertensión: ARAII/IECA, **IMAO**, **metilfenidato**, **inhibidores de la fosfodiesterasa**, **diazóxido**, **hipnóticos y sedantes**, **amifostina** y **rituximab**. Otros, como los AINE **indometacina** y **diclofenaco** o por incremento de la nefro u ototoxicidad, como en el caso del **cisplatino** o de los **aminoglicósidos**.

Los AINE reducen el efecto antihipertensivo de los diuréticos del asa y tiazídicos. La interacción está bien documentada para la indometacina y tienen importancia clínica, mientras que se sabe menos de la interacción con el resto de AINE<sup>81</sup>.

Los diuréticos del asa actúan por inhibición del transporte de cloruros en el asa de Henle y por incremento del flujo sanguíneo renal, presumiblemente por la potenciación de la liberación de prostaglandinas por el riñón. Teóricamente, los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, como los AINE, pueden bloquear este efecto. El balance de sodio también puede afectar a la importancia de esta interacción<sup>82</sup>. El tratamiento concomitante de indometacina o diclofenaco y triamtereno puede causar insuficiencia renal por lo que su uso está contraindicado y se aconseja emplear otro AINE.

Por último, destaca la interacción de los diuréticos del asa con fármacos que aumentan el riesgo de la aparición de oto- y nefrotoxicidad. En este grupo están el cisplatino y los aminoglucósidos. El mecanismo por el que se produce se desconoce, pero se considera que es farmacodinámico. Para evitar esta interacción se aconseja prehidratar al paciente con suero salino y limitar la dosis de diurético. La oto- y nefrotoxicidad contraindican el uso conjunto de furosemida y ácido etacrínico.

## 5.2. Interacciones farmacocinéticas

Las interacciones farmacocinéticas son diferentes para cada grupo de diuréticos. Sin embargo, las que producen hiperpotasemia (sólo con diuréticos ahorradores de potasio) o hipokalemia (con diuréticos del asa y tiazidas) son las más estudiadas. Los ARA II, los IECA y la eplerenona también pueden causar hiperpotasemia, por lo que si se asocian con los diuréticos ahorradores de potasio, aumenta el riesgo de toxicidad. Los beta-agonistas, los corticoides y la teofilina pueden causar hipokalemia, por lo que debe tenerse precaución si se asocian con **diuréticos del asa o tiazidas**.

Fármacos empleados simultáneamente que, por otros mecanismos, produzcan hipopotasemia aumentarán el riesgo y la gravedad de la misma (por ejemplo, los **beta agonistas** o los **corticoides** producen una hipokalemia secundaria a la estimulación de la secreción de insulina) y lo mismo ocurre con fármacos hiperkalemiantes (**IECA /ARA II** y **eplerenona**, esta última contraindicada). Además, la concentración de potasio final afecta a efectividad de grupos terapéuticos tan variados como el **litio** o los agentes **digitálicos**.

El empleo de diuréticos puede descompensar a pacientes tratados con litio. El litio se elimina por vía renal compitiendo con el potasio. Así, el uso concomitante de litio con **diuréticos del asa** y **tiazidas** aumenta la concentración plasmática de litio, mientras que el uso de **litio** con **diuréticos ahorradores de potasio** la reduce. En el caso que se requiera administrar diuréticos en pacientes tratados con litio debe realizarse un seguimiento de la litemia (el valor óptimo es de 0,8 y 1,2 mEq/l).

Los **diuréticos** pueden desencadenar una intoxicación **digitálica** o una reagudización en un

paciente en tratamiento de insuficiencia cardiaca. Los diuréticos ahorradores de potasio, al aumentar la kalemia, reducen el efecto inotrópico de la digoxina, mientras que los diuréticos del asa podrían aumentar la toxicidad de la digoxina y de la digitoxina (ver capítulo digoxina, inhibición bomba ATPasa).

Interacciones farmacocinéticas que reducen la actividad de los diuréticos del asa y de las tiazidas son con fármacos que reducen su biodisponibilidad (**aliskiren**), su absorción (**resinas de intercambio iónico -colestiramina y el colestipol- y fenitoína**) o que aumentan su eliminación (**salicilatos**)

Los diuréticos ahorradores de potasio se metabolizan principalmente por el CYP3A4. Fármacos que se metabolizan o induzcan por esta vía modificarán la actividad de la **espironolactona** y el **triamtereno**. Los inhibidores potentes están contraindicados (ver tabla 5 del módulo 1).

Las **tiazidas** deben ser administradas con precaución en pacientes en tratamiento con **amiodarona**, **dronedarona**, **pimozida**, **quinina** y **ziprasidona** porque modifican la repolarización ventricular (aumentan el intervalo QT) y pueden favorecer la aparición de arritmias ventriculares (para más información ver capítulo de antiarrítmicos).

El **tolvaptan** es un diurético antagonista selectivo del receptor de vasopresina V2 empleado para el tratamiento de la hiponatremia secundaria al síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética. Este fármaco es ampliamente metabolizado por el hígado y sólo un 1% del principio activo inalterado se excreta por la orina. Por ello las interacciones graves son las mediadas por **inductores/inhibidores potentes del CYP3A4**: Inhibidores del CYP3A4 como el **ketoconazol**, **antibióticos macrólicos**, **diltiazem** y **zumo de pomelo** aumentan hasta en 5,4 veces el AUC de concentración-tiempo; inductores de CYP3A4 como la **rifampicina**, **primidona**, **carbamazepina**, **fenitoína** y **fenobarbital** disminuyen hasta en un 87% el AUC y aunque otros sustratos de CYP3A4 como la warfarina o amiodarona no modifican sus concentraciones plasmáticas coadministrados con tolvaptan, éste sí que aumenta la concentración de lovastatina sin relevancia clínica.

Por último comentar que el **triamtereno** por presentar una estructura semejante a los folatos, puede aumentar el efecto mielosupresor del **metotrexato**, aunque se esté dando tratamiento preventivo.

**CASO CLÍNICO****Interacción entre antihipertensivos**

- *Mujer de 80 años independiente para las actividades básicas de la vida diaria. Ingresó el 31/01/11 por un cuadro de decaimiento y malestar. El día anterior a su ingreso presentó 4 episodios de deposiciones semilíquidas y dolor abdominal de patrón cólico. El día de su ingreso fue encontrada en el suelo de su casa, con las pupilas midriáticas e hipoventilación. Tras realizar maniobra de reanimación, recupera el nivel de conciencia.*
- *Antecedentes patológicos: accidente cerebrovascular sin secuelas en 2002. Hipertensión arterial crónica de difícil control, angina de pecho estable e insuficiencia mitral severa, con historia de disnea a medianos esfuerzos.*
- *Tratamiento habitual: bisoprolol 10 mg/día, valsartan 160 mg/día, espironolactona 25 mg/día, hidroclorotiazida 12,5 mg/día, amlodipino 5 mg/día. La paciente era adherente al tratamiento.*
- *Análítica previa: creatinina basal de 1,4 mg/dl (aclaramiento de creatinina calculado 35-40 ml/min).*
- *ECG previos: normal, ritmo sinusal.*
- *Examen físico al ingreso: soporosa, sin déficit neurológico focal, presión arterial: 140/74 mmHg, pulso 45 latidos por min, SaO<sub>2</sub> >95% a aire ambiente. Examen cardíaco: ruidos regulares, soplo sistólico de foco mitral. Sin signos congestivos (no crepitanes pulmonares, no edema en extremidades). Abdomen depresible e indoloro.*
- *Electrocardiograma al ingreso: ritmo ventricular 45 latidos/min, trastorno de la conducción intraventricular (QRS 0,14 s) y ondas T aumentadas.*
- *Análítica al ingreso: K: 8,5 mEq/l, Cl: 100 mEq/l, Na: 135 mEq/l, pH 7,2, PCO<sub>2</sub>: 24, HCO<sub>3</sub> de 13 mEq/., creatinina 2,8 mg/dl, hematocrito 30 %, hemoglobina 9 g/dl, glóbulos blancos 8.660, glucemia 137 mg/dl, troponinas T <0,01.*
- *Evolución: no presentó diarrea durante la hospitalización. No hubo respuesta a las medidas médicas habituales para controlar la hiperpotasemia, por lo que se efectuó hemodiálisis de emergencia después de su ingreso. El K descendió a 4,5 mEq/L. La paciente normalizó antes de las 24 h su potasio y diuresis, mantuvo cifras tensionales normales, con niveles de creatinina de 1,2 mg/dl y fue dada de alta al quinto día en buenas condiciones.*
- *Tratamiento al alta: carvedilol 6,25 mg cada 12 h, enalapril 2,5 mg/día, espironolactona 25 mg/día, hidroclorotiazida 12,5 mg/día, amlodipino 5 mg/día. La paciente ha acudido a consultas de medicina interna y su evolución es favorable.*

**Discusión**

- Los antecedentes patológicos de la paciente condicionan su tratamiento farmacológico: 5 fármacos que tienen propiedades antihipertensivas, dos de ellos además antianginosos y 2 con efectos en el sistema renina angiotensina aldosterona (valsartan 160 mg/día y espironolactona 25 mg/día). Las dosis son adecuadas a la situación fisiopatológica de la paciente, según la guías de cardiología. El desencadenante que motivó el ingreso fue la hiperpotasemia (8,5 mEq/l), que produjo la bradicardia, la pérdida de conciencia, la depresión respiratoria con necesidad de reanimación y la hemodiálisis.
- En este caso, la asociación de valsartan y espironolactona jugó un importante papel en el desarrollo de la hiperpotasemia, que se vio incrementada por la reducción del volumen extracelular motivado por la diarrea y por la asociación de la hidroclorotiazida y que desencadenó una insuficiencia renal aguda prerrenal.
- Para evitar la sinergia de los medicamentos hiperpotasemiantes, al alta se retiró el ARA II y para mantener el efecto de remodelado vascular se pautó enalapril a dosis bajas (el efecto hiperkalemizante es dosis dependiente), mientras que para mantener el control de la tensión arterial se sustituyó el bisoprolol por carvedilol beta bloqueante no cardioselectivo que también tiene efecto vasodilatador. La hidroclorotiazida se mantuvo como diurético de bajo perfil.

**6. ANTIARRÍTMICOS**

Los fármacos antiarrítmicos se dividen en cuatro categorías en función de sus efectos electrofisiológicos, aunque a menudo un mismo fármaco puede encuadrarse en más de un grupo. En el grupo I se encuentran los fármacos con una acción predominante sobre el canal de sodio, y su efecto principal es un enlentecimiento en la conducción del impulso eléctrico en las células dependientes del sodio; en función de su efecto sobre la duración del potencial de acción se subdivide en tres subgrupos. Los fármacos del grupo II incluyen a los bloqueadores beta-adrenérgicos, el grupo III los fármacos que prolongan la duración del potencial de acción, normalmente por un efecto sobre los canales de potasio, y en el grupo IV están los antagonistas del calcio.

**Tabla 17.**  
Fármacos antiarrítmicos

Grupo I	Grupo II	Grupo III	Grupo IV	Otros
IA: Disopiramida Hidroquinidina Procainamida	Esmolol Metoprolol	Amiodarona	Diltiazem	Adenosina
IB: Lidocaína IV Mexiletina	Propranolol	Dronedarona	Verapamilo	Digoxina
IC: Flecainida Propafenona	Sotalol			

La fármacos antiarrítmicos pueden sin embargo provocar un efecto proarrítmico e inducir la aparición de taquicardias ventriculares monomórficas y polimórficas, “*torsade de pointes*” y, en algunos casos, fibrilación ventricular, especialmente los de clase IA, IC y III.

### 6.1. Interacciones farmacocinéticas

Los fármacos antiarrítmicos se metabolizan principalmente a través del citocromo P450, mediante las **isoenzimas 3A4 y 2D6**; además de sustratos, los antiarrítmicos pueden ser también inhibidores o inductores de estas isoenzimas (ver tablas 5 y 6 del capítulo 1). Se debe prestar especial atención a los fármacos inhibidores a este nivel, ya que aumentarán los niveles plasmáticos, el efecto y la toxicidad cardíaca de los antiarrítmicos.

Se han identificado polimorfismos genéticos, especialmente a nivel de la isoenzima 2D6, que pueden afectar a la eficacia y la toxicidad del tratamiento antiarrítmico, y acentuar las interacciones farmacológicas. En la población asiática, estos polimorfismos suelen ser frecuentes<sup>83,84</sup>.

### 6.2. Interacciones farmacodinámicas

La principal reacción adversa de este tipo de interacción es la prolongación del segmento QT y la posible evolución a “*torsade de pointes*” que puede ser fatal, debida a un efecto aditivo de los fármacos asociados<sup>85</sup>. También debe considerarse los factores de riesgo previos ya comentados en el capítulo 1, que pueden potenciar la toxicidad cardíaca: género femenino, enfermedad cardíaca previa, dosis altas de fármacos causantes, antecedentes familiares de riesgo de prolongación del segmento QT, hipopotasemia e hipomagnesemia causada por diarrea o fármacos (tabla 3), que agravan el cuadro y favorecen la aparición de “*torsade de pointes*”<sup>86,87</sup>. Una vez resuelto el epi-

sodio agudo, los desequilibrios hidroelectrolíticos y eliminado los fármacos causantes, raramente se precisa de tratamiento crónico.

Además de los antiarrítmicos, son muchos los fármacos y grupos farmacológicos para los que se ha descrito este evento adverso en mayor o menor medida (**antipsicóticos, macrólidos, quinolonas**, etc. Ver tabla 3 del capítulo 1), por lo que se recomienda consultar fuentes especializadas en el tema que mantengan actualizada la información disponible. Un ejemplo es el Arizona Cert ([www.azcert.org](http://www.azcert.org)), un centro de investigación de la Universidad de Arizona en cuya página web se mantiene un registro internacional de fármacos relacionados con la aparición de arritmias en diferentes grados de asociación<sup>88</sup>. También se facilita una relación de fármacos que los pacientes con síndrome de QT congénito deberían evitar.

La Agencia Española del Medicamento ha publicado en 2010 una actualización del riesgo de prolongación del segmento QT asociado a quinolonas, estableciendo 3 niveles: riesgo potencial (moxifloxacin), riesgo bajo (ciprofloxacino, levofloxacino, norfloxacino, ofloxacino) y riesgo muy bajo (pefloxacino)<sup>89</sup>.

#### Idea clave

- *Numerosos fármacos pueden dar lugar a prolongación del intervalo QT y a arritmias graves, entre ellos los propios antiarrítmicos. Éstas se pueden prevenir monitorizando los factores de riesgo, no excediendo las dosis terapéuticas recomendadas, evitando la administración simultánea de fármacos con efecto aditivo y de aquellos que pueden potenciar otros factores de riesgo como son la hipopotasemia y la bradicardia. La determinación de polimorfismos genéticos también es útil.*

Otra interacción destacada es la que se produce entre la **disopiramida y los antidiabéticos orales (metformina, sulfonilureas, acarbosa, exenatida, inhibidores de la DDP-4)**, que puede dar lugar a episodios graves de hipoglucemia y que requiere una monitorización rigurosa de los niveles de glucosa en sangre.

**CASO CLÍNICO**

**Interacción entre disopiramida y glimepirida<sup>75</sup>**

- Una mujer de 62 años de edad con diabetes mellitus tipo II en tratamiento con glimepirida 0,5mg/día durante 4 meses y sin antecedentes de hipoglucemias, inició tratamiento con disopiramida 300mg/día por una arritmia auricular.

Dos semanas después, la paciente presentó un episodio grave de hipoglucemia que requirió ingreso hospitalario por pérdida de la conciencia.

Una vez suspendido el tratamiento antiarrítmico, la paciente recuperó el control de su diabetes sin más problemas.

**Discusión**

- La disopiramida inhibe en un 50% los canales de potasio-ATP dependientes de las células pancreáticas; los autores del estudio propusieron como posible mecanismo de la interacción la potenciación de este efecto, que llegaría a inhibir hasta el 95% de los canales e incrementaría la secreción de insulina.
- Los autores concluyeron también, que no es recomendable la asociación de disopiramida con otros fármacos inhibidores de los canales de potasio-ATP dependientes.

**7. HIPOLIPEMIANTE**

El tratamiento con estos fármacos tiene por objetivo disminuir las concentraciones plasmáticas de colesterol (total y c-LDL) y/o triglicéridos. En la tabla 18 se recogen los diferentes fármacos incluidos en el grupo, según su mecanismo de acción.

**Tabla 18.**  
Fármacos hipolipemiantes

Adsorbentes	Fibratos	Estatinas	Otros
Colestipol Colestiramina	Bezafibrato Etofibrato Fenofibrato Gemfibrozilo	Atorvastatina Fluvastatina Lovastatina Pitavastatina Pravastatina Rosuvastatina Simvastatina	Ezetimiba Sulodexida

De forma global, los fibratos están indicados en las hipertrigliceridemias, y las estatinas son de elección en caso de hipercolesterolemias, o si existe contraindicación o mala tolerancia a éstas, son alternativas las resinas y la ezetimiba. Cuando la monoterapia no es suficiente para conseguir el objetivo o en casos de dislipemias mixtas, pueden asociarse fármacos con diferentes mecanismos de acción para buscar un efecto sinérgico<sup>91,92</sup>. En estos casos pueden producirse interacciones farmacológicas, por lo que deben evaluarse muy bien los pacientes y seguir la posible aparición efectos adversos.

**7.1. Adsorbentes**

Son **resinas de intercambio aniónico** indicadas en hipercolesterolemia, cuyo mecanismo de acción consiste en secuestrar los ácidos biliares a nivel del tubo digestivo para impedir su reabsorción; de esta manera se estimula la transformación del colesterol hepático en ácidos biliares.

Su mecanismo de acción determina que las principales interacciones se produzcan por interferencia en la absorción de otros fármacos. Los efectos se minimizan espaciando la toma de ambos fármacos, al menos 4 horas.

Las resinas pueden disminuir la eficacia de los fármacos con excreción biliar que presenten circulación enterohepática (tabla 19). Los laboratorios fabricantes de **leflunomida**<sup>93</sup> y **raloxifeno**<sup>94</sup> contraindican expresamente la asociación con colestiramina en las fichas técnicas correspondientes por este motivo; en otras ocasiones pueden monitorizarse los niveles plasmáticos del fármaco afectado (**micofenolato**<sup>95</sup>). En casos de intoxicaciones, esta interacción puede aplicarse terapéuticamente.

**Tabla 19.**  
Fármacos con circulación enterohepática

Fármacos con circulación enterohepática <sup>96</sup>			
Ácido ursodesoxicólico	Digoxina	Leflunomida	Raloxifeno
Ácido fólico	Diclofenaco	Meloxicam	Tetraciclina
Colchicina	Estrógenos	Metotrexato	
Deferasirox	Ezetimiba	Micofenolato mofetilo	

En caso de requerirse tratamiento hipolipemiante combinado, podrían asociarse **resinas y estatinas** en dosis bajas, o **ezetimiba** si existe intolerancia, aunque los resultados serían similares a los obtenidos con dosis altas de cada una de ellas por separado, con un perfil de seguridad

adecuado a nivel de efectos adversos gastrointestinales<sup>91,92</sup>. Debe respetarse la recomendación de espaciar la toma de ambos fármacos al menos 4 horas.

## 7.2. Fibratos

Los fibratos aumentan la actividad de la enzima lipoproteín lipasa, responsable de que el tejido adiposo capte las lipoproteínas VLDL ricas en triglicéridos, reduciendo así los triglicéridos plasmáticos y aumentando el HDL-colesterol. Según una revisión reciente del balance beneficio-riesgo de estos fármacos por la agencia europea del medicamento, los fibratos estarían sólo indicados en casos graves de hipertrigliceridemia o contraindicación de tratamiento con estatinas<sup>97</sup>.

### 7.2.1. Interacciones farmacocinéticas

Los **fibratos** pueden aumentar el efecto anticoagulante de los **cumarínicos** por desplazamiento de la unión a proteínas plasmáticas, y se han descrito casos de sangrado<sup>98,99</sup>; se recomienda reducir la dosis de anticoagulante y realizar controles frecuentes de INR.

En el año 2003, el estudio de Niemi y cols<sup>100</sup>, indicó que el **gemfibrozilo** aumentaba significativamente las concentraciones plasmáticas de **repaglinida** por inhibición del CYP2C8, con un riesgo elevado de producirse hipoglucemia severa y prolongada. Estos datos, junto con las notificaciones de casos graves de hipoglucemia, dieron lugar a que las agencias reguladoras internacionales emitieran alertas de seguridad contraindicando el uso conjunto de gemfibrozilo y repaglinida<sup>101</sup>, y que se actualizaran las fichas técnicas correspondientes<sup>102,103</sup>. Estudios posteriores han confirmado esta interacción<sup>104</sup> y han identificado un mecanismo adicional, la inhibición de las enzimas UGT1A1 que intervienen en la glucuronidación de la repaglinida<sup>105</sup>.

Otro trabajo interesante resalta que los resultados de los estudios de interacciones pueden diferir si se realizan *in vitro* o en pacientes. Es el caso del gemfibrozilo, cuya actividad *in vitro* muestra mayor inhibición del CYP2C9, mientras que *in vivo* es mayor la inhibición del CYP2C8; esto es debido a que el proceso de glucuronidación hepática del gemfibrozilo da lugar a un metabolito más activo sobre el isoenzima CYP2C8<sup>106</sup>. En la tabla 7 del capítulo 1 se indican otros sustratos, inhibidores e inductores del CYP2C9.

También se contraindica el uso de **gemfibrozilo** con **bexaroteno**, puesto que un análisis poblacional indicó que la administración concomitante ocasionaba, por un mecanismo desconocido, importantes aumentos en las concentraciones plasmáticas de bexaroteno<sup>107</sup>.

Además de las interacciones farmacodinámicas con estatinas que se comentan a continuación, el **gemfibrozilo** inhibe también el transportador que media la entrada en el hígado de la **rosuvastatina** (OATP2), por lo que las concentraciones de la estatina se incrementan hasta 2 veces las iniciales y el riesgo de efectos adversos también<sup>108</sup>.

Por otro lado, los fibratos pueden incrementar la excreción biliar del colesterol y producir coleditiasis; el tratamiento combinado con ezetimiba puede dar lugar a inhibición de la excreción biliar de ezetimiba, por lo que podrían aumentar sus concentraciones plasmáticas. El laboratorio fabricante de ezetimiba recomienda precaución y que ante la sospecha de coleditiasis en pacientes con tratamiento combinado, éste se suspenda y explore la vesícula biliar<sup>109</sup>. Se desconoce el perfil de seguridad a largo plazo de la asociación **ezetimiba** y **fibrato**, por lo que se recomienda precaución.

Los fibratos se han relacionado con un empeoramiento de la función renal, y por otro lado, en caso de insuficiencia renal también se ve disminuido el aclaramiento de los fibratos<sup>92,110</sup>.

### CASO CLÍNICO

#### Interacción entre gemfibrozilo y metotrexato<sup>111</sup>

- *Un hombre de 39 años de edad en tratamiento con gemfibrozilo durante más de 1 año, inició tratamiento de intensificación de la leucemia aguda linfoblástica con metotrexato a dosis elevadas (3 g/m<sup>2</sup>).*
- *A las 24 horas de la infusión y de forma inesperada, la creatinina y los niveles de metotrexato aumentaron (166 y 24 micromol/L, respectivamente), pero los valores de creatinfosfoquinasa eran normales.*
- *Se diagnosticó fallo renal agudo y se inició el protocolo de tratamiento de esta complicación, recuperándose los valores analíticos 16 días después de iniciar el metotrexato. El paciente desarrolló también mucositis de grado 2 y no se evidenció otro signo de toxicidad (mielosupresión o elevación de transaminasas).*

### Discusión

- El tratamiento con gemfibrozilo puede provocar rabdomiólisis y fallo renal, pero fue el inicio del tratamiento con metotrexato el que precipitó el fallo renal agudo; el grado de causalidad fue de posible según la escala Naranjo.
- Los autores postulan como posible mecanismo de la interacción, la competición entre ambos fármacos a nivel de la secreción tubular renal, ya que un 70% de gemfibrozilo se excreta en orina.

### 7.2.2. Interacciones farmacodinámicas

Aunque poco frecuente, los fibratos pueden ocasionar un síndrome de miopatía (calambres, mialgias) con aumento de las creatinfosfoquinasa (CPK), que puede evolucionar a rabdomiólisis; el riesgo es mayor si la función renal está alterada y en casos de hipotiroidismo<sup>92</sup>.

La asociación de **fibratos** y **estatinas** no es recomendable, ya que se han descrito un aumento del riesgo de efectos adversos musculares (especialmente rabdomiólisis) por un mecanismo aditivo, incluso con dosis moderadas; este efecto puede observarse incluso después de varios meses de tratamiento combinado<sup>112,113</sup>.

#### Idea clave

- *En general se contraindica la asociación de fibratos y estatinas, pero si no es posible, deben administrarse las mínimas dosis, controlar la aparición de debilidad y dolor muscular y monitorizar la CPK; el tratamiento debe suspenderse si aparecen síntomas o si la CPK supera 10 veces los valores normales.*

Cuando sea imprescindible la combinación de estatinas con fibratos, debe evitarse el **gemfibrozilo** por su mayor riesgo de miopatía (unas 15 veces mayor que con fenofibrato) y es de elección el **fenofibrato** (200 mg/d), y entre las estatinas sería de elección la **pravastatina** (**fluvastatina** y **atorvastatina** como alternativas) a dosis bajas, por menor capacidad de interacción sobre el CYP3A4; es preferible tomar el fibrato por la mañana y la estatina por la noche<sup>92</sup>.

### 7.3. Estatinas

Las estatinas son fármacos inhibidores de la HMG-CoA sintetasa, enzima que media la síntesis de colesterol. En general son fármacos seguros, aunque de forma ocasional, se han asociado a miopatía que a veces evoluciona a rabdomiólisis (con o sin insuficiencia renal aguda) que puede ser mortal; el riesgo es mayor cuanto más altos son los niveles plasmáticos de actividad inhibidora de la HMG-CoA (dosis elevadas de estatinas o debido a interacciones)<sup>114</sup>.

Siempre que sea posible es preferible optar por la monoterapia, pero en aquellos pacientes en los que es necesaria la combinación de dos fármacos hipolipemiantes, se pueden asociar **estatinas** y **resinas de intercambio iónico** en dosis bajas y en caso de intolerancia a las mismas, **ezetimiba**<sup>92</sup>.

### 7.3.1. Interacciones farmacocinéticas

En la tabla 21 se resumen las características de las estatinas, a nivel de su interacción con diferentes isoenzimas del citocromo P450 y de la Gp-P, y que condicionan en buena medida su potencial de interacción con otros fármacos. Los inhibidores potentes de la Gp-P y del citocromo CYP3A4 (tablas 2 y 5 del capítulo 1), son los que más riesgo entrañan, por su capacidad de incrementar las concentraciones plasmáticas de atorvastatina, lovastatina y simvastatina, principalmente. Los inhibidores moderados deben utilizarse con precaución, utilizando las mínimas dosis posibles de estatinas y monitorizando el tratamiento.

Dada la gravedad de la potencial interacción, debe prestarse especial precaución a los fármacos con poca experiencia de uso: se ha descrito un caso de rabdomiólisis entre **lovastatina** y **sitagliptina**<sup>115</sup>, y anteriormente con **simvastatina**<sup>116</sup>, a pesar de que los estudios *in vitro* sugerían que el antidiabético no inhibía ni inducía las isoenzimas del citocromo P450. Dada la alta probabilidad de que se prescriban conjuntamente un antidiabético y una estatina, es importante notificar cualquier reacción adversa a través de los sistemas de farmacovigilancia.

**Tabla 21.**  
Metabolismo de las estatinas<sup>117,118</sup>

	Sustrato		Inhibidor	
Atorvastatina	<b>3A4</b>	<b>P-gl</b>	3A4	<b>P-gl</b>
Fluvastatina	2C8/9, 2D6	-	3A4, <b>2C8/9</b> , 2D6	-
Lovastatina	3A4	P-gl	3A4, 2C8/9, 2D6	<b>P-gl</b>
Pitavastatina	UGT1A3, 2B7, CYP2C9, 2C8			
Pravastatina	3A4	<b>P-gl</b>	3A4, 2C8/9, 2D6	-
Rosuvastatina	3A4, 2C8/9	-		-
Simvastatina	<b>3A4</b>	<b>P-gl</b>	3A4, 2C8/9, 2D6	<b>P-gl</b>

En negrita, sustratos e inhibidores potentes (UGT:UDP-glucuronosiltransferasa; P-gl: Gp-P).

La **pitavastatina** sin alterar es la fracción de medicamento predominante en el plasma. El metabolito principal es la lactona inactiva que se forma a través de un conjugado glucurónico de pitavastatina tipo éster por la UDP-glucuronosiltransferasa (UGT1A3 y 2B7). Los estudios *in vitro*, utilizando 13 isoformas del citocromo P450 (CYP) humano, indican que el metabolismo de la pitavastatina por CYP es mínimo; CYP2C9 (y en menor medida CYP2C8) es el responsable del metabolismo de la pitavastatina a metabolitos menores<sup>119</sup>.

La **rosuvastatina** presenta poca afinidad por el citocromo P450, por lo que no se esperan interacciones a este nivel, sin embargo, la experiencia es limitada y el laboratorio fabricante contraindica la asociación con **ciclosporina** e **inhibidores de la proteasa (atazanavir/ritonavir y lopinavir/ritonavir)**, ya que pueden aumentar significativamente los valores de AUC de la estatina, por un mecanismo no establecido<sup>120</sup>.

Aunque **fluvastatina** se metaboliza por el CYP2C9, su afinidad es baja y la significación de las interacciones suele ser menor. La afinidad de **pravastatina** por el citocromo P450 es baja y se excreta prácticamente sin metabolizar, por lo que no se asociaría a interacciones a este nivel.

También se han descrito transportadores de membrana (OATP1B1) que pueden alterar la biodisponibilidad de las estatinas; los polimorfismos genéticos a este nivel darían lugar a incrementos significativos de **simvastatina**. La **ciclosporina** y el **gemfibrozilo** se han descrito como inhibidores de esta familia de transportadores<sup>118</sup>.

Un mecanismo minoritario de interacción, es el que se ha descrito entre **atorvastatina** y el **ácido fusídico sistémico**; este antibiótico inhibe la glucuronidación de la estatina y aumenta sus niveles plasmáticos, y se han notificado varios casos de rabdomiólisis<sup>121</sup>.

### 7.3.2. Interacciones farmacodinámicas

Como se ha comentado anteriormente, la asociación de **estatinas** y **fibratos** no se recomienda por el posible incremento de la toxicidad muscular, pero si no es posible debe realizarse un estrecho seguimiento del paciente.

Otra posible asociación hipolipemiente sería la de **estatinas** con **ezetimiba**; existe una presentación comercial, aunque la experiencia de uso es muy limitada. Los ensayos clínicos son de corta duración (6-12 semanas)<sup>122,123,124</sup> pero se ha descrito un caso de miopatía, por un mecanismo no del todo establecido.

#### CASO CLÍNICO

##### Interacción entre atorvastatina y ezetimiba<sup>125</sup>

- Un hombre con hipercolesterolemia tratado con atorvastatina 40mg/día inició tratamiento con ezetimiba 40 mg/día, y 16 días después presentó dolor muscular y elevación de los niveles de creatinfosfoquinasa (CPK).
- Se retiró la ezetimiba y tras 12 días se resolvió el cuadro de dolor muscular y los niveles de CPK se normalizaron.

## Discusión

- Debe evitarse la administración conjunta con otros fármacos relacionados directamente con la aparición de miopatía, como daptomicina y trabectedina; se recomienda la interrupción temporal del tratamiento hipolipemiente siempre que sea posible, y si no lo es, monitorizar los niveles de CPK varias veces por semana, así como cualquier signo o síntoma de miopatía<sup>126,127</sup>. Se han descrito también alteraciones musculares con aumento de la CPK, y en algún caso rabdomiólisis, en pacientes que tomaban cantidades elevadas de regaliz, por lo que deben extremarse las precauciones en caso de recibir tratamiento con estatinas<sup>128</sup>.

### 7.4. Ezetimiba

La ezetimiba es un nuevo hipolipemiente que inhibe de forma selectiva la absorción intestinal de colesterol y otros esteroides vegetales, por inhibición del transportador de esteroles (NPC1L1) de las microvellosidades intestinales.

Los estudios *in vitro* disponibles muestran que ezetimiba no induce las isoenzimas del citocromo P450 ni son de esperar interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas<sup>109</sup>. Si se ha descrito una interacción entre **ezetimiba** y **ciclosporina**, por alteración de la glucuronidación de ezetimiba, que condujo a un aumento de las concentraciones plasmáticas del hipolipemiente; en otros casos, aumentó las concentraciones de ciclosporina, por lo que debe monitorizarse el efecto y seguridad<sup>109,129</sup>.

Como se ha comentado ya en este capítulo, en caso de requerir tratamiento hipolipemiente combinado, la asociación de **ezetimiba** y **resinas** puede ser beneficiosa y no entraña riesgo si se espacia la toma de ambos fármacos. La asociación con **fibratos** puede aumentar la biodisponibilidad de **ezetimiba** y se desconoce la seguridad a largo plazo, y en el caso de **estatinas**, se han descrito algunos casos de miopatía, por lo que debe extremarse las precauciones y monitorizar al paciente.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Guía de 2007 para el manejo de la hipertensión arterial. Grupo de trabajo para el manejo de la hipertensión arterial de la European Society of Hypertension (ESH) y la European Society of Cardiology (ESC). *Journal of Hypertension* 2007, 25: 1105-1187.
2. Guías de práctica clínica para el manejo de la fibrilación auricular 2ª edición corregida. 8 de abril de 2011 Grupo de Trabajo para el Manejo de la Fibrilación Auricular de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC). Desarrolladas con la contribución especial de European Heart Rhythm Association (EHRA) Aprobado por European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Autores/Miembros del Grupo de Trabajo: A. John Camm. <http://www.elsevierinstituciones.com/ficheros/pdf/25/25v63n12a13188310pdf001.pdf>.
3. Ortego Ortego G, Cruz-Esteve I, Real Gatus J, Galván Sanitago L, Monsó Lacruz C, Santafé Soler P. Pacientes con el diagnóstico de insuficiencia cardiaca en Atención Primaria: envejecimiento, comorbilidad y polifarmacia. *Aten Primaria*. 2011; 43 (2): 61-8.
4. Flesch M, Erdmann E. the problem of polypharmacy in heart failure. *Curr Cardiol Rep*. 2006; 8 (3): 217-25.
5. Vivo RP, Krim SR, Perez J, Inklab M, Tenner T, *et al*. Digoxin: current use and approach to toxicity. *Am J Med Sci*. 2008; 336 (5): 423-8.
6. Harada T, Ohtaki E, Misu K, Sumiyoshi T, Hosoda S. Congestive heart failure caused by digitalis toxicity in an elderly man taking a licorice-containing Chinese herbal laxative. *Cardiology* 2002; 98: 218.
7. Tejada Cifuentes, F. Alteraciones del equilibrio del potasio: hipopotasemia. *Rev Clin Med Fam*. 2008; 2 (3): 129-33.
8. Cinza Sanjurjo S, Nieto Pol E. Hipotasemia. *Fisterra Guías Clínica* 2006;6(8). Disponible en <http://www.fisterra.com> (consultado el 15 abril de 2011).
9. Broeren MA, Geerdink E, Vader H, van den Wall Bake A. Hypomagnesemia induced by several proton-pump inhibitors. *Ann Intern Med*. 2009; 151: 755-6.
10. Oméprazole: hypomagnésémies symptomatiques. *Prescrire* 2010; 30: 672.
11. Cinza Sanjurjo S, Nieto Pol E. Hipercalcemia. *Fisterra Guías Clínica* 2010; 10 (21). Disponible en <http://www.fisterra.com> (consultado el 15 abril de 2011).
12. Food and Drug Administration. MedWatch Safety alert. Proton Pump Inhibitor drugs (PPIs): Drug Safety Communication - Low Magnesium Levels Can Be Associated With Long-Term Use. Disponible en: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm245275.htm> (consultado el 15 de abril de 2011).
13. Xagrid® (Anagrelida): Ficha técnica. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000480/WC500056557.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000480/WC500056557.pdf) (consultado el 15 abril de 2011).
14. Zewail AM, Nawar M, Vrtovec B, Eastwood C, Kar B, *et al*. Intravenous Milrinone in Treatment of Advanced Congestive Heart Failure. *Tex Heart Inst J*. 2003; 30 (2): 109-13.
15. Böhm M, Deutsch HJ, Hartmann D, Rosée KL, Stäblein A. Improvement of postreceptor events by metoprolol treatment in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1997; 30 (4): 992-6.
16. Ficha técnica DE Simdax. <https://sinaem4.agemed.es/consaem> [Consultado el 15 abril de 2011].
17. Harjola VP, Oikarinen L, Toivonen L, Jurkko R, Puttonen J, *et al*. The hemodynamic and pharmacokinetic interactions between chronic use of oral levosimendan and digoxin in patients with NYHA Classes II-III heart failure. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2008; 46 (8): 389-99.
18. García M, García J, Aguirre C, Díez A. Eficacia de la ivabradina en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca. *Actualidad en Farmacología y Terapéutica* 2012; 10: 154-8.
19. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary. The taskforce on the management of stable Angina pectoris of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal* 2006;27:1341-81.
20. Ficha técnica de Procorolan. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Committee for proprietary Medicinal Products (CPMP). European Public Assessment Report (EPAR) 2009. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/>.
21. Tamargo J, Amorós I, Barana A, González M, Doiz P, Gómez R, *et al*. Farmacología clínica de la ranolazina, un nuevo fármaco en el tratamiento de la angina crónica estable. *Rev Esp Cardiol* 2010; 10: 41B-54B.

22. Ficha técnica de Ranexa. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Committee for proprietary Medicinal Products (CPMP). European Public Assessment Report (EPAR) 2009. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/>.
23. European Medicines Agency. CHMP assesment report for ranolazine 2008. Doc.Ref.: EMEA/CHMP/30876/2008. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAr/latixa/latixa.htm>.
24. Tolins M, Weir K, Chelser E, Pierpont GL. „Maximal“ drug therapy is not necessarily optimal in chronic angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 1984; 3: 1051-7.
25. Bruce RA, Hossak KF, Kusumi F, *et al*. Excessive reduction in peripheral resistance during exercise and risk of orthostatic symptoms with sustained-release nroglycerin and diltiazem treatment of angina. *Am Heart J* 1985; 109: 1020-6.
26. Boden WE, Bough EW, Reichman MJ, *et al*. Beneficial effects of high dose diltiazem in patients with persistent effort angina on beta-blokers and nitrates: a randomized, Doble-blind, placebo controlled, cross-over study. *Circulation* 1985; 71: 1197-1205.
27. Cheitlin MD, Hutter AM, Brindis RG, *et al*. ACC/AHA Expert Consensus Document: Use of sildenafil in patients with cardiovascular disease. *J Am Cardiol* 1995;26:1575-80.
28. Gogia H, Metha A, Parikh S, *et al*. Prevention of tolerance to hemodynamic effects of nitrates with concomitant use of hydralazine in patients with chronic heart failure. *J Am Cardiol* 1995; 26: 1575-80.
29. Tamargo JL, Delpón E. Interacciones de los fármacos cardiovasculares. Lacer S.A. Ed Momento Medico S.A. Madrid 2007: 24-32.
30. Böhler S, Pittrow D, Kirch BW. Drug interactions with angiotensin receptos blockers. *Expert Opin Drug Saf* 2005; 4: 7-18.
31. Maas R, Cogger RH. Antihypertensive therapy: special focus on drug interactions. *Expert Opin Drug Saf* 2003; 3: 549-79.
32. Morales-Olivas FJ, Estañ L. Interacciones farmacológicas de los fármacos antihipertensivos. *Med Clin (Barc)*. 2005; 124 (20): 782-9.
33. Baldwin CM, Safferman AZ. A case of lisinopril-induced lithium toxicity. *Dcip* 1990; 24: 946-7.
34. Abraham G, Grunberg B, Bratz S. Possible interaction of clozapine and lisinopril. *Am J Psychiatry* 2001; 24: 946-7.
35. Chiu TF, Bullard MJ, Chen JC, Llaw SJ, NG CJ. Rapid life-threatening hyperkalemia after addition of amiloride HCl/Hydrochlorotiazide to angiotensina-converting enzyme inhibitor therapy. *Ann Emerg Med* 1997; 30: 612-5.
36. Packer M, Lee WH, Kessler PD, Medina N, Yushak M, Gottlieb SS. Identification of hyponatremia as risk factor for the development of function produced by converting enzyme inhibition in patients with severe chronic heart failure. *Am J Med* 1987; 86: 1119-26.
37. Schepkens H, Vanholder R, Billow JM, Lamerie N. Life-threatening hyperkalemia Turing combined therapy with angiotensina-converting enzyme inhibitoers and spironolactone: an análisis of 25 cases. *Am J Med* 2001; 110: 438-41.
38. Remme WJ, Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic Herat failure. *Eur Heart J* 2001; 22: 1527-60.
39. Mclay JS, McMurray JJ, Bridges AB; Fraser CG, Strutehrs AD. Acute effects of captopril on the renal actions of furosemide in patients with chronic heart failure. *Heart J* 1993; 126: 879-86.
40. Moore N, Kreft-Jais C, Haramburu F, Noblet C, Andreak M, Ollagnier M, *et al*. Reports of Hypoglycaemia associated with the use of ACE inhibitors and other drugs: a case/non case study in the Frenchpharmacovigilance system database. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 44: 513-8.
41. Hall D, Zeitler H, Rudolph W. Counteraction of the vasodilator effects of enalapril by aspirin in severe heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 15-49-55.
42. Nguyen KN, Aursens I, Kjekshus J. Interaction between enalapril and aspirin on mortality alter acute myocardial infarction: subgroup análisis of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II Consensus. *Am J Cardiol* 1997; 79: 115-9.
43. Guazzi M, Pontone G, Agostoni P. Aspirin Worsens exercise performance and pulmonary gas Exchange in patients with heart failure who are taking angiotensina-converting enzyme inhibitors. *Am Heart J* 1999; 138: 254-260.
44. Murray BM, nVenuto RC, Kohli R, Cunningham EE. Enalapril-associated acute renal failure in renal transplants: possible role of cyclosporine. *Am J Kidney Dis* 1990; 16: 66-9.

45. Taavitsainen P, Kiukaanniemi K, Pelkonen O. *In vitro* inhibition screening of human hepatic P450 enzymes by five angiotensin-II receptor antagonists. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 56: 135-40.
46. Kaukonen KM, Olkkola KT, Neuvonen PJ. Fluconazole but not itraconazole decreases the metabolism of losartan to E-3174. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 53: 445-9.
47. Fisher TL, Pieper JA, Graf DW, *et al.* Evaluation of potential losartan-phenytoin drug interactions in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 72: 238-46.
48. Williamson KM, Patterson JH, Moqueen RH, Adams KF, Pieper JA. Effects of erythromycin or rifampicin on losartan pharmacokinetics in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 63: 316-23.
49. Soffer BA, Wright JT, Pratt JH, Wiens B, Goldberg A, Sweet CS. Effects of losartan on a background of hydrochlorothiazide in patients with hypertension. *Hypertension* 1995; 26: 112-7.
50. Blanche P, Raynaud E, Kerob D, Galezowski N. Lithium intoxication in an elderly patient after combined treatment with losartan. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 52: 501.
51. Niemeyer C, Hassenfus G, Wais U, Knauf H, Schafer Korting M, Mustchler E. Pharmacokinetics of hydrochlorothiazide in relation to renal function. *Eur J Clin Pharmacol* 1983; 24: 661-5.
52. Kirch W, Horn B, Schwizer J. Comparison of angiotensin II receptor antagonists. *Eur J Clin Invest* 2001; 31: 698-706.
53. Stainer J, Su CA, Hendriks MG, Van Lier JJ, Sollie FA, Oosterhuis B, *et al.* Steady-state pharmacodynamics and pharmacokinetics of warfarin in the presence and absence of telmisartan in healthy male volunteers. *J Clin Pharmacol* 2000; 40: 1331-7.
54. Morales-Olivas FJ, Estañ L. Interacciones farmacológicas de los fármacos antihipertensivos. *Med Clin (Barc)* 2005; 124: 782-9.
55. Ambrosioni E, Borghi C, Costa FV. Captopril and hydrochlorothiazide: rationale for their combination. *Br J Clin Pharmacol* 1987; 23: 43-50.
56. Steiness E, Waldorf S. Different interactions of indomethacin and sulindac with thiazides in hypertension. *Br Med J* 1982; 285: 1702-3.
57. Colin PR, Moore TJ, Swartz SL *et al.* Effect of indomethacin on blood pressure lowering by captopril and losartan in hypertensive patients. *Hypertension* 2000; 36: 461-5.
58. Ficha técnica de Aliskiren. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000780/WC500047010.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000780/WC500047010.pdf).
59. Vincent J, Harris SI, Foulds G, Dogolo LC, Willavize S, Friedman HL. Lack of effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of amlodipine. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 50: 455-63.
60. Pauli-Magnus C, Von Ricotes O, Buró O *et al.* Characterization of the major metabolites of verapamil as substrates and inhibitors of P-glycoprotein. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 293: 376-82.
61. Verschraagen M, Koks CH, Schellens JH, Beijnen JH. P-glycoprotein system as a determinant of drug interactions: the case of digoxin-verapamil. *Pharmacol Res* 1999; 40: 301-6.
62. Pedersen KE. Digoxin interactions: The influence of quinidine and verapamil on the pharmacokinetics and receptor binding of digitalis glycosides. *Acta Med Scand* 1985; 697: 12-4.
63. Skol SI, Cheng-Lai A, Frishman WH, Kaza CS. Cardiovascular drug therapy in patients with hepatic diseases and patients with congestive heart failure. *J Clin Pharmacol* 2000; 40: 11-30.
64. Boger RH. Drug interactions of the statins and consequences for drug selection. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2001; 39: 369-82.
65. Corsini A, Bellosta S, Baetta R, Fumagalli R, Paoletti R, Bernini F. New insights into the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of statins. *Pharmacol Ther* 1999; 84: 413-28.
66. Kantola T, Kivisto KT, Neuvonen PJ. Erythromycin and verapamil considerably increase serum simvastatin acid concentrations. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 64: 177-82.
67. Lewin JJ, Nappi JM, Taylor MH. Rhabdomyolysis with concurrent atorvastatin and diltiazem. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 1546-9.
68. Chong PH, Seeger JD, Frankli C. Clinically relevant differences between the statins: implications for therapeutic selection. *Am J Med* 2001; 111: 390-400.

69. Abernethy DR, Schwart JB. Calcium antagonist drugs. *N Engl J Med* 1999; 341: 1447-57.
70. Hansten PD, Horn JR. Calcium Channel broker-induced drug interactions: Evidence for metabolic inhibition. *Drg Interact Newls* 1986; 6: 35-40.
71. Jones TE, Morris RG, Mathew TH, Diltiazem-cyclosporin pharmacokinetic interaaction-dose-response relationship. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 44: 499-504.
72. Packer M, Meller J, Medina N *et al.* Hemodynamic consequences of combined beta-adrenergic and show calcium chanel blokade in man. *Circulation* 1982; 65: 600-68.
73. Jhonston DL, Lesoway R, Humen DP, Kostuk WJ. Clinical and hemodynamic evaluation of propranolol in combination with verapamil, nifedipine and diltiazem in excretional angina pectoris: A placebo-controlled, doble blind, randomized, cross-ocer study. *Am J Cardiol* 1985; 55: 281-5.
74. McInness GT, Finlay IN, Murria G, *et al.* Cardiovascular responses to verapamil and propranolol in hypertensive patients. *J Hypertens* 1985; 3: 219-21.
75. Troman RG, Estes DM, Castellanos A, *et al.* Increased quinidine plasma concentrations during administration of verapamil: a nw quinidine-verapamil interaction. *Am J Cardiol* 1986; 706-7.
76. Lesko LJ. Pharmacokinetic drug interactions with amiodarone. *Clin Pharmacokinetic* 1989; 17: 130-40.
77. Jafee R, Livshits T, Burzstyn M. Adverse interactions between clonidine and verapamil. *Ann Pharmacoter* 1994; 28: 881-3.
78. Up to date. <http://www.uptodate.com/contents/search>
79. Copyright© 1978-2006 Lexi-Comp Inc. <http://www.uptodate.com/crlsql/interact/frameset.jsp>.
80. Medinteract. Disponible en [www.medinteract.net](http://www.medinteract.net) [Consultado el 10 de abril de 2011].
81. Nies AS, Gal J, Fadul S *et al.* Indomethacin-furosemide interaction: the importance of renal blood flow. *J Pharmacol Exp Ther* 1983; 226: 27-32.
82. Lim KS, Jang IJ, Kim BH, Kim J, Jeon JY, *et al.* Changes in the QTc interval after administration of flecainide acetate, with and without coadministered paroxetine, in relation to cytochrome P450 2D6 genotype: data from an open-label, two-period, single-sequence crossover study in healthy Korean male subjects. *Clin Ther.* 2010; 32 (4): 659-66.
83. Lim KS, Jang IJ, Kim BH, Kim J, Jeon JY, *et al.* Changes in the QTc interval after administration of flecainide acetate, with and without coadministered paroxetine, in relation to cytochrome P450 2D6 genotype: data from an open-label, two-period, single-sequence crossover study in healthy Korean male subjects. *Clin Ther.* 2010; 32 (4): 659-66.
84. Lim KS, Cho JY, Jang IJ, Kim BH, Kim J, *et al.* Pharmacokinetic interaction of flecainide and paroxetine in relation to the CYP2D6\*10 allele in healthy Korean subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2008; 66 (5): 660-6.
85. Torsades de pointes médicamenteuses en bref. *Revue Prescrire* 2009;29(314):343.
86. van Noord C, Eijgelsheim M, Stricker BH. Drug- and non-drug-associated QT interval prolongation. *Br J Clin Pharmacol* 2010; 70: 16-23.
87. Khavandi A, Wlaker PR. Flecainide cardiotoxicity precipitated by electrolyte imbalance. Caution with thiazide diuretics. *Emerg Med J.* 2007; 24 (5): e26.
88. Arizona Cert. Center for education and research on therapeutics. Disponible en [www.azcert.org](http://www.azcert.org) (consultado el 10 de abril de 2011).
89. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Informe mensual sobre medicamentos de uso humano y productos sanitarios. Diciembre 2010. Disponible en: <http://www.aemps.es/actividad/notaMensual/docs/2010/inforMensual-dic10.pdf> (consultado el 15 abril de 2011).
90. Negishi M, Shimomira K, Proks P, Mori M, Shimomura Y. Mechanism of disopyramide-induced hypoglycaemia in a patient with Type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2009; 26 (1): 76-8.
91. Lago Deibe F. Dislipemias. *Fisterra Guías clínicas* 2010;10(4). Disponible en: [www.fisterra.es](http://www.fisterra.es) (consultado el 15 abril de 2011).
92. San Vicente Blanco R, Pérez Irazusta I, Ibarra Amarica J, Berraondo Zabalegui I, Uibe Oyarbide F, *et al.* Guía de práctica clínica sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular [Internet]. Vitoria-Gasteiz: Osakidetza; 2008. Disponible en: [www.guiasalud.es](http://www.guiasalud.es) (consultado el 15 abril de 2011).

93. Ficha técnica de Arava. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000235/WC500026289.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000235/WC500026289.pdf) [Consultado el 15 abril de 2011].
94. Ficha técnica de Evista. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000184/WC500031011.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000184/WC500031011.pdf) pdf [Consultado el 15 abril de 2011].
95. Ficha técnica de Myfortic. Disponible en: <https://sinaem4.agemed.es/consaem.pdf> [Consultado el 15 abril de 2011].
96. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. BOT Plus. Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/pdf> [Consultado el 1 abril de 2011].
97. Fibrates: European Medicines Agency concludes first-line treatment is not recommended. Drug Safety Update Dec 2010; 4 (5): S1.
98. Dixon DL, Williams VG. Interaction between gemfibrozil and warfarin: case report and review of the literature. Pharmacotherapy 2009; 29: 744-8.
99. Ghiculescu RA. Fenofibrate-warfarin interaction. Australian Prescriber 2006; 29: 166.
100. Niemi N, Backman JT, Neuvonen M, Neuvonen PJ. Effects of gemfibrozil, itraconazole, and their combination on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of repaglinide: potentially hazardous interaction between gemfibrozil and repaglinide. Diabetologia 2003; 46: 347-51.
101. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Comunicación sobre riesgo de medicamentos para profesionales sanitarios. Contraindicación del uso concomitante de repaglinida y gemfibrozilo. Ref: 2003/07, 21 mayo 2003. Disponible en: <http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/repaglinida.htm> (consultado el 15 abril de 2011).
102. Ficha técnica de Novonorm. Disponible en: <http://www.aemps.es/actividad/alertas/docs/repaglinida-NovoNorm-ft.pdf> pdf [Consultado el 15 abril de 2011].
103. Ficha técnica de Prandin. Disponible en: <http://www.aemps.es/actividad/alertas/docs/repaglinida-Prandin-ft.pdf> pdf [Consultado el 15 abril de 2011].
104. Scheen AJ. Drug-drug and food-drug pharmacokinetic interactions with new insulinotropic agents repaglinide and nateglinide. Clin Pharmacokinet. 2007; 46 (2): 93-108.
105. Gan J, Chen W, Shen H, Gao L, Hong Y, *et al.* Repaglinide-gemfibrozil drug interaction: inhibition of repaglinide glucuronidation as a potential additional contributing mechanism. Br J Clin Pharmacol. 2010; 70 (6): 870-80.
106. Ogilvie BW, Zhang D, Li W, Rodrigues AD, Gipson AE, *et al.* Glucuronidation converts gemfibrozil to a potent, metabolism dependent inhibitor of CYP2C8: implications for drug-drug interactions. Drug Metab Dispos. 2006; 34 (1): 191-7.
107. Ficha técnica de Targretin. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000326/WC500034208.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000326/WC500034208.pdf) pdf [Consultado el 15 abril de 2011].
108. Schneck DW, Birmingham BK, Zalikowski JA, Mitchell PD, Wang Y, *et al.* The effect of gemfibrozil on the pharmacokinetics of rosuvastatin. Clin Pharmacol Ther. 2004; 75: 455-63.
109. Ficha técnica de Ezeterol. Disponible en: <https://sinaem4.agemed.es/consaem.pdf> [Consultado el 18 abril de 2011].
110. Lipscombe J, Kewis GF, Cattran D, Bargman JM. Deterioration in renal function associated with fibrate therapy. Clin Nephrol. 2001; 55 (1): 39-44.
111. De Miguel D, García-Suárez J, Martín Y, Gil-Fernández JJ, Burgaleta C. Severe acute renal failure following high-dose methotrexate therapy in adults with haematological malignancies: a significant number result from unrecognized co-administration of several drugs. Nephrol Dial Transplant. 2008; 23: 3762-6.
112. Unal A, Torun E, Sipahioglu MH, Tokgoz B, Kaya MG, *et al.* Fenofibrate-induced acute renal failure due to massive rhabdomyolysis after coadministration of statin in two patients. Inetn Med. 2008; 47 (11): 1017-9.
113. Cummins D, MacKey M, Baker E. Recovery time in a case of gemfibrozil and simvastatin-associated rhabdomyolysis. Southern Medical Journal 2009; 102: 858-60.
114. Simvastatin: increased risk of myopathy at high dose (80mg). Drug Safety Update. 2010; 10 (3).

115. Di Gregorio RV, Pasikhova Y. Rhabdomyolysis caused by a potential sitagliptin-lovastatin interaction. *Pharmacotherapy*. 2009; 29 (3): 352-6.
116. Kao DP, Kohrt HE, Kugler J. Renal failure and rhabdomyolysis associated with sitagliptin and simvastatin use. *Diabet Med*. 2008; 25 (10): 1229-30.
117. Bachmann KA, Lewis JD, Fuller MA, Bonfiglio MF. *Drug Interactions Handbook*. Lexi-Comp, Inc. 2ª Ed. Hudson, Ohio, EEUU 2004.
118. Neuvonen PJ, Backman JT, Niemi M. Pharmacokinetic comparison of the potential over-the-counter statins simvastatin, lovastatin, fluvastatin and pravastatin. *Clin Pharmacokinet*. 2008; 47 (7): 463-74.
119. Ficha técnica de Alipza. Disponible en: <https://sinaem4.agemed.es/consaem.pdf> [Consultado el 10 de septiembre de 2011].
120. Ficha técnica de Crestor. Disponible en: <https://sinaem4.agemed.es/consaem.pdf> [Consultado el 19 abril de 2011].
121. Magee CN, Medani SA, Leavey SF, Conlon PJ, Clarkson MR. Severe Rhabdomyolysis as a Consequence of the Interaction of Fusidic Acid and Atorvastatin. *Am J Kidney Dis*. 2010; 56 (5): e11-e15.
122. Patel JV, Hughes EA. Efficacy, safety and LDL-C goal attainment of ezetimibe 10mg-simvastatin 20mg vs. placebo-simvastatin 20mg in UK-based adults with coronary heart disease and hypercholesterolaemia. *Int J Clin Pract* 2006; 60 (8): 914-21.
123. Ballantyne CM, Weiss R, Moccetti T, Vogt A, Eber B, Sosef F, *et al*. Efficacy and safety of rosuvastatin 40mg alone or in combination with ezetimibe in patients at high risk of cardiovascular disease (results from the EXPLORER study). *Am J Cardiol*. 2007; 99 (5): 673-80.
124. Viigimaa M, Vaverkova H, Farnier M, Aversa M, Missault L, *et al*. Ezetimibe/simvastatin 10/20 mg versus rosuvastatin 10mg in high-risk hypercholesterolemic patients stratified by prior statin treatment potency. *Lipids Health Dis*. 2010; 9: 127.
125. Weffald LA, Flach LA. Myopathy associated with atorvastatin-ezetimibe combination therapy. *Pharmacotherapy* 2007; 27 (2): 309-11.
126. Ficha técnica de Cubicin. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000637/WC500036049.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000637/WC500036049.pdf) pdf [Consultado el 15 abril de 2011].
127. Ficha técnica de Yondelis. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000773/WC500045832.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000773/WC500045832.pdf) pdf [Consultado el 15 abril de 2011].
128. Lapi F, Gallo E, Bernasconi S, Vietri M, Menniti-Ippolito F, *et al*. Myopathies associated with red yeast rice and liquorice: spontaneous reports from the Italian Surveillance System of Natural Health Products. *Br J Clin Pharmacol*. 2008; 66 (4): 572-4.
129. Koshman SL, Lalonde LD, Burton I, Tymchak WJ, Pearson GJ. Supratherapeutic response to ezetimibe administered with cyclosporine. *Ann Pharmacother*. 2005; 39 (9): 1561-5.

---

**CAPÍTULO 9**

**INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS DE  
LOS FÁRMACOS UTILIZADOS EN ANESTESIA**

**María Luisa Martín Barbero y Ángeles de Miguel Guijarro**

---

## 1. INTRODUCCIÓN

La práctica de la Anestesia clínica, hoy en día, implica proteger al paciente de la agresión que supone el acto anestésico quirúrgico. Esta protección se consigue mediante la administración de fármacos anestésicos, y se conoce como “estado anestésico”.

El “estado anestésico” ha sido definido como una combinación de efectos farmacológicos que se obtienen tras la activación de diversos sistemas de receptores en el organismo. Los efectos farmacológicos componentes de este estado son: hipnosis, analgesia, inmovilidad, bloqueo neurovegetativo y amnesia.

Esta combinación de efectos farmacológicos sólo puede conseguirse, por ahora, mediante la administración concomitante de diversos fármacos. El “estado anestésico” es dinámico, pues la intensidad de cada estímulo puede variar dependiendo del paciente, de la intervención e incluso de cada momento concreto dentro de la intervención quirúrgica.

En definitiva todo ello contribuye a administrar los fármacos anestésicos de forma racional para que el paciente alcance el “estado anestésico” con la intensidad necesaria, en el momento preciso y exclusivamente durante el tiempo que lo requiera.

Suelen diferenciarse dos tipos de anestesia: general y locoregional. La anestesia general puede ser inhalada o intravenosa. La anestesia locoregional puede ser epidural (bloqueo de las raíces raquídeas en el espacio epidural), intradural (bloqueo en el espacio intradural), bloqueos nerviosos (plexos, nervios propiamente dichos) y anestesia local por infiltración.

Se denomina anestesia general a un proceso reversible de pérdida de consciencia, ausencia de respuestas al estímulo quirúrgico, analgesia profunda y protección neurovegetativa con o sin relajación muscular.

Se produce mediante la administración de fármacos hipnóticos por vía intravenosa (Anestesia total intravenosa), inhalatoria (Anestesia total inhalada) o por ambas a la vez (balanceada). Actualmente se realiza combinación de varias técnicas, en lo que se llama **anestesia multimodal**.

Durante la anestesia general debe garantizarse la **analgesia** o abolición del dolor, para lo cual se emplean los fármacos analgésicos; la protección del organismo a reacciones adversas causadas por el dolor, como la reacción vagal; para ello, se emplean fármacos **anticolinérgicos** como la atropina y otros; la pérdida de consciencia mediante fármacos **hipnóticos** o inductores del sueño, que duermen al paciente, evitan la angustia y suelen producir cierto grado de amnesia y la relajación muscular mediante fármacos **relajantes musculares**, derivados del curare para producir la inmovilidad del paciente, reducir la resistencia de las cavidades abiertas por la cirugía y permitir

la ventilación mecánica artificial mediante aparatos respiradores que aseguran la oxigenación y la administración de anestésicos volátiles en la mezcla gaseosa respirada.

El acto anestésico consta de cuatro etapas:

- **Premedicación** (administración de ansiolíticos, analgésicos centrales, neurolépticos, anticolinérgicos).
- **Inducción** (administración de hipnóticos y relajantes musculares).
- **Mantenimiento** (analgésicos centrales, gases, hipnóticos, relajantes musculares).
- **Reversión** (supresión del efecto de los fármacos utilizados en el acto anestésico y administración de antagonistas si procede).

## 2. MEDICAMENTOS USADOS EN ANESTESIA GENERAL

Con el fin de alcanzar las distintas etapas que garanticen la anestesia general se utilizan distintos fármacos, como se ha comentado previamente.

- **Analgésia** o abolición del dolor. Para ello se emplean fármacos **analgésicos**, mórficos u opiáceos. La morfina es un fármaco lento para la inducción y no se suele utilizar. Se utilizan: meperidina, fentanilo, alfentanilo y remifentanilo.
- **Pérdida de conciencia** mediante fármacos **hipnóticos o inductores del sueño**, que duermen al paciente, evitan la angustia y suelen producir cierto grado de amnesia. Son los fármacos principales en la inducción y el mantenimiento de la anestesia, junto con los mórficos u opiáceos y los relajantes musculares. Se utilizan por vía intravenosa: propofol, tiopental, etomidato y ketamina, o por vía respiratoria: isoflurano, desflurano, sevoflurano y óxido nitroso (NO<sub>2</sub>).
- **Relajación muscular** mediante fármacos **relajantes musculares**, derivados del curare para producir la inmovilidad del paciente, reducir la resistencia de las cavidades abiertas por la cirugía y permitir la ventilación mecánica artificial mediante aparatos respiradores que aseguran la oxigenación y la administración de anestésicos volátiles en la mezcla gaseosa respirada. Los fármacos que actúan sobre la conducción en la unión neuromuscular se clasifican según el tipo de relación que establece con el receptor nicotínico; despolarizante (succinilcolina) y no despolarizante (tubocuranina, atracurio, cisatracurio, mivacurio, pancuronio, vecuronio y rocuronio).

- **Protección** del organismo a reacciones adversas causadas por el dolor, como la reacción vagal; para ello, se emplean fármacos **anticolinérgicos** como la atropina y otros.
- **Agentes reversores del bloqueo neuromuscular**: anticolinérgicos (neostigmina, edrofonio) + antimuscarínico (atropina) para revertir succinilcolina, atracurio, cisatracurio y mivacurio y **sugammadex** (gamma ciclodextrina modificada) que forma complejos con rocuronio y vecuronio.

En la tabla 1 se muestran los principales medicamentos usados en anestesia.

Tabla 1. Medicamentos usados en anestesia		
Anestésicos generales	Analgésicos opioides	Reversores del bloqueo neuromuscular
Hidrocarburos halogenados	Fentanilo, morfina, meperidina	Sugammadex
Desflurano, Isoflurano, sevoflurano	Relajantes musculares	Otros
Barbitúricos solos	Bloqueantes no despolarizantes	Benzodiazepinas diazepam, midazolam
Tiopental sódico	Atracurio, cisatracurio, rocuronio, vecuronio	
Anestésicos opioides	Bloqueantes despolarizantes	
Alfentanilo, fentanilo, remifentanilo	Succinilcolina	
Otros anestésicos generales	Anticolinérgicos	
Etomidato, ketamina, óxido nitroso, propofol	Atropina	

### Idea Clave

- *El estudio preanestésico tiene por objeto el conocimiento del paciente, su patología y tratamiento previo, la evaluación del riesgo anestésico y la elección de la medicación más adecuada.*

### 3. IMPORTANCIA DE LAS INTERACCIONES EN ANESTESIA

Sin duda una de las especialidades médicas más afectada por las interacciones medicamentosas es la Anestesiología. El acto anestésico representa una incursión constante de la farmacología, en la farmacocinética y farmacodinámica humanas, por lo que en los últimos años se está realizando un esfuerzo de profundización en este campo aún en desarrollo, por las repercusiones que puede tener en la práctica anestésica.

No todas las interacciones son peligrosas, y de hecho en anestesiología la interacción medicamentosa constituye una herramienta muy útil para el clínico, quién utiliza la combinación de fármacos para mejorar la eficacia de la técnica o del tratamiento, disminuir los efectos secundarios de fármacos aislados o revertir sus efectos.

La interacción que existe entre **hipnóticos inhalatorios e intravenosos y opiáceos** es uno de los ejemplos más claros de sinergia. La administración conjunta de fármacos de ambas familias favorece que se alcance los objetivos de hipnosis (sedación, inconsciencia) con mayor rapidez y menores concentraciones de cada uno de los fármacos. También es posible emplear menores concentraciones de ambos fármacos para conseguir bloquear la respuesta a los estímulos agresivos que necesariamente se deben aplicar al paciente (laringoscopia, intubación, incisión cutánea, agresión visceral, ...).

Otras sinergias se han comprobado entre **benzodiacepinas y otros hipnóticos**, entre **benzodiacepinas, propofol y alfentanilo** (interacción triple).

Pero en otros casos son peligrosas, pueden afectar a la seguridad del paciente y deben ser previstas. Esta anticipación no siempre es posible por la gran cantidad de factores implicados en el proceso anestésico, las características de los medicamentos, su tiempo de exposición, estado clínico del paciente, edad, situación hemodinámica, nivel de inducción enzimática y otros.

Por otra parte cada vez es más frecuente que los pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas se hallen en tratamiento crónico con uno o varios medicamentos que no tienen relación con la patología que ocasiona la cirugía<sup>1,2,3,4</sup>. En un estudio reciente se estima en un 50% la proporción de pacientes quirúrgicos que se hallan en esta situación<sup>2</sup>. Los factores determinantes de la misma son los avances en los procedimientos quirúrgicos y anestésicos, que los hacen disponibles a pacientes con patologías cada vez más complejas y el envejecimiento de la población que favorecen la existencia de pacientes polimedcados crónicos<sup>2, 5, 6,7</sup>.

A todo ello hay que unir la necesidad de administrar entre seis y diez fármacos diferentes para conseguir los efectos deseados desde el punto de vista anestésico, que provocan modificaciones importantes en las funciones cardiovascular, respiratoria y neuromuscular.

A pesar de los avances, las complicaciones en el período perioperatorio son frecuentes, especialmente las cardiovasculares<sup>4,7,8,9</sup>. En este ámbito, los fármacos no relacionados con la cirugía se consideran un factor de riesgo. El único estudio que cuantifica este aspecto es el realizado por Kennedy y col que apunta que dicha medicación incrementa en un 2,7% el riesgo relativo de desarrollar complicaciones y que la retirada brusca de algunos fármacos puede incrementar la tasa de complicaciones de forma proporcional al tiempo sin tomar medicación<sup>2</sup>.

#### Idea Clave

- *El correcto manejo de la medicación crónica no relacionada con la cirugía adquiere un papel relevante, por lo que es fundamental poder anticiparse a las consecuencias de no suprimir determinados fármacos. Sin embargo es un aspecto complejo y poco estudiado lo cual dificulta la toma de decisiones. Para algunos fármacos existen recomendaciones mientras que para otros la bibliografía ofrece información limitada o controvertida.*

La continuidad y manejo adecuado del tratamiento farmacológico crónico es una responsabilidad que debe ser compartida por todo el equipo multidisciplinar responsable del paciente: cirujano, anestesiistas, enfermeros y farmacéuticos.

El farmacéutico hospitalario puede contribuir a garantizar la continuidad del tratamiento farmacológico, previniendo posibles complicaciones, evitando interrupciones innecesarias del tratamiento y facilitando información.

#### 4. PRINCIPALES INTERACCIONES DE LOS FÁRMACOS UTILIZADOS EN ANESTESIA

Durante el periodo perioperatorio los pacientes se hallan expuestos a nuevas medicaciones durante un tiempo corto pero intenso<sup>10, 11</sup>. Estos fármacos presentan un elevado potencial de interacciones farmacológicas, especialmente los bloqueantes neuromusculares y algunas de ellas pueden tener consecuencias clínicamente relevantes por lo que es importante anticiparse a las mismas siempre que sea posible.

Los mecanismos por los que se producen las interacciones pueden ser de diversos tipos:

- **Por incompatibilidad fisicoquímica o farmacéutica:**
  - **Barbitúricos y bloqueantes musculares no despolarizantes:** precipitan por tener pH diferentes.
  - **Bicarbonato y adrenalina** en la misma vía precipitan (RCP).
  - **Protamina y heparina** forman una sal sin actividad.
- Relacionados con la farmacocinética de las sustancias:
  - **Absorción:**
    - **La adrenalina reduce la absorción de los anestésicos locales.**
    - El **N<sub>2</sub>O** aumenta la captación de halotano (efecto del segundo gas).
  - **Distribución:** relevante para fármacos con elevada unión a proteínas plasmáticas (pentotal 85%, propofol 90%, diazepam 98%).
    - Los **contrastes radiológicos** desplazan a los **barbitúricos** de las proteínas.
    - Los **anestésicos inhalatorios** disminuyen el gasto cardíaco y consecuentemente la distribución de los fármacos a los tejidos.
    - Los **antidepresivos** inhiben el transporte activo celular y potencian la acción de la **noradrenalina**.
  - **Metabolismo:** son las más importantes ya que todos los fármacos sufren biotransformación. La mayoría están mediadas por el citocromo P450 y pueden ser por inducción o inhibición enzimática.

Los principales inductores enzimáticos son los **barbitúricos**, la **fenitoína** y la **rifampicina**. Como consideraciones previas a la administración de fármacos anestésicos, la inducción enzimática puede estar implicada en la resistencia al **pancuronio** y **vecuronio** observada en pacientes tratados con **fenitoína**. La

inducción del metabolismo hepático de **anestésicos inhalatorios** puede aumentar su toxicidad por la formación de compuestos organoclorados y tetracloruro de carbono.

Otros agentes como los **IMAO** inhiben el metabolismo, prolongan e intensifican los efectos de los agentes depresores centrales como los **anestésicos generales, sedantes, analgésicos potentes, agentes anticolinérgicos y antidepresivos**. La **eritromicina** inhibe el aclaramiento del **alfentanilo**. La **neostigmina** inhibe la colinesterasa plasmática aumentando el efecto de los **relajantes musculares despolarizantes**.

- **Eliminación:**
  - En ventilación espontánea los **opiáceos** disminuyen la eliminación de los **gases anestésicos** al disminuir la ventilación.
  - El **bicarbonato** aumenta la eliminación renal de los **barbitúricos**.
- **Desplazamiento:**
  - La administración de ciertos medicamentos después del tratamiento con **sugammadex**, podría producir un desplazamiento del **rocuronio** o el **vecuronio** del complejo de sugammadex y en consecuencia, podría observarse una reaparición del bloqueo. En esta situación, se debe administrar al paciente ventilación mecánica. Se debe suspender la administración del medicamento que causa el desplazamiento si se administra por perfusión. En situaciones en las que puedan anticiparse interacciones potenciales por desplazamiento por la administración parenteral de otro medicamento en un periodo de 6 horas tras la administración de sugammadex, se debe monitorizar cuidadosamente a los pacientes para detectar los signos de reaparición de bloqueo neuromuscular (aproximadamente hasta 15 minutos). Actualmente sólo se esperan interacciones por desplazamiento con unos pocos medicamentos, como **toremifeno** y **ácido fusídico**.
- **Relacionados con la farmacodinamia:** las interacciones a nivel de receptor son debidamente conocidas y utilizadas deliberadamente.
  - **Naloxona/ mórnicos y flumazenil/ benzodiacepinas** son las más conocidas.
  - **Sinergias funcionales.** En anestesiología las interacciones de mayor interés clínico se relacionan con las llamadas sinergias funcionales y son de uso habitual en anestesia. Pueden ser:
    - **Aditivas:** usualmente ocurren cuando dos medicamentos actúan sobre el mismo receptor o el mismo mecanismo de acción, es el caso de **los anestésicos volátiles y benzodiacepinas**.

- **De sinergia:** se produce cuando dos medicamentos tienen diferentes mecanismos de acción ó diferentes receptores. Pasa con los **anestésicos, opiáceos y benzodiacepinas.**
- **Antagónicas:** son utilizadas frecuentemente para revertir **bloqueadores neuromusculares, opiáceos o benzodiacepinas.** Por ejemplo, la reversión de la relajación por la neostigmina, **sugammadex** y **rocuronio, naloxona** que antagoniza a los **opiáceos, flumazenil** y **midazolam.**

En la tabla 2 se muestran las principales interacciones de los fármacos utilizados en anestesia<sup>12</sup>.

Tabla 2. Interacciones de los principales fármacos empleados en anestesia			
Grupo farmacológico	Fármaco/s	Posible acción	
<b>Anestésicos inhalatorios</b>	Antihipertensivos (IECA),	Hipotensión tras inducción,	
	Beta-bloqueantes,	Efecto inotrópico negativo,	
	Antagonistas del calcio,	Bloqueo A-V,	
	Catecolaminas	Arritmias	
<b>Anestésicos opioides</b>	Alcohol, hipnóticos, antidepresivos	Depresión sistema nervioso	
Alfentanilo	tríclicos, neurolépticos.		
Fentanilo			
Meperidina	Eritromicina,		Aumenta efecto fentanilo
	Carbamazepina,		Disminuye efecto fentanilo
	Barbitúricos, clorpromazina	Disminuye efecto analgésico, Aumento convulsiones, Hipertermia, Coma	
	Difenilhidantoína,		
	IMAO		
<b>Benzodiazepinas</b>	Alcohol, analgésicos opioides, neurolépticos, antidepresivos	Depresión SNC	
Diazepam	Betabloqueantes, omeprazol, fluoxetina	Aumento efecto diazepam	
Midazolam	Cimetidina, diltiazem, eritromicina, ranitidina	Aumento efecto midazolam	

Grupo farmacológico	Fármaco/s	Posible acción
<b>Anticolinérgicos (atropina)</b>	Antidepresivos tricíclicos, neurolépticos, antihistamínicos	Síndrome anticolinérgico (delirio, visión borrosa, retención urinaria)
<b>Relajantes neuromusculares</b>	Aminoglicósidos, furosemida, procainamida, litio, anticolinesterasas, neostigmina, organofosforados.	Aumento efecto relajante
Despolarizantes (succinilcolina)	Aminoglicósidos, anfotericina B, clindamicina, polimixina, tetraciclinas, ciclosporina, quinidina, furosemida, litio	Aumento efecto relajante
No despolarizantes	Anticolinesterasas	Disminución efecto relajante
<b>Sugammadex</b>	Toremifeno, ácido fusídico.	Aumento efecto relajante

## 5. MANEJO DE LA MEDICACIÓN PERIOPERATORIA

El manejo adecuado de la medicación perioperatoria requiere actuar en tres momentos:

- **Durante el periodo pre-quirúrgico** en la consulta de preanestesia, debe preguntarse al paciente, en la consulta de preanestesia, por su medicación crónica, incluidas plantas medicinales, y documentarlo adecuadamente en la historia clínica. Es conveniente haberle informado previamente que el día de la consulta traiga los envases, para poder identificar correctamente los medicamentos y/o plantas medicinales, ya que muchos pacientes no recuerdan bien los nombres. Es necesario establecer decisiones con respecto a esa medicación. Es el momento de documentar el riesgo de interacciones entre los fármacos que recibe el paciente y los anestésicos y valorar la relación beneficio/riesgo de la continuación o interrupción del tratamiento crónico del paciente. Sería bueno incorporar programas informáticos para detectar interacciones potenciales a través de los servicios de farmacia hospitalaria.

La mayoría de los medicamentos deben ser continuados durante el periodo perioperatorio, tomando la última dosis hasta 2 horas antes del proceso quirúrgico, pues esto no supone ningún riesgo de aspiración del contenido estomacal, a no ser que el paciente tenga factores de riesgo adicionales para que dicha aspiración se produzca (por ejemplo, en el embarazo, obesidad, diabetes, hernia de hiato, reflujo gastroesofágico, obstrucción intestinal, situacio-

nes de emergencia, alimentación por sonda enteral)<sup>13</sup>, y retomando su administración durante la recuperación de la cirugía. No obstante, existen situaciones en las que es necesario ajustar la dosis en función de la vida media del medicamento, suspender el tratamiento, sustituirlo por otra alternativa o administrarlo por otra vía. Un programa adecuado de equivalentes terapéuticos permitirá sustituir algunos fármacos crónicos por otros igual de eficaces y seguros, pero incluidos en la guía farmacoterapéutica concreta del hospital<sup>14</sup>.

- **Durante el periodo quirúrgico en el ingreso:** Es preciso monitorizar al paciente o las concentraciones plasmáticas del fármaco o alternativa, si procede. La posible aparición de efectos adversos y manejar apropiadamente el dolor y administrar los medicamentos adyuvantes al proceso quirúrgico.
- **Durante el periodo anterior al alta:** Se debe revisar el tratamiento en el momento del alta para asegurarse de la suspensión de medicamentos específicos del ingreso por la cirugía (anticoagulantes, analgésicos, adyuvantes, etc) para evitar polifarmacia innecesaria y mantener adecuadamente la medicación prescrita de uso crónico.

### 5.1. Interacciones medicamentosas entre anestésicos y medicación crónica

A continuación, se presentan unas recomendaciones de ciertos tratamientos en torno al uso de medicamentos y sus interacciones durante el acto anestésico y el postoperatorio inmediato con el propósito de unificar criterios en la práctica clínica, reducir la variabilidad y mejorar la atención clínica al paciente.

#### 5.1.1. Antihipertensivos

La hipertensión es una enfermedad que afecta a un gran número de población en todo el mundo, siendo endémica en el mundo occidental. Alrededor del 29% de los pacientes que se someten a cirugía no cardíaca tienen antecedentes de hipertensión arterial.

Muchas sustancias utilizadas durante la **anestesia** pueden producir hipotensión arterial por diversos mecanismos, por lo que la interacción con agentes **antihipertensivos** es frecuente.

No existe ninguna prueba que permita verificar preoperatoriamente si el paciente con tratamiento hipotensor puede enfrentarse sin riesgo al acto anestésico, lo más útil es conocer el tratamiento y realizar una exploración clínica completa para prever posibles interacciones medicamentosas.

- **Betabloqueantes:** Debido a su utilización en el tratamiento de la hipertensión arterial y la insuficiencia coronaria, son fármacos a tener en cuenta cuando se utilizan con otros en el transcurso de un acto anestésico. En general, **los beta-bloqueantes** pueden potenciar los efectos cardiode-

presores de los **anestésicos halogenados** y el bloqueo neuromuscular de la **succinilcolina**. La interrupción brusca de betabloqueantes puede conducir a un síndrome agudo de retirada que cursa con hipertensión, arritmias malignas o isquemia miocárdica grave de rebote<sup>14</sup>. Por tanto los beta-bloqueantes, deben mantenerse hasta el día de la cirugía, para evitar un efecto rebote de la frecuencia cardíaca y presión arterial.

- **Antagonistas del Calcio:** El **verapamilo**, **diltiazem** o **nifedipino** aumentan los efectos depresores de los **anestésicos** y los **betabloqueantes**, aunque por sus efectos pudiera esperarse la aparición de complicaciones en la anestesia, no se han encontrado evidencias, así que se recomienda continuar con los antagonistas del calcio en pacientes con función cardíaca normal, mientras que se debe tener precaución en pacientes con fracción de eyección ventricular izquierda <40%<sup>15</sup>.
- **IECA y ARA II:** Han demostrado intensificar los efectos hipotensores de la anestesia, los estudios que hay al respecto son dispares en cuanto a suspenderlos o no antes de la cirugía. Algunos autores argumentan que la hipotensión estaría relacionada con una deplección de los fluidos y el sodio y la solución sería corregir el volumen intravascular y no suspender los fármacos antes de la cirugía. Otros concluyen que lo mejor es suspenderlos el día de antes. Una postura prudente sería suspenderlos al menos un intervalo posológico antes de la intervención, es decir, si se administran cada 8 h, suspenderlo al menos 8 h antes y si se administra cada 24 horas, suspenderlo al menos 24 h antes<sup>15</sup>.
- **Diuréticos:** Los diuréticos no deben ser administrados el día de la cirugía porque interactúan con los agentes anestésicos, produciéndose hipovolemia e hipokalemia, además, supone un riesgo de hipotensión y taquicardia<sup>14,16</sup>.

**CASO CLÍNICO****Interacción entre un ARA II y diuréticos con la anestesia**

- Varón de 77 años, de 70 Kg de peso y 160 cm de altura, que va a someterse a una hemicolectomía derecha por un cáncer de colon. Como antecedentes destaca que es hipertenso en tratamiento con un ARA II (irbesartan 75 mg/d) y ameride (10 mg/d), y dislipémico en tratamiento con simvastatina 20 mg/d. Había sido intervenido hace años de una hernia inguinal con anestesia raquídea, sin incidencias.
- La mañana de la intervención tiene TA de 185/98 mmHg, por lo que la enfermera de planta le administra su medicación antihipertensiva (1 comp de irbesartán).
- Se premedita con bromazepam 1,5mg, 30 minutos antes de la inducción anestésica.
- En quirófano se objetiva TA 130/75 mmHg, FC 80 lpm. Se procede a inducción anestésica convencional con midazolam 2 mg IV, fentanilo 100 microgr IV, propofol a 2 mg/Kg y rocuronio a 0,6 mg IV. Se intuba sin problemas. La TA tras la intubación es de 70/40 mmHg, con FC de 90 lpm. Se administra SF 200 cc rápido y se vuelve a tomar la TA que es de 47/30 mmHg con FC de 93 lpm, por lo que se administran 200mcgr de fenilefrina. A los 3 minutos TA 72/38 mmHg. Se administra 1mg de terlipresina subiendo al TA a 100/56 mmHg, requiriendo 2 bolos más posteriormente, permaneciendo estable durante el resto de la intervención, sin más incidencias.

**Discusión**

- En los pacientes que reciben ARAII se ha visto un aumento de los episodios de hipotensión perioperatorios, especialmente en aquellos que reciben diuréticos. La mayoría de los episodios de hipotensión son breves y fácilmente tratados con simpaticomiméticos salvo en algunos casos donde son inefectivos.
- La terlipresina (un análogo sintético de la vasopresina) puede ser efectiva en tratar episodios de hipotensión refractarios a volumen y simpaticomiméticos. Otra alternativa eficaz a la terlipresina es la noradrenalina.
- Por todo ello, son cada vez más los autores que recomiendan la suspensión preoperatoria de ARA II. Del mismo modo, parece lógico suspender los diuréticos el día de la cirugía.

**5.1.2. Anticoagulantes orales, AINE y aspirina**

La cirugía se asocia con factores que pueden producir fenómenos tromboembólicos como son la inmovilidad y la hipercoagulabilidad sanguínea que acompañan el estrés quirúrgico<sup>17,18</sup>.

La administración crónica de **anticoagulantes orales (warfarina, acenocumarol) y fármacos que inhiben la agregación plaquetaria (aspirina, clopidogrel, y AINE)** pueden incrementar el riesgo de sangrado durante la cirugía mientras que la suspensión puede incrementar el riesgo de tromboembolismo.

En la mayoría de los pacientes sometidos a procedimientos dentales, inyecciones de articulaciones o tejidos blandos, artrocentesis, cirugía de cataratas, endoscopias o colonoscopias con o sin biopsias no es necesario suspender el tratamiento anticoagulante. Para otras cirugías y procedimientos invasivos se debe valorar sustituirlos por heparina intravenosa o heparinas de bajo peso molecular dependiendo del riesgo de tromboembolismo del paciente mientras no esté anticoagulado y el riesgo de sangrado según el tipo de cirugía<sup>19, 20, 21, 22</sup>.

En el caso de AINE continuar con su administración puede producir daño renal, además de incrementar el riesgo de hemorragias<sup>14</sup>.

La aspirina y otros antiagregantes se deben suprimir antes de algunas intervenciones quirúrgicas para evitar complicaciones hemorrágicas.

Se ha observado en experimentos *in vitro* una interacción farmacodinámica (prolongación del tiempo parcial de tromboplastina activada [aPTT] y del tiempo de protrombina [PT]) del **sugammadex** con **antagonistas de la vitamina K, heparina no fraccionada, heparinoides de bajo peso molecular, rivaroxaban y dabigatran**.

En pacientes que reciben anticoagulación profiláctica postoperatoria habitual, esta interacción farmacodinámica no es clínicamente relevante. Se debe actuar con precaución cuando se considere la utilización de sugammadex en pacientes que reciben tratamiento anticoagulante para una enfermedad preexistente o concomitante.

No puede descartarse un incremento del riesgo de hemorragias en pacientes con deficiencias hereditarias de factores de la coagulación dependientes de la vitamina K, con coagulopatías preexistentes, tratados con derivados cumarínicos y con un factor INR por encima de 3,5, que utilicen anticoagulantes y que reciban una dosis de 16 mg/kg de sugammadex. Si existe necesidad médica de administrar sugammadex a estos pacientes, el anestesiólogo decidirá si los beneficios superan el posible riesgo de complicaciones hemorrágicas, teniendo en consideración los antecedentes de episodios hemorrágicos de los pacientes y el tipo de cirugía programada. Se recomienda controlar la hemostasia y los parámetros de coagulación si se administra sugammadex a estos pacientes.

### 5.1.3. Antiarrítmicos

La amiodarona junto con la anestesia puede tener efectos inotrópicos negativos, vasodilatación periférica y efectos cronotrópicos negativos relacionados con la dosis. Sin embargo, estudios recientes sugieren que la **amiodarona** es segura durante intervenciones quirúrgicas. Además su larga vida media (58 días), hace inviable su suspensión para eliminarla del organismo antes de la cirugía. Por lo tanto, la amiodarona puede ser continuada en la mayoría de los procedimientos quirúrgicos, especialmente cuando está prescrita para el tratamiento de arritmias graves<sup>15</sup>.

La **quinidina** aumenta el bloqueo de los relajantes neuromusculares no despolarizantes y de la succinilcolina. Está indicada la supresión 48 h antes de la cirugía y si no es posible, ajustar la dosis de relajantes.

### 5.1.4. Fármacos del sistema nervioso

Todos los anestésicos generales tienen efecto depresor sobre el sistema nervioso central, así pues la administración previa de sustancias que tengan efectos similares tendrá efectos aditivos. Por ejemplo la concentración alveolar mínima de los anestésicos inhalatorios se reduce hasta el 35% en presencia de fármacos como las **benzodiazepinas**.

La estimulación del sistema nervioso simpático (SNS) sobreviene por la liberación endógena de catecolaminas, por administración exógena de las mismas o por administración exógena de drogas **simpaticomiméticas**. Prácticamente todos los anestésicos afectan al sistema simpático. El que tiene mayor capacidad de sensibilizar al miocardio a los efectos arritmógenos es el **halotano** seguido de **enflurano** e **isoflurano**. La asociación de **halotano** con **adrenalina** provoca aparición de arritmias en un 3-7% de los casos, mientras que con **enflurano** la incidencia baja al 1%, y mucho menos con **isoflurano**.

Cada vez es más frecuente el uso de fármacos para patologías del sistema nervioso central en la población, situándose junto con las enfermedades cardiovasculares en la cabeza de las causas médicas de discapacidad.

Un estudio realizado en EEUU concluyó que un 43% de los pacientes programados para cirugía mayores de 21 años tomaba una o más de estas medicaciones psiquiátricas. De éstos, un 35% tomaba **antidepresivos**, un 34% **benzodiazepinas** y un 10% una combinación de ambos. Un 11% tomaba **antipsicóticos**, **litio** o fármacos sin receta como **melatonina**.

- **Neurolepticos:** Los más característicos son: **haloperidol**, **droperidol** y **clorpromazina**. Se emplean en anestesia en la premedicación, como antieméticos y en el tratamiento de la agitación en reanimación.

Potencian la depresión del sistema nervioso producida por los **hipnóticos**, **ansiolíticos**, **opioides** y **anestésicos inhalatorios**.

Las **fenotiazinas** aumentan la intensidad de la analgesia de los **mórficos** así como sus efectos depresores respiratorios.

Muchos fármacos antipsicóticos aumentan el tiempo de sueño inducido por los **barbitúricos** y **sedantes**, habiéndose demostrado un descenso de los requerimientos de **pentotal** hasta un 60 % en pacientes que recibían previamente **clorpromazina**. En este caso deben dosificarse con precaución los fármacos anestésicos.

La **clorpromazina** tiene efectos **anticolinérgicos** del mismo grado que los **antiparkinsonianos** o los fármacos utilizados en la **premedicación anestésica**. Hay que tenerlo en cuenta porque si se suman sus efectos, puede dar lugar a nivel periférico a íleo paralítico, glaucoma y retención urinaria y a nivel central a confusión, delirio, agitación y fiebre.

Las interacciones más importantes de los **antipsicóticos** con los **anestésicos inhalatorios** son los episodios de hipotensión, que aparecen en situaciones de hipovolemia, por lo que la corrección debe ser con aumento de la volemia e incluso, la utilización de fármacos alfa-adrenérgicos como fenilefrina o norepinefrina.

- **Antidepresivos:** Son fármacos que pueden dar lugar a numerosas interacciones, algunas comunes a cada grupo farmacológico y otras más selectivas de determinados compuestos.

Los **IMAO** son sustancias que pueden provocar importantes interacciones, destacando las crisis hipertensivas si se administran con otras sustancias que aumentan el tono noradrenérgico. Tradicionalmente, los IMAO se suspendían dos semanas antes de la cirugía como consecuencia de la interacción con algunos fármacos anestésicos, produciéndose una reacción excitatoria, debida a un incremento de la actividad central serotoninérgica y por otro lado, una reacción depresiva, causada por un aumento en los niveles de opioides como resultado de la inhibición de las enzimas hepáticas. Estos efectos son producidos cuando se utilizan **mepiridina**, **dextrometorfano** y **epinefrina** o **norepinefrina**, con lo que estos fármacos deben evitarse en pacientes que toman IMAO. Estos efectos, por el contrario no ocurren con morfina, fentanilo o fenilefrina, por lo que en este caso no hace falta suspender los IMAO<sup>15</sup>.

**CASO CLÍNICO****Interacción entre IMAO y anestésicos**

- Varón de 57 años, 70 Kg de peso y 1,70 m de altura, con antecedentes de síndrome depresivo en tratamiento con moclobemida desde hace 1 año.
- Se programa para resección de neoplasia de recto. No se suspende su medicación antidepressiva previamente a la intervención. El día de la cirugía se premedica con midazolam 7,5mg VO 1 hora antes de ir a quirófano.
- En quirófano se coloca catéter epidural a nivel T10, haciéndose dosis test con 3 cc de bupivacaína al 0,5% sin adrenalina. A continuación se induce anestesia general con 150 mcg de fentanilo IV, propofol 150 mg IV y rocuronio 70 mg IV, intubándose sin problemas.
- Antes de iniciar la cirugía se administran 8 cc de bupivacaína al 0,5 % SA por catéter epidural. A los 15 minutos presenta TA 60/30 mmHg y FC 60 lpm, por lo que se administra un bolo de 500 cc de ringer lactato y efedrina 10 mg IV. Tras esto la TA sube a 220/120 mmHg, por lo que se administran varios bolos de NTG IV, con lo que se controla finalmente la TA, pudiéndose intervenir sin más incidencias.

**Discusión**

- La moclobemida es un antidepressivo del tipo IMAO. Estos fármacos actúan impidiendo la desaminación de monoaminas endógenas y exógenas, aumentando los niveles de neurotransmisores, fundamento del efecto antidepressivo, y así la cantidad de noradrenalina disponible para ser liberada.
- No es preciso suspender estos fármacos antes de la cirugía, pero sí tener en cuenta que la meperidina está totalmente contraindicada en los pacientes que toman IMAO, porque pueden desencadenar una reacción de excitación, al parecer debido a actividad serotoninérgica.
- Otros opiáceos y sustancias depresoras del sistema nervioso central podrían ser potenciados por los IMAO.
- Los simpaticomiméticos indirectos como la efedrina y metaraminol están contraindicados. Si se requieren vasopresores deben emplearse los de acción directa como la fenilefrina y metoxamina.

- En el caso presentado la hipotensión que presenta el paciente se debe al bloqueo simpático producido por la epidural. El empleo de efedrina (estimulante adrenérgico indirecto) desencadena una reacción hipertensiva. Debería haberse utilizado para el tratamiento de la hipotensión, otro vasopresor directo.

Los **antidepresivos tricíclicos** tienen interacciones con otros medicamentos por sus efectos **anticolinérgicos** o **sedantes** que se potencian con otras sustancias depresoras del sistema nervioso central, como **hipnóticos** o **anestésicos volátiles**.

Los **inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina** dado su mecanismo de acción selectivo, tienen menos posibilidades de presentar interacciones con otros medicamentos. Sin embargo tienen una potente acción inhibitoria sobre el citocromo P450 y especialmente con la isoforma que metaboliza las **benzodiazepinas**, **fenotiazinas**, **haloperidol** y **codeína**, por lo que hay que tener especial cuidado con su dosificación. El más empleado es la fluoxetina.

**CASO CLÍNICO****Interacción entre Inhibidores selectivo de la recaptación de serotonina y anestésicos**

- Mujer de 39 años en tratamiento con sertralina 100 mg al día, tras administrarle fentanilo 25 mcg, presenta síntomas de síndrome serotoninérgico (agitación, diarrea, fiebre, hiperreflexia, diaforesis, incoordinación, mioclonus, temblores).

**Discusión**

- El fentanilo tiene efecto inhibitor de la recaptación de serotonina y puede potenciar el efecto serotoninérgico de los ISRS. La asociación de estos fármacos puede producir síndrome serotoninérgico. Si es posible, evitar esta asociación. Si no, dejar pasar 2 semanas, tras suspender uno de estos fármacos para iniciar con el otro. En caso de fluoxetina, deben dejarse 5 semanas, debido a su larga vida de eliminación. Si no se puede esperar, debe estarse alerta y si aparecen síndrome serotoninérgico administrar benzodiazepinas y terapia de soporte.

- **Sales de litio:** La administración de sales de litio prolonga el bloqueo neuromuscular dado por la **succinilcolina**, al parecer por inhibición de la síntesis de acetilcolina; también se prolonga el efecto del **pancuronio**, pero con éste aún no está claro el mecanismo. La toxicidad del litio se pone de manifiesto cuando la cirugía se asocia a trastornos hidroelectrolíticos o deterioro de la función renal, se considera oportuno suspender el tratamiento antidepressivo 48 horas antes de la cirugía, corregir la natremia y ser prudentes con ciertos **relajantes y anestésicos intravenosos**.
- **Antiparkinsonianos:** En relación con la anestesia, se han presentado episodios tanto de hipertensión como de hipotensión, así como **pancuronio** puede producir hipertensión marcada, los **anestésicos halogenados** provocan hipotensión y alteración del ritmo cardiaco. Los **neurolepticos** y los fármacos con efecto **antiemético central** por bloqueo dopaminérgico interactúan favoreciendo los síntomas producidos por el parkinson.
- **Antiepilépticos:** La mayoría de los antiepilépticos son inductores enzimáticos, pero no es fácil que se pongan de manifiesto en el curso de una anestesia. La **carbamazepina** aumenta en intensidad y duración el efecto relajante del **pancuronio**, por disminución de la liberación de acetilcolina. En general, los **anticonvulsivantes** disminuyen la necesidad de **anestésicos**.
- **Alcohol:** El alcohol se comporta como un anestésico y por tanto potencia cualquier tipo de fármaco que actúe sobre el sistema nervioso central. El consumo crónico parece ser que aumenta los requerimientos anestésicos inhalatorios pero no desarrolla tolerancia a los barbitúricos, los efectos depresores sobre el sistema cardiovascular y respiratorio se mantienen constantes.

### 5.1.5. Otros medicamentos

- **Citotóxicos:** La **ciclofosfamida** tiene acción inhibitoria sobre las pseudocolinesterasas, así aumenta el tiempo de acción de la **succinilcolina**. La acción mielosupresora del **metotrexato** puede ser incrementada por el **óxido nitroso**.
- **Inmunosupresores:** La **ciclosporina** potencia la acción de los **relajantes neuromusculares no despolarizantes** y prolonga la actividad hipnótica de los **barbitúricos**. Por otra parte, la **azatioprina** aumenta el bloqueo despolarizante inducido por la administración de **succinilcolina**.
- **Sulfato de magnesio:** Potencia el efecto de los **relajantes musculares despolarizantes y no despolarizantes**; si se excede los niveles séricos de magnesio de 10-12 mEq/L hay depresión miocárdica, parálisis respiratoria y pérdida de los reflejos osteotendinosos.

Potencia el efecto depresor en el SNC de los **hipnótico-sedantes, opiodes y anestésicos volátiles halogenados**. La depresión del SNC y el bloqueo neuromuscular producido por la hipermagnesemia se antagoniza con la administración de calcio.

### CASO CLÍNICO

#### Interacción entre sulfato de magnesio y relajantes musculares

- *Varón de 75 años, 80 Kg y 165 cm de altura, que se somete a una colecistectomía laparoscópica bajo anestesia general. Tiene historia de hipertensión arterial en tratamiento con enalapril. La analítica preoperatoria está dentro de los rangos de la normalidad, y el ECG está en ritmo sinusal, con signos de hipertrofia ventricular izquierda. Se realiza inducción anestésica con propofol, fentanilo y rocuronio a dosis habituales. El mantenimiento anestésico se lleva a cabo con sevoflurano y dosis de fentanilo y rocuronio a demanda. Al finalizar la intervención, tras 30 minutos de la última dosis de rocuronio, se revierte la relajación residual con una dosis de neostigmina de 2,5 mg y atropina 1 mg. El paciente requiere una nueva dosis de neostigmina y atropina a los 5 minutos de la dosis previa, tras comprobar la reversión incompleta del bloqueo neuromuscular por neuroestimulación de nervio periférico. Tras la extubación y comprobación de estabilidad de constantes vitales se traslada a la Unidad de Recuperación Postanestésica (URPA).*
- *Aproximadamente a los 5 minutos de su llegada a la URPA, en el ECG se objetiva una fibrilación auricular rápida con TA de 194/110 mmHg. Se decide tratar con 2 gr IV de sulfato de magnesio. A los pocos minutos el paciente presenta una marcada debilidad muscular, con parada respiratoria que requiere intubación orotraqueal y ventilación asistida durante 15 minutos, hasta que se comprueba la recuperación de la función neuromuscular con neuroestimulador, pudiéndose extubar sin más incidencias, habiendo recuperado el ritmo sinusal en el ECG y las constantes vitales.*

### Discusión

- Tras la utilización de relajantes musculares una cantidad significativa del fármaco puede permanecer en la unión neuromuscular a pesar de la recuperación clínica del tono muscular (no entramos a valorar el empleo de magnesio para la fibrilación auricular).
- Una de las manifestaciones clínicas de la hipermagnesemia es la debilidad muscular, resultado de la depresión de la transmisión neuromuscular. Aunque la dosis utilizada de magnesio en este caso, por sí misma no explica la debilidad muscular observada, hay que recordar la posible potenciación del bloqueo neuromuscular por el magnesio.
- Se recomienda retrasar la utilización de magnesio al menos 30 minutos tras la reversión del bloqueo neuromuscular farmacológico.

- **Antieméticos:** La **metoclopramida** prolonga la acción de la **succinilcolina** por inhibir la colinesterasa, potencia también el efecto de los **hipnóticos** y **fenotiazinas**.

- **Broncodilatadores:** Existen datos que confirman la potencialización del **pancuronio** y **vecuronio** con **salbutamol**.

Hay que tener en cuenta que el suspender la terapia inhalada con **broncodilatadores** supone un riesgo de broncoespasmo, además, los **corticoides a altas dosis** tienen la posibilidad de producir supresión adrenal parcial<sup>7</sup>.

- **Hormonas:** Debe tenerse en cuenta que los **anticonceptivos orales** y la **terapia hormonal sustitutiva** incrementan el riesgo tromboembólico<sup>14</sup>.

La administración de **sugammadex** puede producir la disminución de las concentraciones plasmáticas (libres) de **anticonceptivos hormonales**, por lo que la eficacia de los mismos podría disminuir.

Se prevé que la interacción entre **sugammadex** 4 mg/kg y el **progestágeno** produzca una disminución en la exposición al progestágeno (34% de la AUC), similar a la disminución que se observa si una dosis diaria de un anticonceptivo oral se toma con 12 horas de retraso, lo que puede conducir a una reducción de la efectividad. En el caso de los **estrógenos**, se espera que el efecto sea inferior. Por tanto la administración de una dosis en bolus de sugammadex se considera equivalente al olvido de una dosis diaria de un **anticonceptivo oral** (ya sea combinado o con sólo progestágeno). Si el sugammadex se administra el mismo día que un anticonceptivo oral debe referirse a las recomendaciones en caso de olvido de una dosis del prospecto del anticonceptivo oral. En caso de **anticonceptivos hormonales no orales**, la paciente debe utilizar un anticonceptivo adicional no hormonal durante los siguientes 7 días y seguir las recomendaciones del prospecto del producto.

- **Antineoplásico hormonal antiestrogénico no esteroídicos: toremifeno** (ver interacciones por desplazamiento).

- **Antidiabéticos:** En pacientes con un buen control metabólico que van a ser sometidos a cirugía menor, el tratamiento hipoglucémico puede no ser necesario el día de la cirugía<sup>23</sup>, en cualquier caso, hay que tener en cuenta que la hiperglucemia interfiere con la cicatrización y aumenta el riesgo de infección, pero la hipoglucemia es más peligrosa ya que puede inducir un daño cerebral irreversible y pasar desapercibida en el paciente sedado o anestesiado<sup>14</sup>.

Pacientes con diabetes tipo 2 tratados sólo con dieta o pequeñas dosis de antidiabéticos orales y buen control de la glucemia antes de la cirugía, pueden no requerir insulina durante la cirugía si la cirugía es relativamente corta<sup>23</sup>. La insulina glargina, de acción lenta, mantiene niveles de glucosa estables a lo largo del día, y puede que en el futuro demuestre su seguridad como insulina basal en todo el periodo perioperatorio, sin necesidad de suspenderse previo a la cirugía, pero aún es pronto para asegurarlo y se necesitan más estudios que lo confirmen<sup>23</sup>.

- **Corticoides:** Los corticoides producen la supresión del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal, lo que supone una anulación de los mecanismos naturales de respuesta al estrés hemodinámico de la cirugía y la anestesia y puede conducir a un colapso circulatorio y shock fatal si se suspenden<sup>7</sup>.

### 5.1.6. Plantas medicinales

La Sociedad Americana de Anestesiología recomienda suspender las **plantas medicinales**, en general, 2 ó 3 semanas antes de un procedimiento de cirugía programada<sup>24</sup>, aunque como para los medicamentos la suspensión indiscriminada de las hierbas, por sus efectos farmacológicos potenciales, puede ocasionar más perjuicio que beneficio.

Existe poca evidencia científica de calidad acerca de las posibles interacciones o complicaciones del uso de plantas medicinales con anestésicos.

La **equinacea** ha mostrado tener efectos inmunoestimulantes cuando se usa a corto plazo. Los pacientes que puedan requerir inmunosupresión durante el periodo perioperatorio, como en el caso de ser sometidos a trasplantes de órganos, deberían ser aconsejados para que suspendieran el consumo de equinacea. Cuando el consumo excede las 8 semanas el efecto es el contrario y existe un potencial efecto inmunosupresor, con un riesgo teórico de complicaciones postquirúrgicas, como infecciones oportunistas o peor cicatrización de la herida quirúrgica. La **efedra** contiene alcaloides como la efedrina, pseudoefedrina, norefedrina, metilefedrina y norpseudoefedrina; por sus efectos simpaticomiméticos su uso durante el periodo perioperatorio puede producir inestabilidad hemodinámica, vasoconstricción de arterias coronarias y cerebrales que pueden derivar en infartos de miocardio o ictus. Además, utilizada con **halotano** tiene el riesgo de desarrollar arritmias ventriculares intraoperatorias al sensibilizar el halotano al miocardio a las arritmias ventriculares causadas por catecolaminas exógenas.

El ajo inhibe la agregación plaquetaria de forma dosis-dependiente. El efecto puede potenciar el de otros inhibidores plaquetarios como las **prostaciclina**, **indometacina**, **dipiridamol**, etc.

Entre otros efectos, el **gingo** altera la función plaquetaria, con lo que aumenta el riesgo de sangrado. El **ginseng** tiene la capacidad de disminuir la glucosa postprandial, tanto en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 como sin diabetes, así que puede producir una hipoglucemia en pacientes que están en ayunas a causa de la cirugía a la que van a ser sometidos. También puede causar inhibición plaquetaria irreversible.

La **kava**, utilizada en el tratamiento sintomático de la ansiedad, tiene efectos psicomotores, por lo que es esperable que interaccione con los anestésicos utilizados durante el acto quirúrgico.

El **hipérico** induce al doble de su actividad del isoenzima **CYP3A4** con lo que pueden verse disminuidos los niveles plasmáticos de fármacos como la **ciclosporina**, **fentanilo**, **midazolam**, **lidocaína**, **antagonistas de los canales del calcio** y **antagonistas de los receptores de serotonina**, que utilizan esta enzima para metabolizarse. También induce el metabolismo de

la isoforma **CYP2C9**, con lo que el efecto de los **anticoagulantes orales** puede reducirse o disminuir el efecto de **antiinflamatorios no esteroídicos**.

La **valeriana** es usada como sedante, sobre todo en el tratamiento del insomnio. Sus efectos son dosis-dependiente y están mediados a través de la modulación de la neurotransmisión del GABA y su función en el receptor. Por este motivo, puede potenciar los efectos sedantes de los **anestésicos** y **adyuvantes**, tales como el **midazolam**. Hay que tener precaución con la suspensión brusca del tratamiento con valeriana en pacientes que sean dependientes de la misma, pues se les puede provocar un síndrome de retirada benzodiazepínico.

En la tabla 3 se expone el manejo de fármacos durante el perioperatorio con algunas medicaciones crónicas más habituales clasificada por grupo terapéutico.

<b>Tabla 3.</b> Manejo de fármacos durante el perioperatorio con algunas medicaciones crónicas más habituales clasificada por grupo terapéutico		
Fármaco	Día previo a cirugía	Comentarios
<b>Aparato cardiovascular</b>		
Nitroglicerina Beta-bloqueantes Antagonistas del calcio	Dosis habitual	La continuación contribuye al mantenimiento de la estabilidad hemodinámica. Monitorizar el estado de hidratación de los pacientes con betabloqueantes
IECA y ARA-II	Suspender al menos un intervalo posológico antes de la cirugía	Aunque existe controversia, puede mejorar el flujo sanguíneo, el aporte de oxígeno y la función renal pero también su continuación e ha asociado a episodios hipotensivos graves de difícil manejo
Diuréticos	Suspender 24 h antes	Prevención de la hipopotasemia (tiazídicos o del asa), y de la hiperpotasemia (ahorradores de potasio) e hipotensión.
Suplementos de potasio, Simpaticolíticos de acción central, Alfa-bloqueantes, Vasodilatadores	Dosis habitual	
Aspirina, Ticlopidina, Clopidrogel	Suspender 1 semana antes de la cirugía	Evitar complicaciones cardíacas. En pacientes con angina inestable o cirugía cardíaca puede ser beneficioso continuar

Fármaco	Día previo a cirugía	Comentarios
Acenocumarol, warfarina	Si riesgo tromboembólico bajo, suspender días previos Si riesgo moderado suspender y valorar sustituir por HBPM o heparina si INR subterapéutico Si riesgo alto suspender y sustituir por HBPM o heparina si INR subterapéutico	
Digoxina	Dosis habitual (algunos clínicos prefieren suspender 12h antes de la cirugía por el riesgo de toxicidad digital y arritmias preoperatorias)	Se deben monitorizar niveles
Quinidina, Procainamida, Amiodarona	Dosis habitual	Reducen el riesgo de aparición de nuevas arritmias. Monitorizar la amiodarona,
<b>Aparato respiratorio</b>		
Beta-agonistas	Dosis habitual	Permiten asegurar la estabilidad respiratoria en patologías pulmonares crónicas
Anticolinérgicos	Dosis habitual	
<b>Sistema endocrino</b>		
Insulina rápida o intermedia	Dosis habitual	Se administra vía SC en cirugía menor y si es cirugía mayor IV ajustada al estrés y duración de la cirugía y las necesidades de los pacientes
Insulina ultralenta o glargina	Sustituir 1 ó 2 días antes de la cirugía y sustituir por insulina intermedia+ rápida	
Antidiabéticos orales, sulfonilureas de acción larga	Suspender 48-72h antes de la cirugía	No administrar la mañana de la cirugía para prevenir episodios de hipoglucemia. Si no se tolera la vía oral se puede administrar insulina.
Antidiabéticos orales, sulfonilureas de acción corta (metformina)	Dosis habitual (algunos autores recomiendan suspender 48-72 h antes para prevenir la acumulación de acidosis láctica)	
Tiroxina	Dosis habitual	
Corticoides	Dosis habitual	

Continuación Tabla 3.

<b>Tabla 3.</b> Manejo de fármacos durante el perioperatorio con algunas medicaciones crónicas más habituales clasificada por grupo terapéutico		
Fármaco	Día previo a cirugía	Comentarios
<b>Sistema nervioso central</b>		
Fenitoína	Dosis habitual	Deben asegurarse concentraciones terapéuticas para evitar convulsiones
Fenobarbital	Dosis habitual	
Carbamazepina	Dosis de carga de fenitoína o fenobarbital oral	
Valproico	Dosis habitual	
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)	Dosis habitual	Manejar con precaución, se han publicado casos de síndrome serotoninérgico con meperidina, y tramadol.
Antidepresivos tricíclicos	Dosis habitual	Hay que tener especial cuidado cuando se administran con otros medicamentos anticolinérgicos
IMAO	Dosis habitual si se va a usar anestesia segura (morfina, fentanilo, fenilefrina)	
Neurolepticos	Dosis habitual	La retirada puede dar lugar a disquinesia y/o agitación de rebote
Litio	Suspender dos o tres días antes	Monitorizar niveles
Benzodiazepinas	Dosis habitual	La supresión brusca puede causar síndrome de retirada
<b>AINE</b>		
AINE de larga vida media	Suspender 1 semana antes	Debido a su efecto inhibitorio sobre la agregación plaquetaria y por alteración de la función renal y potenciar la toxicidad de otros fármacos
AINE de corta vida media	Suspender 2-3 días antes	
AINE en artritis	Utilizar terapia alternativa, analgésicos o corticoides a dosis bajas	
<b>Terapia hormonal</b>		
Anticonceptivos orales	Si alto riesgo tromboembólico suspender 4 semanas antes. Si bajo riesgo mantener y realizar profilaxis tromboembólica	
Terapia hormonal sustitutiva	Suspender 4 semanas antes	
<b>Inmunosupresores</b>		
Ciclosporina, Tacrolimus	Dosis habitual	Monitorizar niveles

En la tabla 4 se expone el manejo de algunas plantas medicinales en el perioperatorio.

<b>Tabla 4.</b> Manejo de plantas medicinales en el perioperatorio		
Planta medicinal	Día previo a cirugía	Día cirugía
Equinácea	Suspender lo antes posible una vez se sabe que hay cirugía	
Efedra, kava	Suspender al menos 24h antes	
Ajo, ginseng	Suspender al menos 7 días antes	
Gingo	Suspender al menos 36 h antes	
Hierba de san Juan o hipérico	Suspender al menos 7 días antes	
Valeriana	Ir disminuyendo dosis durante las semanas previas a la cirugía. Si no es posible continuar	Si se mantuvo, administrar benzodiazepinas para evitar síndrome de abstinencia

## 6. CONCLUSIONES

Durante el periodo perioperatorio, el paciente requiere atención integral, no sólo en relación a su proceso quirúrgico, sino en otros aspectos de su salud, ya que muchos de ellos presentan otras patologías, además de la meramente quirúrgica, para la que están en tratamiento con fármacos o plantas medicinales. De su correcto manejo durante el periodo quirúrgico dependerá, en cierta medida, su pronta recuperación sin complicaciones. Es necesario que los diferentes profesionales sanitarios (médicos, farmacéuticos, enfermeras) implicados en la atención del paciente trabajen de forma conjunta para conseguir este objetivo, estableciendo estrategias que permitan conocer la medicación crónica que el paciente tiene pautada, concienciando al paciente acerca de una automedicación responsable y tomando las oportunas decisiones terapéuticas.

En la práctica médica, el conocimiento de las interacciones farmacodinámicas y farmacocinéticas nos permite hacer uso de ellas para obtener un mayor beneficio clínico; o bien, para evitarlas, o al menos prevenirlas, y así disminuir el riesgo de efectos adversos.

**Idea clave**

- *Reglas generales para evitar complicaciones por interacciones en anestesia:*
  1. *Determinar en la historia clínica del paciente las posibles interacciones medicamentosas previas, reacciones alérgicas, resultado de tratamientos, etc.*
  2. *Conseguir información sobre el mecanismo de acción que provoca la interacción.*
  3. *Utilizar el menor número de sustancias necesarias para obtener la respuesta farmacológica adecuada, con lo que disminuiríamos el riesgo de que se produzcan.*
  4. *Evitar en lo posible los fármacos que son bien conocidos por sus propiedades inductoras de dichas reacciones.*
  5. *Las principales interacciones en anestesia se dan con los tratamientos cardiovascular (simpaticomiméticos) y con los psicotropos.*
  6. *Extremar las medidas de vigilancia y monitorización del paciente (relajación muscular, BIS).*
  7. *En general se debe mantener la terapéutica con la que el paciente se está tratando, existen muy pocas razones para suspenderla si no se determina que es claramente perjudicial.*
  8. *Recordar el amplio número de interacciones medicamentosas con diversos grupos farmacológicos en el postoperatorio inmediato, que hacen necesaria una vigilancia estricta del paciente en recuperación.*

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Kluger MT, Gale S, Plummer JL, Owen H. Peri-operative drug prescribing pattern and manufacturer's guidelines. An audit. *Anaesthesia* 1991; 46 (6): 456-9.
2. Kennedy JM, Van Rij AM, Spears GF, Pettigrew RA, Tucker IG. Polipharmacy in a general surgical unit and consequences of drug withdrawal. *Br J Pharmacol* 2000; 49: 353-62.
3. Editorial. Risks of interrupting drug treatment before surgery. *BMJ* 2000; 321: 719-20.
4. Michota FA, Frost SD. Perioperative management of the hospitalized patient. *Med Clin N Am* 2002; 86: 731-48.
5. Roizwn MF. Preoperative evaluation of patients: a review. *Ann Acad Med Singapore* 1994; 23 (6): 49-55.
6. Naguib M, Magboul MM, Jaroudi R. Clinically significant drug interactions with general anesthetics--incidence, mechanisms and management. *Middle East J Anesthesiol* 1997; 14: 127-83.
7. Jin F, Chung F. Minimizing perioperative adverse events in the elderly. *Br J Anaesth* 2001; 27: 608-24.
8. Selzman CH, Miller SA, Zimmerman MA, Harken AH. The case for beta-adrenergic blockade as prophylaxis against perioperative cardiovascular morbidity and mortality. *Arch Surg* 2001; 136 (3): 286-90.
9. Goldman L. Evidence-based perioperative risk reduction. *Am J Med* 2003; 114: 763-4.
10. Spell III NO. Stopping and restarting medications in the perioperative period. *Med Clin N Am* 2001; 85 (5): 1117-28.
11. Glass Ps, Howell S, Gan TJ, Ginsberg B. How to manage drug interactions. *Eur J Anaesthesiol* 1997; 15: 33-9.
12. J Navia, E. García de Lucas, A. Criado. Interacciones medicamentosas de los fármacos anestésicos y coadyuvantes. *Farmacología en anestesiología*. 2ª Edición 2003. Cap 13: 215-228.
13. American Society of Anesthesiologist Task Force on Preoperative Fasting. Practice Guidelines for preoperative fasting and the use of pharmacologic agents to reduce the risk of pulmonary aspiration: application to healthy patients undergoing elective procedures. *Anesthesiology* 1999;90(3). Consultado en: <http://mdconsult.com>. Fecha: 23/06/04.
14. Roure C. Interrupción perioperatoria de la medicación crónica: un riesgo innecesariamente prolongado y probablemente infravalorado. *Noticias Farmacoterapéuticas* 2003; 35: 1-5.
15. Pass SE, Simpson RW. Discontinuation and reinstatement of medications during the perioperative period. *Am J Health-Syst Pharm* 2004; 61: 899-912.
16. Kuwajerwala NK, Reddy RC. Perioperative medication management. Consultado en: <http://www.emedicine.com>. Fecha: 12/06/04.
17. Smith MS, Muir H et Hall R. Perioperative management of drug therapy. *Drugs* 1996; 51: 238-59.
18. Anónimo. Drugs in the peri-operative period: stopping or continuing drugs around surgery. *DTB* 1999; 37: 62-4.
19. Dunn AS, Turpie AG. Perioperative management of patients receiving oral anticoagulants: a systematic review. *Arch Intern Med* 2003;163(8):901-8.
20. Kearon C. Management of anticoagulation in patients who require invasive procedures. *Semin Vasc Med* 2003; 3 (3): 285-94.
21. Douketis JD. Perioperative anticoagulation management in patients who are receiving oral anticoagulant therapy: a practical guide for clinicians. *Thrombosis Research* 2003; 108: 3-13.
22. Heit JA. Perioperative management of the chronically anticoagulated patient. *J Thromb Thrombolysis* 2001; 12 (1): 81-7.
23. Marks J. Perioperative management of diabetes. *Am Fam Physician* 2003; 67: 93-100.
24. Sabar R, Kaye AD and Frost EA. Perioperative considerations for the patient on herbal medicines. *Middle East J Anesthesiol* 2001; 16 (3): 287-314.

---

**CAPÍTULO 10**  
**INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS DE LOS**  
**ANALGÉSICOS Y TERAPIA COADYUVANTE**

**M<sup>a</sup> Victoria Ribera Canudas, María Oliveras Arenas**  
**y Cristina Ibáñez Collado**

---

## 1. INTRODUCCIÓN

El tratamiento farmacológico es el primero y más importante de los medios que disponemos actualmente para el control del dolor. La elección de los fármacos específicos para cada tipo de dolor deberá basarse, en el tipo de síndrome doloroso y en su base neurofisiológica.

Los síndromes dolorosos son causados por múltiples mecanismos fisiopatológicos y en su tratamiento se utilizan numerosos fármacos que pertenecen a diversos grupos farmacológicos y éstos ejercen su efecto beneficioso mediante la interferencia de distintos mecanismos.

De forma general podemos distinguir dos tipos de fármacos analgésicos. En primer lugar los que ejercen su acción mediante la interferencia de la transmisión nociceptiva, ya que el efecto analgésico es el más importante de todos los que causan. Este grupo de fármacos actúan en las vías del dolor y son efectivos en una amplia gama de patologías.

Son los fármacos conocidos como los **analgésicos – antitérmicos**, los **antiinflamatorios no esteroideos (AINE)** y los fármacos **opioides**, también llamados opiáceos. Constituyen los pilares básicos del tratamiento farmacológico del dolor.

El otro grupo de fármacos lo constituyen los analgésicos coadyuvantes o coanalgésicos. Representan un grupo heterogéneo de fármacos en los que la indicación primaria no es la de analgésicos, pero que son empleados con distintas finalidades, en circunstancias específicas, en pacientes que presentan dolor y en muchas patologías constituyen los fármacos de primera elección. Este es el caso de los fármacos antidepresivos y antiepilépticos. La eficacia analgésica de algunos de ellos ha sido demostrada en ensayos clínicos y aceptada en sus fichas técnicas. Sin embargo, a pesar de haberse convertido en analgésicos de puro derecho, aún se clasifican como tratamientos analgésicos coadyuvantes o coanalgésicos.

## 2. ANALGÉSICOS ANTIPIRÉTICOS Y ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS

La clasificación anatómica internacional define el grupo de los medicamentos analgésicos y antipiréticos (ATC: N02BB), en el que se incluye el paracetamol y las pirazonas, principalmente el metamizol. Junto con los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) forman el primer escalón en el tratamiento del dolor de acuerdo a la escalera analgésica de la Organización Mundial de la Salud, por lo que su uso es aceptado y amplio entre la población, especialmente en determinados segmentos como en la población de mayor edad.

## 2.1. Paracetamol

El paracetamol es útil en dolor de intensidad leve a moderada del tipo musculoesquelético, en artrosis, artritis reumatoide, cefalea, odontalgia o dismenorrea, pero carece de acción antiinflamatoria. La dosis habitual es de 650 mg/4-6h o 1g/6-8h, hasta un máximo de 4g/día; la utilización de dosis elevadas de paracetamol se ha relacionado con mayor número de reacciones adversas y de interacciones farmacológicas, y requiere supervisión médica<sup>1</sup>.

### 2.1.1. Interacciones farmacocinéticas

El paracetamol presenta un extenso metabolismo hepático, por lo que puede interactuar con otros medicamentos que utilicen las mismas vías metabólicas. Algunas de las interacciones más destacadas se indican en la tabla 1.

Tabla 1. Interacciones farmacocinéticas del paracetamol <sup>1,2,3,4,5</sup>			
Fármaco con el que interactúa el paracetamol	Mecanismo de la interacción	Resultado de la interacción	Implicaciones clínicas
Resinas de intercambio iónico (colestiramina)	Disminución de la absorción de paracetamol por secuestro intestinal	Disminución de la biodisponibilidad del paracetamol	Espaciar las tomas de ambos fármacos al menos 2 horas
Metoclopramida y domperidona	Aumento del vaciado gástrico	Aumento de la biodisponibilidad oral de paracetamol por aumento de su absorción intestinal	Monitorizar la posible aparición de hepatotoxicidad por paracetamol
Rifampicina Antiepilépticos (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, lamotrigina, primidona, valproico, topiramato)	Inducción del metabolismo hepático de paracetamol	Disminución de la biodisponibilidad y del efecto del paracetamol  Potenciación de la hepatotoxicidad por metabolitos tóxicos de paracetamol	Monitorizar la posible aparición de hepatotoxicidad por paracetamol, aún cuando no se utilicen dosis elevadas de paracetamol
Anticonceptivos (estrógenos)	Competición a nivel de la sulfatación hepática	Posible aumento de las concentraciones plasmáticas de etinilestradiol	Monitorizar la posible aparición de efectos secundarios causados por los anticonceptivos
Isoniazida Propranolol	Inhibición del metabolismo hepático de paracetamol	Aumento de la biodisponibilidad oral y toxicidad de paracetamol	Monitorizar la posible aparición de hepatotoxicidad
Diuréticos del asa	El paracetamol puede disminuir la excreción renal de prostaglandinas y la actividad de la renina	Disminución del efecto diurético	Monitorizar la eficacia y toxicidad del tratamiento

Además, algunos de los metabolitos del paracetamol pueden ser hepatotóxicos, y aunque se eliminan por el glutatión hepático en condiciones normales, la administración conjunta de paracetamol con potentes inductores enzimáticos puede dar lugar a acumulación de metabolitos y producir reacciones de hepatotoxicidad, especialmente cuando se emplean dosis elevadas de paracetamol o durante períodos de tiempo prolongados.

## A DESTACAR

### Interacción entre paracetamol y valproico<sup>3,6</sup>

- Se ha descrito toxicidad hepática, con alteración del tiempo de coagulación, en varios niños con Síndrome de Dravet, en tratamiento con valproico, sólo o asociado a topiramato, tras administrar paracetamol por un proceso febril. El motivo se atribuye a la inhibición del metabolismo hepático del paracetamol producida por el valproico, y posiblemente también por el topiramato, ya que valproico y paracetamol son sustratos comunes de varios isoenzimas.
- Se recomienda evitar la administración de paracetamol en niños de 7 años o más pequeños en tratamiento con valproico. La inmadurez metabólica puede contribuir a la toxicidad hepática del paracetamol.

## Discusión

- Los niños tenían 7 ó menos años. Por el tipo de epilepsia es posible que las convulsiones se debieran al proceso febril.
- Debe prestarse especial atención ya que en algunos de los casos no se indica la dosis de paracetamol, pero en los que sí se indicaba, no se superaban las dosis límite según ficha técnica.

### 2.1.2. Interacciones farmacodinámicas

Los tratamientos prolongados con paracetamol, más aún con dosis elevadas, pueden provocar alteraciones hepáticas y sanguíneas, por lo que debe administrarse con precaución en pacientes que presenten patologías como anemia, alteraciones cardíacas o pulmonares o insuficiencia renal grave y hepática.

El **paracetamol** puede interactuar con los **anticoagulantes orales antagonistas de la vitamina K** (acenocumarol, warfarina) por un mecanismo no esclarecido totalmente, pero que podría ser debido a la inhibición de la síntesis hepática de factores de la coagulación por el paracetamol,

con el resultado de aumentos significativos del INR<sup>7,8,9</sup>. En general, esta interacción presenta escasa relevancia clínica y se considera que el paracetamol es una alternativa más segura que los salicilatos en este tipo de pacientes. No obstante, se recomienda utilizar dosis bajas de paracetamol y tratamientos de corta duración, así como una monitorización estrecha del INR<sup>10</sup>.

La utilización de **paracetamol y AINE** puede incrementar el riesgo de sangrado gastrointestinal, especialmente en pacientes ancianos, y si no se utilizan protectores gástricos como los inhibidores de la bomba de protones (IBP). Esta asociación es frecuente, por lo que se recomienda vigilar cualquier síntoma de sangrado, especialmente el gastrointestinal (debilidad, náuseas y sangre en heces). En un estudio retrospectivo, con una cohorte de 644.183 pacientes de 65 o más años, se evaluó el número de ingresos hospitalarios por sangrado gastrointestinal con esta asociación, comparado con paracetamol solo (HR 2,55; IC95% 1,98-3,28) o AINE (HR 1,55; IC95% 1,20-2,00), incluso asociados a IBP (HR 2,15; IC95% 1,35-3,40) y (HR 1,29; IC95% 0,81-2,06)<sup>11</sup>.

El paracetamol también puede interferir con la respuesta del sistema inmune a la administración de algunos tipos de **vacunas**<sup>12</sup>.

## A DESTACAR

### Interacción entre paracetamol y vacunas<sup>12</sup>

- Se ha descrito una disminución de la respuesta inmunogénica en niños a los que se administró paracetamol de forma profiláctica para reducir la posible fiebre causada por diferentes tipos de vacunas (difteria, tétanos, tosferina, poliomielitis, neumocócica e hemófilus influenza con proteína-D).
- En el grupo que recibió paracetamol, el porcentaje de niños que presentó fiebre fue significativamente menor que en el que no lo recibió, pero las concentraciones de anticuerpos disminuyeron. Los autores atribuyen el efecto a la reducción de las señales inflamatorias en el lugar de inyección.

## Discusión

- No se ha determinado el papel de esta reducción en la evaluación de la efectividad de las vacunas. Si es posible, evitar la profilaxis sistemática con paracetamol.
- Se necesitan más estudios para establecer la importancia de esta interacción.

También se han descrito reacciones broncoespásticas con paracetamol, por lo que debe prestarse especial precaución en pacientes asmáticos sensibles al ácido acetilsalicílico, por una posible reacción cruzada. El alcohol etílico puede potenciar la hepatotoxicidad del paracetamol, especialmente en tratamientos prolongados.

Existen datos contradictorios en cuanto a la posible interacción entre el paracetamol y los **antagonistas de la serotonina 5-HT<sup>3</sup>**. Un estudio reciente realizado en voluntarios sanos mostró que el tropisetron podría bloquear el efecto analgésico del paracetamol intravenoso<sup>13</sup>, mientras que en un ensayo clínico en mujeres sometidas a laparatomía, no se observó esta inhibición de la analgesia<sup>14</sup>.

### Idea clave

- *El paracetamol es un analgésico de primer escalón de uso frecuente y en general seguro. Sin embargo, debería limitarse su utilización como automedicación en pacientes tratados con anticoagulantes orales, antiepilépticos y otros inductores enzimáticos potentes por riesgo de toxicidad grave, incluso sin sobrepasar la dosis máxima recomendada de paracetamol.*

## 2.2. Pirazonas

El metamizol es la principal pirazona utilizada como analgésico, antipirético, antiinflamatorio y antiespasmódico.

### 2.2.1. Interacciones farmacocinéticas

Las interacciones farmacocinéticas son debidas a la influencia que tiene un fármaco sobre el metamizol. En la tabla 2 se describen las más importantes.

**Tabla 2.**  
Interacciones farmacocinéticas del metamizol<sup>15,16,17,18,19,20</sup>

Fármaco que interactúa con metamizol	Mecanismo de la interacción	Resultado de la interacción	Implicaciones clínicas
Resinas de intercambio iónico (colestiramina)	Disminución de la absorción de metamizol por secuestro intestinal	Disminución de la biodisponibilidad del metamizol	Espaciar las tomas de ambos fármacos al menos 2 horas
Ciclosporina	No establecido, posible inducción del metabolismo de ciclosporina	Disminución del efecto de la ciclosporina	Tratamientos con metamizol de corta duración y dosis bajas (500 mg / 8 h) no precisan ajustes. En caso contrario, monitorizar las concentraciones plasmáticas y el efecto del inmunosupresor.
Anticoagulantes antagonistas de la vitamina K	Desplazamiento de la unión a proteínas plasmáticas	Aumento del efecto anticoagulante	Monitorizar el INR
Metotrexato	Posible disminución del aclaramiento renal de metotrexato	Aumento de la biodisponibilidad de metotrexato	Monitorizar la posible aparición de toxicidad (ambos fármacos son mielotóxicos), especialmente con dosis elevadas de metotrexato o con alteración de la función renal
Morfina	Posible inhibición enzimática del sistema glucuronosil transferasa implicado en el metabolismo de la morfina, especialmente en el tratamiento combinado continuado (estudios en ratas)	Aumento de la biodisponibilidad de la morfina	El objetivo del tratamiento combinado es la potenciación del efecto nociceptivo
Metadona	Posible inducción enzimática del metabolismo de la metadona	Síndrome de abstinencia a opiáceos por disminución de la concentración de metadona	Suprimir el metamizol y ajustar las dosis de metadona, o bien mantener las dosis de metamizol incrementando las de metadona hasta la desaparición de los síntomas de abstinencia

### 2.2.2. Interacciones farmacodinámicas

Según la ficha técnica del medicamento, el uso concomitante de metamizol y **clorpromazina** puede provocar hipotermia grave, por lo que debe prestarse atención, y junto con el **alcohol**, pueden potenciarse los efectos depresores, especialmente la hipotensión<sup>15</sup>.

La utilización de **metamizol** en pacientes tratados con **clozapina** o **metotrexato** se ha relacionado con la aparición de discrasias sanguíneas por potenciación del efecto mielosupresor. Si aparecen reacciones de agranulocitosis o trombocitopenia, se debe interrumpir inmediatamente la administración de metamizol y controlar el recuento sanguíneo<sup>16,21</sup>.

También se ha descrito la potenciación del efecto nociceptivo con la administración de **metamizol** y **morfina** durante 6-12 días en animales (en parte por una interacción farmacocinética anteriormente citada)<sup>19</sup>. Sin embargo, otros estudios, también en animales, indican que la administración puntual de **metamizol** y **tramadol** sí tiene un efecto potenciador, mientras que la administración continuada de ambos daría lugar al desarrollo de tolerancia<sup>22</sup>. Estos hallazgos son importantes, pero son necesarios más estudios en humanos para poder llegar a conclusiones.

### 2.3. Antiinflamatorios no esteroideos

Constituyen un grupo amplio de fármacos (tabla 3), equiparables en cuanto a eficacia pero con ciertas diferencias en la incidencia de efectos adversos, principalmente gastrointestinales, y en la respuesta interindividual.

Los AINE no selectivos inhiben las dos isoformas de la ciclooxigenasa, la inhibición de la COX-2 da lugar a la acción antiinflamatoria y la inhibición de la COX-1 es responsable de los efectos adversos gastrointestinales. El desarrollo de un nuevo grupo de AINE selectivos sobre la COX-2, los llamados coxib, ha permitido mejorar el perfil de efectos adversos sobre la mucosa gastrointestinal de los AINE no selectivos, aunque se han descrito otro tipo de eventos adversos graves como son los accidentes cardiovasculares graves. Las interacciones farmacodinámicas de este grupo son considerables, en comparación con las farmacocinéticas.

**Tabla 3.**  
Antiinflamatorios no esteroideos

AINE no selectivos		Selectivos (coxib)	
Aceclofenaco	Flurbiprofeno	Naproxeno	Celecoxib
Acemetacina	Ibuprofeno	Niflúmico ácido	Etoricoxib
Ácido acetilsalicílico	Indometacina	Piroxicam	Parecoxib
Clonixinato de lisina	Isonixina	Proglumetacina	
Dexibuprofeno	Ketoprofeno	Sulindaco	
Dexketoprofeno	Ketorolaco	Tenoxicam	
Diacereina	Lomoxicam	Tiaprofénico ácido	
Diclofenaco	Mefenámico ácido	Tolmetina	
Fenilbutazona	Meloxicam		
Feprazona	Nabumetona		

### 2.3.1. AINE no selectivos

Los AINE son fármacos ampliamente utilizados por sus características analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias, que tienen además un efecto antiagregante plaquetario por lo que pueden presentar interacción farmacodinámica con los anticoagulantes y antiagregantes.

La mayor parte de las interacciones farmacológicas de los AINE pueden pasar desapercibidas. En un estudio realizado en un servicio de medicina interna<sup>23</sup> sobre los tratamientos de 120 pacientes, se observaron interacciones farmacológicas potenciales en el 43% de ellos. De todas ellas, un 14% estuvo asociado a riesgo de reacciones adversas de medicamentos (RAM), y entre los fármacos se encontraban los AINE, en dos ocasiones **acenocumarol** y **diclofenaco**, con aumento del riesgo de sangrado y en otra **furosemida** y **AINE** con riesgo de disminución del efecto diurético. Considerando las RAM detectadas, en tres ocasiones pudieron ser debidas a interacciones farmacológicas; dos casos de edema por **furosemida** e **indometacina** y un aumento de la presión diastólica por **furosemida** e **ibuprofeno**.

Pero los AINE tienen además un efecto antiagregante plaquetario, por lo que pueden presentar otras interacciones de tipo farmacodinámico. El ácido acetilsalicílico (AAS) utilizado a dosis bajas como antiagregante plaquetario, ya se ha estudiado en el capítulo 5.

#### 2.3.1.1. Interacciones farmacocinéticas

La capacidad de interacción a nivel farmacocinético de los AINE es mucho menor que a nivel farmacodinámico. Aún así, algunos AINE son sustratos e inhibidores moderados-débiles del citocromo P450, principalmente de las isoenzimas 2C8/9 y 3A4 (tabla 4), por lo que en algunos casos podrían provocar aumentos en las concentraciones plasmáticas y la toxicidad de fármacos que sean sustratos de estas isoenzimas.

**Tabla 4.**  
Afinidad de los AINE por el citocromo P450<sup>24</sup>.

Isoenzima CYP450	Inhibidor moderado	Inhibidor débil
2C8/9	Flurbiprofeno Ibuprofeno Indometacina Ácido Mefenámico	Ketoprofeno Meloxicam
3A4	Diclofenaco	
1A2		Diclofenaco

Estudios *in vitro* han demostrado también que el diclofenaco es sustrato del transportador hepático OATP1B3 (SLCO1B3), responsable de la internalización hepática de diferentes fármacos como por ejemplo las **estatinas**, y que podría ser un mecanismo adicional de interacciones farmacocinéticas; se ha descrito con **diclofenaco**, pero no con otros AINE, aún así se recomienda precaución<sup>25</sup>.

Por otro lado, los **AINE** pueden producir el desplazamiento de la unión a proteínas plasmáticas del **ácido valproico**; se han descrito casos de interacciones con **AAS**<sup>26,27</sup> y con **naproxeno**<sup>28</sup>.

#### CASO CLÍNICO

##### Interacción entre AINE y ácido valproico<sup>26,27</sup>

- Se han descrito casos de toxicidad neurológica con esta asociación: un paciente de 75 años en tratamiento con ácido valproico (500 mg/12h) y AAS (1g/8h) y una mujer de 59 años tratada con ácido valproico (500 mg/12h) y AAS (100 mg/día) presentaron signos y síntomas extrapiramidales, confusión, somnolencia, temblores e incoherencia en el habla.
- Una vez reducidas las dosis de valproico y de ácido acetilsalicílico, se resolvieron los cuadros de toxicidad.
- Se han registrado ligeros aumentos de las concentraciones plasmáticas del ácido valproico libre y de la toxicidad por desplazamiento de su unión a proteínas plasmáticas.

#### Discusión

- El mecanismo de la interacción propuesto es el desplazamiento de la unión a proteínas plasmáticas del valproico, lo que produjo un aumento de las concentraciones plasmáticas de la fracción libre y por tanto también de su toxicidad.
- La interacción se produjo tanto con la utilización de AAS a dosis analgésica como con AAS a dosis antiagregantes. Se recomienda precaución y monitorizar la aparición de efectos adversos.

#### 2.3.1.2. Interacciones farmacodinámicas

Las interacciones farmacodinámicas se producen al asociar fármacos de similar efecto terapéutico o de perfil de toxicidad.

- **Antiagregantes plaquetarios.** La asociación de AINE y antiagregantes puede dar lugar a un aumento de las complicaciones hemorrágicas y de los efectos lesivos sobre la mucosa gastrointestinal, en comparación con el riesgo de utilizar cada fármaco por separado.

Una alerta de seguridad de la FDA advierte a los profesionales sanitarios sobre una potencial interacción por un mecanismo de inhibición competitiva de la acetilación de la COX en las plaquetas entre **ibuprofeno** (400 mg) y **AAS** a dosis antiagregantes (81 mg), con pérdida del efecto antiagregante y cardioprotector del AAS, además de aumentar el riesgo de sangrado. El ibuprofeno produce una inhibición reversible de la COX, mientras que el AAS la inhibe de forma irreversible; cuando el ibuprofeno se libera de su lugar de unión, la COX no puede ser inhibida porque una gran parte del AAS ya se ha eliminado<sup>29</sup>. Según la agencia, dosis puntuales de ibuprofeno probablemente no tienen un impacto negativo sobre la cardioprotección del AAS, y que la interacción puede ser reducida al mínimo si los pacientes reciben el ibuprofeno al menos 8 horas antes o 30 minutos después del AAS. En pacientes de alto riesgo cardiovascular, deberían utilizarse otros analgésicos que no afecten la actividad antiplaquetar del AAS, como puede ser el paracetamol.

Se han descrito otros casos de toxicidades aditivas: un caso de úlcera duodenal en una paciente de 60 años tratada con AAS (100 mg/día) y etoricoxib (60 mg/día) y un caso de nefritis intersticial y fallo renal agudos en un niño de 14 años, durante el tratamiento con AAS (81 mg/día) e ibuprofeno (300 mg / 6 h)<sup>30</sup>.

Los laboratorios fabricantes de **clopidogrel**, **prasugrel** y **ticagrelor** advierten también que debe tenerse especial precaución si se administra con un **AINE**, sobre todo durante las primeras semanas de tratamiento<sup>31,32,33</sup>.

Debe prestarse también especial atención a la **fitoterapia** con propiedades antiagregantes y anticoagulantes (jengibre, ginkgo biloba...).

- **Anticoagulantes orales.** Los antagonistas de la vitamina K, y los nuevos anticoagulantes recientemente comercializados, **dabigatran** (inhibidor directo de la trombina) y **rivaroxaban** y **apixaban** (inhibidores directos del Factor Xa), presentan el mismo problema de aumento del riesgo de sangrado y de complicaciones asociadas. Los datos obtenidos de dos registros de pacientes daneses identificaron que el riesgo de sangrado aumentaba de 8 a 11 veces con la administración conjunta de AINE y anticoagulantes, comparado con usar solo AINE<sup>34,35,36</sup>.

## A DESTACAR

### Interacción entre antagonistas de la vitamina K y AINE<sup>37</sup>

- Los resultados de un ensayo clínico holandés indicaron un aumento del INR y del riesgo de hemorragia en un 54% de los pacientes tratados con acenocumarol, diclofenaco, ibuprofeno o naproxeno. En este estudio, no se observó asociación con el genotipo de los pacientes para el CYP2C9.
- Se recomienda precaución en la administración conjunta de antagonistas de la vitamina K y AINE. Se debe monitorizar cualquier síntoma de sangrado, especialmente el gastrointestinal (debilidad, náuseas y sangre en heces), así como el tiempo de protrombina y el INR.
- Si sólo se precisa un analgésico o un antipirético, el paracetamol sería el de elección.

## Discusión

- El mecanismo principal de la interacción farmacológica es de tipo farmacodinámico debido al efecto antiagregante de los AINE. La acción gastrolesiva de algunos AINE puede incrementar el riesgo de sangrado y sus complicaciones.
- Según los datos de este estudio, los polimorfismos de CYP2C9 no parecen ser relevantes en la interacción entre anticoagulantes y AINE. Sin embargo, en otros estudios se han descrito mecanismos farmacocinéticos de interacción para ciertos AINE, por inhibición del CYP2C9 o del CYP2C19, lo que favorecería la alteración del INR.

- **Bifosfonatos.** Se han descrito casos de esofagitis y úlcera gástrica en pacientes tratados con **naproxeno** y **alendronato**. Se debe vigilar cualquier posible signo de aparición de toxicidad, y seguir las recomendaciones de administración con todos los bifosfonatos. Espaciar la toma de ambos fármacos al menos dos horas también puede ayudar a minimizar el riesgo<sup>38</sup>.
- **Quinolonas:** Se han descrito casos de convulsiones y otras formas de toxicidad neurológica o erupciones cutáneas con la administración conjunta de diferentes quinolonas y AINE<sup>39</sup>; en general, no parece ser necesario tomar precauciones especiales, excepto en los pacientes epilépticos, en los que se recomienda precaución.
- **Diuréticos, antihipertensivos:** los AINE pueden reducir el efecto de estos medicamentos por su acción sobre las prostaglandinas renales<sup>34,40</sup>. Un ensayo clínico en pacientes con osteoartritis e hipertensión mostró que en los pacientes tratados con **lisinopril** y **diclofenaco** el control de la tensión arterial empeoró de forma significativa, así como la función renal, y

la sensibilidad a la insulina en pacientes diabéticos, en comparación con los pacientes sin la combinación<sup>41</sup>. En el caso de los diuréticos ahorradores del potasio es importante monitorizar los niveles de potasio sérico, especialmente si hay otros fármacos como la digoxina asociados al tratamiento.

- **Aminoglicósidos, ciclosporina, digoxina, litio, metotrexato:** los AINE pueden favorecer la toxicidad renal y la disminución del aclaramiento de estos fármacos, con el consiguiente aumento sus toxicidades<sup>42,43,44</sup>.
- **Corticoides:** el tratamiento conjunto puede aumentar la incidencia de molestias gástricas, especialmente en tratamientos prolongados y con dosis elevadas; puede ser necesario incluir un protector gástrico. Sin embargo, en los pacientes con artritis, la asociación tiene un beneficio terapéutico adicional y permite reducir la dosificación del glucocorticoide.

### 2.3.2. AINE selectivos (coxib).

A pesar de estar diseñados para reducir las reacciones adversas de los AINE no selectivos, se han descrito perforaciones, úlceras o hemorragias con el uso de los coxib. En los pacientes con alto riesgo de complicaciones digestivas asociadas a los AINE, pacientes de edad avanzada, pacientes que estén recibiendo algún otro tipo de AINE o ácido acetilsalicílico, y pacientes con antecedentes de enfermedad digestiva, como úlcera y hemorragia digestiva, se debe realizar un seguimiento estrecho de la toxicidad, y se debe reevaluar periódicamente la necesidad de tratamiento con el coxib. No se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (clases funcionales II-IV), cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular establecida.

#### 2.3.2.1. Interacciones farmacocinéticas

En la tabla 5 se recogen las principales interacciones descritas con los coxib disponibles actualmente en España. Se indica por un lado de qué isoenzima es sustrato el coxib y que fármaco puede provocar el aumento de las concentraciones del coxib por inhibición metabólica; por otro lado, de qué isoenzima es inhibidor el coxib y qué fármacos pueden ver aumentadas sus concentraciones, efectos y toxicidad a causa de una interacción a este nivel. La información sobre las interacciones de los coxib es limitada, por lo que son necesarios más estudios al respecto. Todos los coxib se eliminan vía citocromo, pero mientras celecoxib y etoricoxib son inhibidores de isoenzimas del CYP, etoricoxib es inhibidor de transportadores SULT1E1 y no afectaría al CYP.

**Tabla 5.**  
Interacciones farmacocinéticas de los coxib<sup>34,45,46,47</sup>

Coxib	Sustrato de	Fármacos que modifican las concentraciones del coxib	Inhibidor de	Fármacos que ven modificado su efecto por inhibición de su metabolismo
Celecoxib	2C9	Inhibidores del 2C9:  Fluconazol (debe reducirse la dosis del coxib), ketoconazol (no es necesario ajustes de dosis)  Inductores del 2C9:  Rifampicina, carbamazepina y barbitúricos pueden aumentar las concentraciones de celecoxib. Especial precaución en pacientes metabolizadores lentos de CYP2C9	2D6  2C19	Antidepresivos (tricíclicos e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina), neurolepticos, antiarrítmicos, dextrometorfano  Diazepam, citalopram, imipramina, aunque los datos provienen de estudios in vitro  Puede ser necesario ajustar las dosis del fármaco que se metabolice por alguna de estas dos vías
Etoricoxib	3A4	Inhibidores del 3A4: voriconazol y miconazol oral pueden aumentar las concentraciones de etoricoxib  Inductores del 3A4: la rifampicina disminuyó las concentraciones de etoricoxib un 66%  La información sobre interacciones a este nivel es limitada	SULT1E1  (no se esperan efectos inhibitorios sobre el CYP)	Anticonceptivos orales, salbutamol oral, minoxidil
Parecoxib	3A4 / 2C9	Inductores del 2C9: Rifampicina, carbamazepina, barbitúricos (información limitada)  Inhibidores del 2C9: Fluconazol (debe reducirse la dosis del coxib), ketoconazol (no es necesario ajustes de dosis)	2D6  2C19	Flecainida, dextrometorfano, propafenona, metoprolol  Omerazol, fenitoína, diazepam, imipramina (información limitada)

Se ha descrito una interacción de **celecoxib** con **metoprolol**, por inhibición del metabolismo del antiarrítmico a nivel del CYP2D6, aunque sin significación clínica y sin que sea necesario realizar ajustes posológicos<sup>34</sup>. El parecoxib se metaboliza a través del CYP3A4 y del CYP2C9 a un metabolito activo llamado valdecoxib. Celecoxib y parecoxib deben ser administrados con precaución en pacientes con un genotipo metabolizador lento del citocromo CYP2C9, ya que existe el riesgo de reacciones adversas dosis-dependientes; se ha de considerar la reducción a la mitad de la dosis mínima recomendada y deben evitarse también los fármacos inhibidores de esta isoenzima<sup>45,47,48</sup>.

## A DESTACAR

### Interacción entre etoricoxib y voriconazol oral / miconazol gel oral<sup>49</sup>

- Un estudio realizado en 12 voluntarios sanos analizó la farmacocinética de etoricoxib 60 mg oral tras la administración de miconazol gel oral (85 mg / 8 h durante 3 días) y de voriconazol oral (400 mg / 12 h el primer día y 200 mg / 12 h el segundo día).
- La concentración máxima y el área bajo la curva de etoricoxib aumentaron 1,69 veces cuando se administró miconazol gel oral (IC90% 1,46-1,92) y 1,12 veces (IC90% 0,99-1,25) con voriconazol.
- El mecanismo propuesto para esta interacción es el de la inhibición del metabolismo de etoricoxib mediado por la isoenzima CYP3A4.

## Discusión

- La absorción sistémica del miconazol gel oral, pudo causar la inhibición metabólica del CYP3A4, y aunque ésta sea limitada, la potente capacidad inhibitoria del miconazol, hizo que fuera posible esta interacción.

La administración de etoricoxib con **anticonceptivos orales** y con **terapia hormonal sustitutiva** puede aumentar las concentraciones estrogénicas, con un riesgo aumentado de efectos adversos; el mecanismo que se ha propuesto para esta interacción es el de la inhibición de la sulfotransferasa humana SULT1E1 por parte del coxib. Debe administrarse con precaución junto con otros fármacos que se metabolicen por esta misma vía (p.ej. **salbutamol** oral)<sup>46</sup>.

Los AINE en general, y los coxib en concreto, disminuyen la excreción renal de **litio** y aumentan los niveles plasmáticos de litio; se recomienda monitorizar el tratamiento con litio y ajustar dosis cuando se introduzca o se interrumpa el AINE<sup>45,46,47</sup>.

La administración conjunta de coxib y **metotrexato** en pacientes reumatológicos es segura, siempre que se monitorice la aparición de toxicidad por metotrexato debido a su posible acumulación, especialmente si se utilizan dosis elevadas del coxib<sup>50</sup>.

### 2.3.2.2. Interacciones farmacodinámicas

La administración conjunta de coxib y **anticoagulantes orales (warfarina, acenocumarol, dabigatran, rivaroxaban)**, o coxib y AAS u otros **antiagregantes plaquetarios (clopidogrel, prasugrel, dipiridamol, cilostazol, etc)**, han provocado hemorragias y úlceras gastrointestinales por efecto aditivo; debe monitorizarse el INR y la aparición de toxicidad. De acuerdo a las fichas técnicas de estos medicamentos, se debe evitar el uso concomitante de celecoxib con otro AINE diferente al ácido acetilsalicílico.

#### CASO CLÍNICO

##### Interacción entre celecoxib y clopidogrel<sup>51</sup>

- *Se trata de una mujer de 86 años con fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca, osteoartritis, úlcera péptica, limitación crónica pulmonar e intervenida por un carcinoma intestinal, que inició simultáneamente tratamiento con clopidogrel después de un episodio de síncope y celecoxib para su osteoartritis.*
- *Tres semanas después presentó cefaleas y una hemiparesia izquierda y se diagnosticó una hemorragia intracerebral por tomografía; se suspendieron los dos fármacos y el cuadro se resolvió.*

## Discusión

- Los autores postulan una posible interacción a nivel del CYP2C9, aunque la hemorragia también podría ser debida a los efectos de ambos fármacos por separado y en asociación.
- Las personas mayores son más frágiles ante esta posible interacción, por lo que debe prestarse especial atención a la aparición de efectos adversos.

Los coxib pueden reducir el efecto de los **diuréticos** y de los **antihipertensivos**, ya que pueden provocar retención de líquidos y edemas; al igual que los AINE, cuando se asocian **IECA** o **ARA-II** puede incrementarse el riesgo de insuficiencia renal aguda normalmente reversible, por toxicidad directa aditiva, especialmente en aquellos pacientes con la función renal comprometida y en ancianos. Es necesaria una adecuada hidratación y se considerará la monitorización de la función renal<sup>34</sup>.

La administración conjunta de celecoxib con **ciclosporina** o **tacrolimus** se asocia a un aumento del efecto nefrotóxico, por lo que también debe monitorizarse la función renal.

### 3. ANALGÉSICOS OPIOIDES

Los opioides se utilizan como analgésicos desde hace miles de años. Hay referencias del uso del opio para el alivio del dolor en el antiguo Egipto en el siglo III a.C.<sup>52</sup>. En la actualidad tenemos suficientes pruebas que demuestran su efectividad para tratar el dolor de intensidad moderada-alta.

Los analgésicos opioides que están comercializados en España para el tratamiento del dolor son alcaloides naturales como la  **morfina** y la **codeína**, derivados semi-sintéticos como la **hidromorfona** y sintéticos como la **petidina**, el **fentanilo**, la **metadona**, la **oxicodona**, la **buprenorfina**, el **tramadol** y el **tapentadol**, estos dos últimos con estructura química diferente al resto. En este capítulo utilizaremos el término *opiode* y *opiáceo* indistintamente para referirnos a todos ellos.

Son los fármacos recomendados para el tratamiento del dolor agudo de intensidad moderada-alta como el producido por una cirugía mayor o trauma, para el tratamiento del dolor agudo y crónico oncológico, el dolor musculoesquelético crónico, y en segunda o tercera línea, para el dolor neuropático<sup>53,54</sup>.

La acción analgésica de los opiáceos se produce mayoritariamente a través de su unión a receptores opioides específicos localizados en el sistema nervioso central y periférico. Fisiológicamente, estos receptores son estimulados por los opioides endógenos (endorfinas y encefalinas) como respuesta a un estímulo doloroso. La activación de estos receptores causa la hiperpolarización de la célula nerviosa al facilitar la salida de potasio y reducir la entrada de calcio. Esto impide la liberación del neurotransmisor y la transmisión del dolor<sup>52</sup>.

Los principales receptores opioides se denominan: mu ( $\mu$ ), kappa ( $\kappa$ ) y delta ( $\delta$ ). Su activación causa unos efectos comunes y otros que son específicos.

Los efectos de los opiáceos están relacionados con los grados de afinidad por estos receptores y si los estimulan o no. Algunos opiáceos, además, ejercen el efecto analgésico bloqueando otros receptores. Por ejemplo, la metadona actúa sobre los N-metil-D-aspartato (NMDA) y el tramadol y el tapentadol sobre los receptores presinápticos de serotonina-noradrenalina.

Los opiáceos se clasifican según su actividad sobre el receptor  $\mu$ , en:

- **Agonistas puros:** tienen una elevada afinidad por este receptor opiáceo y elevada actividad. Pertenecen a este grupo la **morfina**, la **codeína**, la **petidina**, el **fentanilo**, la **metadona**, y la **oxicodona**.

- **Agonistas parciales:** Tienen afinidad por los receptores  $\mu$  y  $\kappa$  y poca o ninguna actividad respectivamente. La **buprenorfina** pertenece a este grupo.
- **Agonistas-antagonistas:** Tienen afinidad por los receptores  $\mu$  y  $\kappa$ . Sólo tienen actividad  $\kappa$ . Pertenece a este grupo la **pentazocina**. Debido a los efectos indeseables de la actividad  $\kappa$  (disestesia, disforia) esta sustancia ha dejado de utilizarse como analgésico.
- **Antagonistas:** Tienen una elevada afinidad por los receptores  $\mu$  y  $\kappa$  y baja afinidad por los receptores delta. La actividad sobre los tres receptores es nula. La naloxona y la naltrexona son opiáceos que no son analgésicos. La naloxona se utiliza por vía parenteral para revertir los efectos adversos agudos de los agonistas opiáceos. La naltrexona se utiliza en tratamientos de deshabituación.

#### 3.1. Interacciones farmacológicas

La mayoría de pacientes en tratamiento con un opiode están tomando otros fármacos concomitantemente<sup>55</sup>. Cuando el tratamiento es crónico, aumenta la probabilidad de interacción. Además, muchos pacientes presentan comorbilidades (edad avanzada, estado físico deteriorado, deshidratación) que pueden provocar o acentuar la interacción<sup>53,55</sup>.

Las interacciones más comunes de los opiáceos son las farmacodinámicas<sup>56</sup>. Clínicamente se observa la suma o potenciación de efectos similares o bien efectos farmacológicos opuestos. Se producen por una interferencia directa o indirecta con el receptor o por actuación a través de otros sistemas fisiológicos que producen el mismo efecto.

Los analgésicos opiáceos no inducen ni inhiben de forma significativa los enzimas hepáticos y por lo tanto las interacciones más importantes se derivan del efecto de otros fármacos sobre su farmacocinética y farmacodinamia<sup>56</sup>.

Las interacciones idiosincráticas son aquellas que se producen de forma o magnitud imprevisible y no son debidas solamente a mecanismos farmacocinéticos o farmacodinámicos.

#### Idea clave

- *Los analgésicos opiáceos no inducen ni inhiben de forma significativa los enzimas hepáticos y por lo tanto, las interacciones farmacocinéticas más importantes se derivan del efecto de otros fármacos sobre ellos.*

### 3.1.1. Interacciones farmacodinámicas

La mayoría de las interacciones farmacodinámicas se aprovechan en la llamada analgesia multimodal, que consiste en la combinación de opioides, AINE o paracetamol,  $\alpha_2$ -agonistas, antagonistas NMDA y anestésicos locales. Al actuar por mecanismos diferentes y complementarios se consiguen efectos analgésicos aditivos y sinérgicos, a la vez que se evitan o reducen los efectos adversos dosis-dependientes, ya que la combinación permite utilizar dosis más bajas<sup>57</sup>.

#### • Combinaciones de opiáceos:

**Agonistas puros:** La combinación de agonistas opiáceos, produce efectos analgésicos más o menos aditivos. En cualquier caso, siempre se ha de tener presente que puede aumentar el riesgo de efectos adversos típicos de la activación del receptor  $\mu$ , y en especial, el aumento del riesgo de depresión respiratoria<sup>56,57,58</sup>.

Algunos ejemplos los encontramos en el tratamiento del dolor postoperatorio: En un ensayo aleatorizado, doble ciego que incluyó 30 pacientes, la administración de un bolus de 50 $\mu$ g de **fentanilo epidural** durante la intervención de toracotomía, redujo la necesidad de **morfina intravenosa** administrada en PCA en las primeras 10 h del postoperatorio, en comparación con placebo. No se produjo ningún caso de depresión respiratoria, pero el número de pacientes incluidos en el estudio fue pequeño<sup>59</sup>. En otro estudio aleatorizado, doble ciego en 120 mujeres, el **fentanilo transdérmico** redujo los requerimientos de **morfina** en el postoperatorio de histerectomía, en comparación con placebo, sin que hubiera un incremento de la sedación, pero sí que se produjo una reducción más pronunciada de la frecuencia respiratoria en comparación con el grupo sin fentanilo<sup>60</sup>.

Por el contrario, el **remifentanilo**, administrado intraoperatoriamente a dosis elevadas o en infusión larga, de más de tres horas, puede inducir tolerancia aguda a los opiáceos y aumentar los requerimientos de morfina para el alivio del dolor en el periodo postoperatorio<sup>61,62</sup>.

• **Agonistas parciales y agonistas/antagonistas de la morfina:** Debido al bloqueo competitivo de los receptores hay una reducción del efecto analgésico, con riesgo a que se produzca un síndrome de abstinencia.

**La buprenorfina** tiene una elevada afinidad  $\mu$  y una disociación lenta de los receptores que impide la unión de los agonistas opiáceos y que produzcan el efecto analgésico. Se obtienen unas concentraciones plasmáticas que no se correlacionan con los efectos opiáceos que se observan. Cuando la buprenorfina se utiliza para el tratamiento del dolor a bajas dosis (0,2-0,6 mg/6 h) o en parches transdérmicos, actúa como un agonista  $\mu$ . En este caso, se puede administrar la morfina o el fentanilo concomitantemente para el dolor irruptivo sin que se produzca antagonismo. El bloqueo es relevante cuando se usa en muy altas dosis (>8 mg/día) para el tratamiento del dolor o para el tratamiento de la adicción. En estos casos, los efectos de antagonismo sobre el receptor k predominan sobre los agonistas  $\mu$ <sup>63</sup>.

Si se ha de tratar un dolor agudo por cirugía mayor o trauma en pacientes en tratamiento crónico con dosis altas de buprenorfina se deberá utilizar más que nunca la analgesia multimodal, con analgésicos no opiáceos, anestésicos locales y técnicas no farmacológicas. Si el alivio del dolor no es el adecuado, se podrá añadir morfina o fentanilo, a dosis altas para superar el bloqueo, pero siempre con una estrecha monitorización por personal especializado<sup>63</sup>.

Cuando se trata de una cirugía electiva, o después, en el postoperatorio, se puede optar por cambiar la buprenorfina por un agonista puro, morfina, metadona u oxidodona, para mejorar el manejo del dolor, aunque esta opción es complicada por la vida media larga e impredecible de la buprenorfina y la metadona y porque la equivalencia de las dosis altas de buprenorfina a las dosis de los agonistas opiáceos no están bien establecidas y es aconsejable dejarlo en manos de un especialista.

Una vez los requerimientos analgésicos del postoperatorio han disminuido, si se quiere reintroducir el tratamiento con buprenorfina como antes de la intervención, se debe tener en cuenta que se puede producir un síndrome de abstinencia por antagonismo del receptor k y desplazamiento del agonista puro por la buprenorfina. Para evitarlo, se recomienda no reintroducir la buprenorfina hasta que aparezcan los primeros signos de abstinencia, al menos 6 horas después de la última dosis de agonista puro<sup>63,64,65</sup>.

#### CASO CLÍNICO

##### Interacción entre buprenorfina y agonistas opiáceos puros<sup>66</sup>

- **Descripción:** *La buprenorfina a dosis altas, en combinación con los agonistas opiáceos actúa como antagonista funcional del receptor  $\mu$ , reduciendo la eficacia analgésica y produciendo agitación. Se ha descrito el caso de un hombre de 30 años en tratamiento de mantenimiento con buprenorfina/naloxona sublingual 2 mg / 0,5 mg, que fue intervenido de un politraumatismo producido por un accidente de moto. A pesar de interrumpir el tratamiento con buprenorfina, el control del dolor fue difícil, requirió altas dosis de opiáceos y haloperidol y lorazepam para la agitación. Al 4º día del postoperatorio se reintrodujo la misma pauta de buprenorfina/naloxona que antes del ingreso con la intención de retirar el agonista opiáceo. Sin embargo, los requerimientos de analgesia aumentaron y apareció un cuadro de delirio. La buprenorfina tuvo que ser retirada nuevamente, con la consiguiente disminución de los requerimientos de opiáceo y la resolución del cuadro de delirio y agitación.*
- **Recomendación:** *En un paciente en tratamiento crónico con buprenorfina a dosis altas se recomienda utilizar analgésicos no opiáceos y técnicas no farmacológicas. Si el alivio del dolor no es el adecuado, pueden utilizarse agonistas opiáceos a dosis altas para superar el bloqueo, siempre bajo la monitorización de un equipo especializado.*

*La reintroducción del tratamiento habitual con buprenorfina, en el caso de haberse suspendido, debe hacerse una vez retirado el agonista opiáceo y aparezcan los primeros signos de cuadro de abstinencia.*

- **Bibliografía:** Harrington CJ, Zaydfudim V. *Buprenorphine maintenance therapy hinders acute pain management in trauma. Am Surg. 2010 Apr;76(4):397-9.*

### Discusión:

- La buprenorfina tiene una afinidad muy alta por los receptores opiáceos  $\mu$ , mayor que los agonistas puros, y una actividad baja. La disociación se produce lentamente y esto impide que los agonistas puros se unan al receptor. La consecuencia es que se necesitan dosis mucho más altas de agonista para conseguir el efecto analgésico.
  - Se ha de evitar la utilización adicional de agonistas opiáceos en pacientes que están en tratamiento crónico con dosis altas de buprenorfina y optar por fármacos no opiáceos. En caso de no poder evitarlos, se debe realizar una monitorización estricta del paciente para detectar efectos tóxicos o falta de eficacia.
  - El cambio de buprenorfina a un agonista opiáceo puede ayudar a manejar mejor el dolor.
  - Para evitar que se desencadene un síndrome de abstinencia, la reintroducción de la buprenorfina se ha de realizar cuando se evidencien signos claros de abstinencia, al menos 6 horas después de la última dosis de agonista puro.
- **Antagonistas:**  
Los antagonistas puros, **naloxona** y **naltrexona**, en combinación con los analgésicos opiáceos contrarrestan de forma competitiva los efectos  $\mu$ . Una dosis excesiva produce una reversión de los efectos opioides demasiado rápida, llegando a producir un síndrome de abstinencia agudo<sup>53</sup>.
- Hay un interés creciente en utilizar estas sustancias para antagonizar selectivamente los efectos indeseables de los opiáceos, manteniendo su eficacia analgésica. Por ejemplo, la naloxona, que tiene una biodisponibilidad muy baja, inferior al 3%, cuando se administra por vía oral, ejerce su acción a nivel local, bloqueando la acción de los receptores opiáceos que se encuen-

tran en el intestino sin modificar el efecto sistémico. Se ha comercializado una combinación de **naloxona con oxycodona** para contrarrestar el estreñimiento inducido por el opioide<sup>67</sup>.

También se está investigando la combinación de oxycodona con muy bajas dosis de naloxona para evitar el desarrollo de tolerancia en tratamientos de dolor crónico intenso y con dosis muy bajas de naltrexona para evitar la adicción<sup>62</sup>.

La administración de naloxona para revertir la narcosis sistémica ha producido varias reacciones idiosincráticas como hipertensión, arritmias cardíacas, edema pulmonar y parada cardíaca. En el mecanismo de interacción está implicado el receptor opioide  $\mu$ , pero no está completamente establecido. Se ha sugerido que la naloxona a dosis altas induce la liberación de catecolaminas y, cuando se administra en pacientes que han recibido dosis altas de opiáceos o que tienen una dependencia física a los opiáceos se produce una estimulación exagerada del sistema nervioso simpático<sup>56</sup>.

Después de la administración de naloxona se debe monitorizar la tensión arterial y puede ser necesario administrar un antihipertensivo.

La ficha técnica de la naloxona<sup>68</sup> aconseja tener precaución si se administra a pacientes con enfermedades cardiovasculares o a pacientes que toman fármacos relativamente cardiotoxicos.

#### • AINE y paracetamol:

La combinación de AINE y/o paracetamol con opiáceos produce analgesia aditiva o incluso sinérgica, permitiendo reducir la dosis de opiáceo y en consecuencia sus efectos adversos; en particular, las náuseas y los vómitos, el íleo paralítico, el prurito y la depresión respiratoria<sup>56,57</sup>.

#### • Anestésicos locales:

En el manejo del dolor postoperatorio es común la infiltración del anestésico local en la incisión quirúrgica o adicionarlo a la infusión de opioide epidural, formando parte de la analgesia multimodal. El anestésico local bloquea la propagación del dolor disminuyendo la velocidad de despolarización de la membrana de la fibra nerviosa. Cuando se combina con un opiáceo por vía intratecal o epidural, la analgesia es mayor que con el opiáceo solo. El incremento del efecto analgésico puede considerarse de aditivo a sinérgico<sup>56,57</sup>.

Algunos autores advierten que la adición de anestésico local a la infusión epidural de opioides puede incrementar el riesgo de depresión respiratoria debido a que, al disminuir el dolor, también disminuye el estímulo que éste ejerce sobre la respiración<sup>57</sup>.

#### • Ketamina:

La ketamina actúa como antagonista de los receptores NMDA. En pacientes con dolor neuropático, la ketamina aumenta los efectos analgésicos de los opioides. También se ha demostrado que reduce los requerimientos de morfina administrada por PCA en el postoperatorio. Sin embargo, un estudio en ancianos, la combinación causó un incremento del número de pacientes que experimentaron pesadillas sin mejorar la analgesia<sup>57</sup>.

- **Antidepresivos tricíclicos:**

La administración concomitante de analgésicos opioides con antidepresivos tricíclicos puede incrementar la sedación y la depresión respiratoria<sup>56,57</sup>.

- **Cannabinoides:**

La nabilona es un cannabinoide sintético que tiene actividad sobre los receptores cannabinoides CB1, atenuando la transmisión del estímulo doloroso. Tiene una acción sinérgica con los opioides y actualmente se está investigando su aplicación en el tratamiento del dolor neuropático. En asociación con los opioides puede aumentar los efectos depresores sobre el sistema nervioso central<sup>57,69</sup>.

- **Benzodiacepinas:**

La asociación de benzodiazepinas y opioides produce efectos depresores aditivos: sedación excesiva, depresión respiratoria e hipotensión, pudiendo ser necesario reducir la dosis de benzodiacepina<sup>56,57</sup>.

- **Fenotiazinas:**

La combinación de fenotiazinas con opiáceos (por ejemplo clorpromazina y petidina), con el objetivo de aumentar la analgesia y sedación debida a los opioides, produce un aumento de la depresión respiratoria en comparación con los fármacos administrados solos<sup>56</sup>.

- **Alcohol:**

El alcohol potencia el efecto sedante de los opiáceos, pudiendo producir hipotensión y depresión respiratoria graves.

- **Inhibidores de la MAO e Inhibidores de la recaptación de la serotonina:**

Se han descrito interacciones graves e imprevisibles con iMAO que pueden consistir en una depresión del SNC, por potenciación de los efectos de los opiáceos y/o en una excitación, por toxicidad serotoninérgica. Todos los opioides están implicados en la producción de efectos depresores. Se debe a la inhibición del CYP450 causada por los iMAO. En la producción de toxicidad serotoninérgica están implicados los que tienen una acción inhibitoria de la recaptación de la serotonina, y que son la **petidina**, el **tramadol**, el **tapentadol**, la **metadona** y el **fentanilo y derivados**<sup>70,71</sup>. La capacidad inhibitoria de la recaptación de serotonina de los opiáceos es baja y en el caso de la petidina y el tramadol, intervendrían también como liberadores de serotonina. Alfentanilo y remifentanilo, que tienen una vida media más corta que el fentanilo podrían ser más seguros. La **morfina**, **codeína** y **buprenorfina** no son inhibidores de la recaptación de la serotonina y por lo tanto, en principio, la interacción lo que produce es la depresión del SNC<sup>71</sup>. La oxicodona, sin embargo, se ha implicado en algún caso de síndrome serotoninérgico con inhibidores de la recaptación de la serotonina, como se comentará más adelante.

La probabilidad de síndrome serotoninérgico con los opiáceos es baja, muchas veces está relacionada con las dosis altas, pero en ocasiones es impredecible. Dada la gravedad del cuadro clínico, la asociación está contraindicada o de lo contrario, se debe hacer un seguimiento estricto para detectar signos de síndrome serotoninérgico o de toxicidad opioide<sup>70,71</sup>. Las fichas técnicas de la petidina<sup>72</sup>, el tramadol<sup>73</sup> y la oxicodona<sup>74</sup> contraindican la administración del opioide de forma concomitante y dentro de las dos semanas de la última toma de iMAO. Las fichas técnicas de la morfina<sup>75</sup>, codeína<sup>76</sup>, buprenorfina<sup>65,77</sup>, metadona<sup>78</sup>, fentanilo<sup>79</sup> y tapentadol<sup>80</sup> lo desaconsejan en el mismo periodo.

La morfina sería el analgésico opiáceo de elección en los pacientes que estén en tratamiento con iMAO, iniciando el tratamiento con dosis bajas y después ajustando la dosis en función de la respuesta clínica y los efectos adversos<sup>70,71</sup>.

**Los inhibidores de la recaptación de la serotonina** también están implicados en casos de síndrome serotoninérgico cuando se administran conjuntamente con **petidina, tramadol, metadona, oxicodona o fentanilo**. Se recomienda evitar la asociación e incluso dejar pasar 2 semanas tras suspender uno de estos fármacos, para iniciar tratamiento con el otro. En el caso de fluoxetina, deben dejarse 5 semanas, debido a su larga vida media de eliminación y a que su metabolito, la norfluoxetina, también puede producirlo<sup>58</sup>.

La **oxicodona**, que no tiene efecto inhibitorio de la recaptación de la serotonina también se ha implicado en varios casos de síndrome serotoninérgico por la interacción de oxicodona con sertralina, escitalopram o fluvoxamina<sup>81</sup>. Estos eran casos en los que la interacción se produjo al añadir la oxicodona a una pauta ya establecida de dos fármacos serotoninérgicos. El mecanismo por el cual se desencadena la toxicidad serotoninérgica es desconocido y podría ser por la liberación transitoria de serotonina que producen los opiáceos al inicio del tratamiento. Se recomienda la monitorización del paciente para detectar la posible aparición de efectos adversos<sup>81</sup>.

La morfina sería el analgésico opiáceo de elección en los pacientes que estén en tratamiento con inhibidores de la recaptación de serotonina.

### 3.1.2. Interacciones farmacocinéticas

Respecto a este tipo de interacciones, las más importantes, como en el resto de fármacos, son las que afectan el metabolismo y el transporte de estos fármacos, aunque en ocasiones, como se verá más adelante, la interacción farmacológica puede ser consecuencia de varios factores.

- **Absorción:** Hay poca documentación sobre la interacción de los opiáceos a nivel de absorción. La **metoclopramida** se utiliza para paliar las náuseas y vómitos producidos por

los opiáceos porque aumenta la velocidad de vaciamiento gástrico. Para ver si este efecto podía modificar la cinética de absorción de la morfina de liberación modificada, Manara et al<sup>82</sup> realizaron un ensayo aleatorizado, doble ciego en 20 pacientes, que recibieron 20 mg de MST continus<sup>®</sup> tras una dosis única de 10 mg de metoclopramida o placebo. Con metoclopramida se produjo un aumento de la velocidad de absorción de la morfina y de la sedación en el grupo de pacientes que recibió metoclopramida, pero ni la concentración plasmática máxima ni la cantidad total absorbida se vieron afectadas.

Algunos pacientes con dolor muy intenso encuentran alivio al tomar alguna bebida alcohólica cuando este dolor se les hace insoportable. A la vez, pueden tomar su dosis de opiáceo. El **alcohol** puede disolver algunas sustancias utilizadas en los sistemas de liberación controlada y vaciar el principio activo más deprisa de lo debido. De hecho, según una revisión de los diferentes sistemas de liberación controlada, realizada por el Comité de Medicamentos para Uso Humano (CHMP) de la EMA, la mitad de estos recubrimientos permitían liberar una cantidad de principio activo ligeramente superior cuando se sumergían en alcohol. No eran cantidades significativas que pudieran ocasionar problemas de toxicidad, a excepción del recubrimiento de polimetacrilato-trietilcitrato de unas cápsulas de morfina, Ethirfin<sup>®</sup>, que liberaban el 20-80% del principio activo en 15 minutos, exponiendo al paciente a dosis altas de opiáceo y pudiendo causar una depresión respiratoria. La EMA suspendió la comercialización de esta especialidad en abril de 2011 hasta la sustitución del recubrimiento por otro más estable al alcohol<sup>83</sup>.

- **Unión a proteínas plasmáticas:** La capacidad de unión de los analgésicos opiáceos a las proteínas plasmáticas depende del fármaco. Los que presentan mayor grado de unión son: la buprenorfina (95%), el fentanilo y derivados (85-90%) y la metadona (80-90%). El tapentadol se une muy poco a las proteínas plasmáticas (20%) y la morfina aproximadamente un 35% a la albúmina. Ambos opiáceos no presentan problemas con la administración concomitante de fármacos con un elevado grado de unión<sup>57,80</sup>.

El **fentanilo y sus análogos**, así como la **metadona**, se unen principalmente a la  $\alpha_1$ -glicoproteína ácida y puede haber posibilidades de interacción. Los inductores, como la **fenitoína**, aumentan la producción de la  $\alpha_1$ -glicoproteína ácida y por lo tanto la fracción de opiáceo unida a proteína puede aumentar. Los fármacos que disminuyen la producción de  $\alpha_1$ -glicoproteína ácida, como algunos agentes alquilantes (**carmustina**, **mecloretamina**) pueden incrementar la fracción libre.

Los **antidepresivos tricíclicos** tienen también afinidad por la  $\alpha_1$ -glicoproteína ácida y pueden competir con los opiáceos para unirse a ella<sup>6</sup>. Fármacos con una elevada unión a proteínas plasmáticas, como la **quinidina**, el **ácido acetilsalicílico** y la **fenilbutazona** desplazan el fentanilo. Teóricamente otros AINE con elevada unión a proteínas plasmáticas también podrían desplazarlo<sup>57</sup>.

Estudios "in vitro" han demostrado que la **metadona** puede ser desplazada de su unión a la  $\alpha_1$ -glicoproteína ácida por fármacos como el **propranolol**, la **clorpromazina** y la **imipramina**<sup>57</sup>.

A pesar del potencial para la interacción con fármacos que tienen elevada afinidad por las proteínas plasmáticas no se han documentado problemas clínicos relacionados con esta interacción.

- **Transporte. Glicoproteína-P (Gp-P):** La morfina, la metadona y el fentanilo son sustratos de la Gp-P. En estudios realizados en animales, los inhibidores de la Gp-P, como la ciclosporina, el verapamilo, la quinidina y el itraconazol, aumentan las concentraciones plasmáticas del opiáceo y sus efectos. Los inductores, como la rifampicina, producen el efecto contrario. Sin embargo, en estudios realizados en sujetos sanos, se pone en duda el papel de la Gp-P en el transporte de opiáceos al SNC. En los estudios que han utilizado como inhibidor de la Gp-P la quinidina, un inhibidor débil, sólo han demostrado que estos opiáceos son sustratos de la **Gp-P intestinal**, al observarse un incremento de la concentración plasmática de fármaco en la fase de absorción y un aumento de la miosis tras la administración de los opiáceos por vía oral y, en cambio, cuando el opiáceo se ha administrado por vía intravenosa, no se ha modificado el efecto<sup>84</sup>.

En el mismo sentido, otro estudio realizado por Drewe<sup>85</sup> en 18 sujetos sanos, utilizando valspodar, un inhibidor potente de la Gp-P, solo han demostrado un incremento de los efectos de la morfina intravenosa que es insignificante y sin producir depresión respiratoria, reforzando las conclusiones de los otros trabajos.

La distribución de la Gp-P a nivel intestinal está muy próxima al CYP3A4, y las sustancias que interactúan generalmente son las mismas. Los efectos de la inducción o inhibición del CYP3A4 pueden ir acompañados del efecto sobre la Gp-P. Se ha documentado la disminución de la analgesia producida por la **morfina y la metadona por vía oral** cuando se ha asociado la **rifampicina**. En un estudio<sup>86</sup> aleatorizado, doble ciego, cruzado, controlado con placebo en 10 voluntarios sanos que recibieron 10 mg de morfina vía oral o placebo antes y al cabo de 13 días de iniciar el tratamiento con rifampicina 600 mg/día, se constató que con la asociación, la morfina no aliviaba el dolor producido al sumergir el antebrazo en un baño de agua helada y que el AUC tanto de la morfina como de sus metabolitos conjugados eran todas significativamente más bajas que las obtenidas antes del tratamiento.

La rifampicina es un inductor enzimático. El metabolismo de la morfina por la vía del CYP3A4 es minoritario, como se verá más adelante, y no explicaría la totalidad de la interacción. La inducción de la Gp-P podría contribuir a la pérdida de efectividad, impidiendo la absorción y facilitando la eliminación de la morfina y sus metabolitos conjugados con ácido glucurónico.

- **Metabolismo:** El sistema metabólico responsable del metabolismo de los opiáceos incluye el sistema enzimático del citocromo P450 (CYP450), y las UDP-glucuronosiltransferasas (UGT)<sup>78</sup>. La mayoría de los analgésicos opiáceos son metabolizados en el hígado, vía CYP450. Intervienen los sistemas enzimáticos **CYP3A4 y CYP2D6**<sup>87,88,89,90</sup>. El CYP3A4 produce la N-desmetilación de los opiáceos y constituye la principal vía metabólica del fentanilo, alfentanilo, oxicodona y buprenorfina. También se metabolizan por este sistema enzimático la petidina, la metadona y el tramadol. El tapentadol se metaboliza a N-desmetiltapentadol por los CYP2C9 y CYP2C19, aunque no es la principal vía metabólica<sup>80</sup>. La N-desmetilación es un proceso minoritario para la morfina, hidromorfona y codeína. Los compuestos desmetilados resultantes son inactivos, excepto la noroxicodona y la norbuprenorfina, que tienen todavía actividad analgésica, pero más débil que los compuestos originales. El CYP3A4 metaboliza más del 50% de los fármacos y consiguientemente los opiáceos que se metabolizan por esta enzima tienen un riesgo más alto de interacción.

En relación al receptor opiáceo  $\mu$ , la codeína y el tramadol son profármacos que se metabolizan por el CYP2D6 a compuestos con actividad analgésica, la morfina y el O-desmetiltramadol (M1), respectivamente. La oxicodona y la metadona también se metabolizan por esta vía, pero en menor proporción comparado con el metabolismo mediado por el CYP3A4. Los compuestos resultantes también son activos. El metabolismo del tapentadol por el CYP2D6 es mínimo y el compuesto resultante, el hidroxitapentadol es inactivo.

El CYP2D6 metaboliza un número menor de fármacos y por lo tanto está asociado a un riesgo intermedio de interacción.

La principal vía metabólica del tapentadol es la conjugación, mayoritariamente con ácido glucurónico (55% de los metabolitos) y en menor proporción con sulfatos (15%). La vía del CYP450 es menos importante, por lo que es improbable que se produzcan interacciones clínicamente relevantes mediadas por este sistema enzimático.

**Tabla 6.**  
Vías metabólicas de los analgésicos opiáceos

Opioide	Principal vía metabólica	Otras vías metabólicas
<b>Morfina</b>	Glucuronidación vía UGT2B7	CYP3A4 (sólo 5%)
<b>Hidromorfona</b>	Glucuronidación vía UGT2B7	CYP3A4 (mínimo)
<b>Codeína</b>	Glucuronidación vía UGT2B7	CYP2D6, CYP3A4
<b>Tapentadol</b>	Glucuronidación vía UGT2B7, UGT1A6, UGT1A9	CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 (2%)
<b>Fentanilo</b>	CYP3A4	
<b>Alfentanilo</b>	CYP3A4	
<b>Oxicodona</b>	CYP3A4, CYP2D6	Glucuronidación vía UGT2B7
<b>Tramadol</b>	CYP3A4, CYP2D6	Glucuronidación
<b>Petidina</b>	CYP3A4, CYP2B6	CYP2C19
<b>Metadona</b>	CYP3A4, CYP2B6	CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2
<b>Buprenorfina</b>	CYP3A4	Glucuronidación

La morfina y la hidromorfona, se metabolizan mayoritariamente por glucuronidación. En este caso, el riesgo potencial de interacción es mínimo.

En la tabla 6 se indican las vías de metabolización de los principales analgésicos opiáceos.

#### **Idea clave**

- *La morfina y la hidromorfona se metabolizan mayoritariamente por glucuronidación. El potencial de interacción farmacocinética es mínimo y son los analgésicos de elección cuando hay que asociar fármacos que interaccionan con el CYP450.*

**Interacción con inductores enzimáticos.** La administración de inductores del CYP3A4 conjuntamente con los opioides que se metabolizan mayoritariamente por el CYP3A4 puede reducir la eficacia analgésica, la duración del efecto y precipitar un síndrome de abstinencia. La interacción se pone de manifiesto de 3 a 7 días de la coadministración y es necesario aumentar las dosis del opioide para controlar el dolor<sup>56,57,90</sup>. Cuando se suspende el inductor enzimático hay que tener la precaución de reducir las dosis del analgésico para evitar que se produzca una depresión respiratoria<sup>58</sup>.

- **Rifampicina:**

Se ha descrito el caso de un hombre de 61 años, que el tratamiento con rifampicina 300 mg/día, obligó a aumentar la dosis de fentanilo en parches transdérmicos de 1,67 mg / 3 días a 7,5 mg / 3 días. El paciente estaba tomando de forma concomitante un AINE (loxoprofeno 180 mg/día) y, a pesar de ello, seguía con dolor moderado. Con la rifampicina, la relación concentración plasmática/dosis a las 48 y 72 h del cambio de parche disminuyó del 20-50% del valor previo<sup>91</sup>.

En este caso, se evidencia una disminución de la eficacia analgésica del fentanilo y, a pesar del aumento de la dosis, no se consigue el efecto esperado. El cambio a morfina, que se metaboliza en menor proporción por el CYP3A4, puede ser aconsejable.

La administración de rifampicina 600-900 mg/día precipitó los síntomas de abstinencia en 21 pacientes en tratamiento de mantenimiento con metadona. La determinación de las concentraciones plasmáticas de metadona en 6 pacientes puso de manifiesto su reducción en un 33-68%. A la inducción del metabolismo hepático de la metadona por el CYP3A4 habría que sumarle la reducción de la biodisponibilidad oral de la metadona por inducción a nivel intestinal del CYP3A4 y Gp-P<sup>56</sup>.

- **Anticonvulsivantes:**

Se ha descrito síndrome de abstinencia en pacientes en programa de mantenimiento con metadona a los 3-4 días de iniciar un tratamiento con fenitoína<sup>53</sup>. También se ha documentado un caso de depresión respiratoria por metadona después de suspender la carbamazepina<sup>58,92</sup>.

La interacción de **inductores enzimáticos** con **petidina** da lugar a neurotoxicidad por el incremento de las concentraciones plasmáticas del metabolito norpetidina. El AUC de norpetidina aumentó de 385 a 589 µg / L\*h cuando se administró petidina 50 mg vía IV a 4 voluntarios después de recibir fenitoína 300 mg / día durante 10 días<sup>56</sup>.

Cuando es necesario asociar un anticonvulsivante a un opioide, o bien se cambia el tratamiento analgésico al equivalente en morfina o bien se cambia el anticonvulsivante a uno que no que no sea inductor enzimático<sup>58</sup>, como el ácido valproico o el levetiracetam.

- **Fitoterapia y hábitos de consumo:**

El **humo del tabaco** es un inductor del CYP1A2. Puede reducir los efectos de la metadona. Se ha de controlar la posible aparición de toxicidad por metadona en la interrupción brusca del hábito de fumar, como por ejemplo en un ingreso hospitalario<sup>93</sup>.

La **hierba de San Juan** (*hypericum perforatum*), que se utiliza como antidepresivo, induce el CYP3A4 y la Gp-P. En un estudio realizado en 4 pacientes en programa de mantenimiento

con metadona, la administración de hierba de San Juan 900 mg/día disminuyó las concentraciones plasmáticas de metadona una media del 47%. Dos pacientes desarrollaron síntomas de abstinencia. Los autores concluyen que sería aconsejable cambiar de antidepresivo o en el caso de mantener la asociación, ajustar la dosis de metadona para evitar el síndrome de abstinencia<sup>94</sup>.

En otro estudio randomizado, controlado con placebo, en 12 sujetos sanos, la hierba de San Juan 300 mg x3/día durante 15 días disminuyó el AUC y la concentración máxima de una dosis única de oxicodona 15 mg administrada el día 14. La reducción fue del 50 y 29% respectivamente. El estudio no tuvo suficiente poder para detectar diferencias significativas en la farmacodinamia<sup>95</sup>.

- **Interacción con inhibidores enzimáticos.** La administración de sustratos o inhibidores del CYP3A4 puede incrementar las concentraciones plasmáticas de estos opioides y en consecuencia prolongar e intensificar los efectos analgésicos y su toxicidad, en especial hay que tener cuidado con el incremento del riesgo de depresión respiratoria.

- **Macrólidos:**

A excepción de la azitromicina y la espiramicina, los macrólidos son inhibidores del CYP3A4. Si se ha de administrar conjuntamente un macrólido con **fentanilo, metadona u otro opioide que se metabolice por el CYP3A4**, son de elección los no inhibidores o el cambio a morfina. Si la asociación no se puede evitar, se han de vigilar los efectos terapéuticos y los tóxicos<sup>58</sup>.

### CASO CLÍNICO

*Interacción entre claritromicina y fentanilo<sup>58</sup>*

- **Descripción:** *La administración conjunta de opioides que se metabolizan por el CYP3A4 y de macrólidos, a excepción de azitromicina y espiramicina, puede aumentar el riesgo de depresión respiratoria. Se ha descrito el caso de depresión respiratoria en un hombre de 81 años, con enfermedad pulmonar obstructiva crónica en fase avanzada, que estaba en tratamiento con fentanilo transdérmico 200 µg / 48 h desde hacía un año. La depresión respiratoria se presentó a las 36 h de iniciar el tratamiento para la erradicación de H. pylori con claritromicina 500 mg /12 h y metronidazol 250 mg / 6 h.*
- **Recomendación:** *Si es posible, se recomienda sustituir el macrólido por otro que no interaccione, pero si se decide mantener esta asociación, vigilar los efectos terapéuticos y tóxicos, especialmente cuando se inicie el tratamiento conjunto o si se modifica la dosis de alguno de los dos fármacos.*

- **Bibliografía:** Ficha técnica de PecFent. [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001164/WC500096493.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001164/WC500096493.pdf) (consultado el 8 de julio de 2011).  
Horton R, Barber C. Opioid-induced respiratory depression resulting from transdermal fentanyl-clarithromycin drug interaction in a patient with advanced COPD. *Journal of Pain and Symptom Management* 2009; 37: e2-e5  
Ficha técnica de Durogesic. <https://sinaem4.agemed.es/consaem> (consultado el 27 de noviembre de 2011).

### Discusión:

- El fentanilo se metaboliza en el hígado por desmetilación mediante el isoenzima CYP3A4 a metabolitos inactivos. El mecanismo principal de la interacción farmacológica es de tipo farmacocinético debido a que la claritromicina es un inhibidor potente de este isoenzima. El incremento de los niveles plasmáticos de fentanilo junto con factores de riesgo de comorbilidad, desencadenó la depresión respiratoria.
- Este caso podría haberse evitado de varias maneras<sup>96</sup>.
  - Reduciendo la dosis de fentanilo junto con el seguimiento del paciente para detectar un mal control del dolor o bien signos de toxicidad del opiáceo.
  - Canviando a un opiáceo que no se metabolice por el CYP3A4 como la morfina o la hidromorfona.
  - Utilizando un régimen alternativo para erradicar el *Helicobacter pylori* que no incluya claritromicina.
  - Valorar el riesgo-beneficio del régimen para erradicar el *H. pylori* en un paciente con comorbilidades.

### • Quinolonas:

La metadona, como analgésico, se utiliza para el tratamiento del dolor de varias etiologías como el producido por cáncer, el relacionado con la inmunodeficiencia por VIH y en el paciente en situación terminal, entre otras. Este tipo de pacientes puede requerir dosis elevadas de metadona con el consiguiente riesgo de efectos adversos; entre ellos, la depresión del SNC y la toxicidad cardíaca. La metadona puede causar prolongación del segmento QT y torsade de pointes dosis-dependiente<sup>53,56,90,97</sup>. En la tabla 3 del capítulo 1 se relacionan los fármacos que pueden prolongar el QT. En un estudio retrospectivo de 33 años, en el que

se recogieron a través de notificación voluntaria 5.503 efectos adversos producidos por la metadona, la prolongación del segmento QT y torsade de pointes representaron el 0,78% y el 0,29%, respectivamente<sup>97</sup>. Recientemente se ha publicado una Guía para el tratamiento del dolor con metadona por vía parenteral en la que se exponen los factores de riesgo de efectos adversos y las recomendaciones para el manejo adecuado del paciente que puede beneficiarse del tratamiento con metadona<sup>98</sup>.

**Los inhibidores del CYP450 pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de la metadona y su toxicidad.** El ciprofloxacino es un inhibidor del CYP3A4 que también puede causar prolongación del segmento QT y torsade de pointes. La administración concomitante en un paciente en tratamiento con metadona puede aumentar el riesgo de toxicidad cardíaca y del SNC.

### A DESTACAR

#### Interacción entre ciprofloxacino y metadona<sup>99</sup>

- **Descripción:** La metadona a dosis altas y las fluoroquinolonas pueden causar prolongación del segmento QT y torsade de pointes. Además, el ciprofloxacino puede aumentar las concentraciones plasmáticas y la toxicidad de la metadona por inhibición de su metabolismo hepático mediado por el CYP3A4. Se ha descrito síncope, letargo y cardiotoxicidad en un paciente de 56 años, en tratamiento con metadona, 120 mg al día tras automedicarse con ciprofloxacino, 400 mg 2 veces al día por una infección de vías respiratorias altas.
- **Recomendación:** Se recomienda monitorizar la posible aparición de efectos adversos producidos por la metadona. Puede ser necesario modificar las dosis.
- **Observaciones:** Ciprofloxacino es una de las quinolonas que tienen un riesgo menor de prolongación del QT, por lo que la interacción se atribuye principalmente a un efecto farmacocinético.
- **Bibliografía:** Nair MK, Patel K, Starer PJ. Ciprofloxacin-induced torsades de pointes in a methadone-dependent patient. *Addiction* 2008; 103: 2062-2064.

### Discusión:

- Tanto la metadona a altas dosis como el ciprofloxacino están asociados a prolongación del segmento QT y torsade de pointes. En este caso, la toxicidad se ha producido por la inhibición del metabolismo de la metadona y aumento de las concentraciones plasmáticas.
- Las infecciones respiratorias de vías altas no deberían tratarse con ciprofloxacino. La interacción se ha producido al tratarse de un caso de automedicación.

- Cuando un paciente está en tratamiento crónico con metadona, si el tratamiento con quinolonas no puede evitarse, se debería monitorizar la posible aparición de sedación, depresión respiratoria y toxicidad cardíaca<sup>58,83</sup>.

- En algunos pacientes puede valorarse el cambio de metadona a morfina.

#### • Antifúngicos azólicos:

**Fluconazol, itraconazol, voriconazol y ketoconazol** aumentan las concentraciones plasmáticas de **fentanilo, metadona y oxycodona**<sup>57,87</sup>. Se produce un aumento de la eficacia analgésica y de los efectos adversos de los opioides, a partir del día siguiente de la asociación. Se han descrito casos de depresión respiratoria por la administración de fluconazol e itraconazol en pacientes en tratamiento crónico con fentanilo transdérmico<sup>100,101</sup>. También se han documentado casos de pérdida del control del dolor en pacientes en tratamiento con **oxycodona** a partir del segundo día de la interrupción del tratamiento con **voriconazol**<sup>102</sup>.

En pacientes que reciben crónicamente analgésicos opiáceos diferentes a morfina o hidromorfona y que deban iniciar un tratamiento con antifúngicos azoles, se deberá reducir la dosis de analgésico opiáceo para evitar el riesgo de depresión respiratoria. Al suspender el antifúngico, se requerirá aumentar la dosis de analgésico para conseguir el alivio del dolor. Otra opción puede ser cambiar el analgésico a morfina o hidromorfona, que no se metabolizan por el CYP3A4.

#### • Fitoterapia

La **bergamotina**, contenida en el **zumo de pomelo** es un fuerte inhibidor del CYP3A4<sup>87</sup>. No se han documentado casos clínicos de interacción con opioides.

La **Echinacea purpurea** es un inhibidor de los enzimas CYP1A2, CYP2D6 y CYP3A4<sup>103</sup>. Tampoco se han descrito problemas clínicos de interacción.

#### Idea clave

- *El metabolismo de los opioides mediado por el CYP3A4 produce metabolitos inactivos. La asociación con un inductor reduce la eficacia y puede causar síntomas de abstinencia. La asociación con un inhibidor aumenta la analgesia y el riesgo de depresión respiratoria.*

#### • Interacción con inhibidores del CYP2D6

La **codeína** es un profármaco que ejerce su efecto analgésico después de metabolizarse a morfina mediante el CYP2D6. Sólo un 10% se transforma en morfina. Actualmente se pone en duda si el efecto analgésico es debido totalmente a la morfina o también al metabolito mayoritario que se forma por glucuronidación, la codeína-glucurónico, que tendría también actividad agonista. Esta hipótesis todavía no puede confirmarse, pero lo que sí que se ha demostrado es que el efecto analgésico de la codeína está reducido en los individuos con genotipo de metabolizadores lentos y cuando se administra conjuntamente un inhibidor del CYP2D6 como la fluoxetina, paroxetina, los antidepressivos tricíclicos, la amiodarona o la quinidina<sup>87,88,89</sup>.

La **oxycodona** y el **tramadol** también se metabolizan por el CYP2D6, aunque en menor proporción que por la vía del CYP3A4<sup>87</sup>. Al asociar un inhibidor del CYP2D6 disminuyen las concentraciones plasmáticas y el AUC del metabolito, pero no siempre repercute en un efecto sobre la analgesia, ya que tanto oxycodona como tramadol tienen efecto analgésico.

El tramadol se metaboliza por el CYP2D6 a M1, que es más activo que el tramadol como agonista opiáceo  $\mu$ . El tramadol es más potente como inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina. En el paciente en cuidados paliativos que está polimedicaado y en tratamiento con tramadol hemos de tener presente un riesgo doble si toma conjuntamente un inhibidor del CYP2D6; por una parte el efecto analgésico opiáceo puede verse reducido y por otra, se incrementa la toxicidad serotoninérgica, que puede ser aditiva o desembocar en un síndrome serotoninérgico si se combina con fármacos serotoninérgicos<sup>53</sup> (ver más adelante).

La oxycodona se metaboliza por el CYP2D6 a oximorfona, dos veces más potente que la oxycodona. La administración simultánea de quinidina dio como resultado el aumento de la C<sub>max</sub> en un 11%, del AUC en un 11% y del t<sub>1/2</sub> del 14%. También se observó un aumento de la concentración de noroxycodona por desviación hacia el metabolismo mediado por el CYP3A4<sup>74</sup>. No se alteraron los efectos farmacodinámicos de la oxycodona, es decir, no tuvo un efecto significativo sobre la analgesia. Esta interacción puede observarse para otros inhibidores potentes del CYP2D6, como paroxetina<sup>104</sup> y fluoxetina y otros inhibidores de la recaptación de serotonina, aunque la interacción más relevante, en este caso, es el riesgo de síndrome serotoninérgico, por un mecanismo hasta ahora no bien establecido.

#### Idea clave

- *El metabolismo de los opioides mediado por el CYP2D6 produce metabolitos con actividad analgésica.*
- *La asociación con inhibidores no produce una alteración significativa de la analgesia, a excepción de la combinación con codeína.*

- **Interacción con inhibidores/inductores de las UGT.** La morfina se metaboliza principalmente por glucuronidación mediante los enzimas UGT-2B7 y UGT-1A3 a morfina-6-glucurónido (M6G) y a morfina-3-glucurónido (M3G) respectivamente, aunque cada enzima puede estar involucrado en la formación de los dos productos. Se forma más cantidad de M3G (50%) que de M6G (5-15%). La M3G no tiene actividad analgésica y produce excitación del sistema nervioso central. Se le ha asociado con la producción de alodinia, mioclonos y convulsiones. La M6G tiene una potencia analgésica superior a la morfina<sup>86,87,88,89</sup>.

La inducción de las UGT produciría un aumento de la analgesia, debido a un incremento de la M6G y la disminución del efecto de la morfina por aumento del metabolismo a M3G. La interacción de rifampicina cuando se administra conjuntamente con morfina no parece que sea debido a un efecto sobre la actividad de las UGT, sino sobre otros sistemas enzimáticos (CYP3A4 y Gp-P), como se ha comentado anteriormente<sup>86,88,89</sup>.

El efecto de la inhibición de las UGT sobre el efecto de la morfina sería el resultado de la disminución de la analgesia debida a la M6G y a un aumento de la analgesia producida por la morfina, debido a una disminución del metabolismo a M3G. El diclofenaco es un potente inhibidor de las UGT y tiene un efecto ahorrador de opioide. Sin embargo, no altera de forma significativa la farmacocinética de la codeína, morfina ni de la metadona<sup>88,89</sup>.

Se ha observado cierto grado de polimorfismo de las UGT-2B7 y UGT-1A3 pero sin afectar la producción de M3G y M6G ni la eficacia analgésica de la morfina.

- **Eliminación.** Los fármacos que **acidifican o alcalinizan la orina** pueden alterar la eliminación de metadona, puesto que el aclaramiento de metadona se incrementa a pH ácido y se reduce a pH alcalino<sup>78</sup>.

#### 4. Terapia Coadyuvante

Los tratamientos coadyuvantes en analgesia se utilizan para mejorar el control del dolor por parte de los analgésicos convencionales. Es decir, son fármacos, en ocasiones sin evidencia de una acción analgésica propia, que co-administrados con analgésicos convencionales contribuyen a disminuir el dolor por otros mecanismos. Pero en muchas ocasiones, este tipo de fármacos constituyen el único tratamiento para patologías específicas, por lo que dejan de ser fármacos coadyuvantes para convertirse en analgésicos de puro derecho. Dentro de este grupo de fármacos podemos considerar a los **antidepresivos** y **antiepilépticos** y un ejemplo clásico es el tratamiento con carbamazepina para la neuralgia del trigémino<sup>105,106,107,108</sup>.

La Organización Mundial de la Salud, en el año 1986 diseñó un plan terapéutico sencillo para el tratamiento analgésico del dolor crónico. Se trata de una escalera analgésica que consta de tres peldaños correspondientes a tres categorías de analgésicos: analgésicos periféricos,

analgésicos opioides débiles y analgésicos opioides potentes. En todos los peldaños, además del analgésico correspondiente, siempre se puede añadir, cuando sea necesario, medicamentos coadyuvantes o coanalgésicos<sup>109</sup>.

Dado que el tratamiento de algunos síndromes dolorosos, en ocasiones es muy complejo, se utilizan de forma concomitante fármacos de grupos farmacológicos diferentes, para poder controlar el dolor. Esto hace que se puedan provocar efectos secundarios debido a la politerapia, ya que pueden provocar diversas interacciones farmacológicas.

Analizaremos a continuación las interacciones farmacológicas de estos fármacos antidepresivos y antiepilépticos.

#### 4.1. Fármacos antidepresivos

Los antidepresivos son los fármacos psicotropos más ampliamente utilizados en el tratamiento del dolor. Se consideran fármacos coadyuvantes, pero son de primera elección en muchos síndromes de dolor neuropático, al potenciar la acción de los analgésicos y permitir la reducción de las dosis de analgésicos y opioides. Estos fármacos tienen actividad analgésica por sí mismos<sup>110,111,112,113</sup>.

En el tratamiento del dolor se utilizan fundamentalmente dos antidepresivos, la **amitriptilina**, antidepresivo tricíclico (ADT), y la **duloxetina**, inhibidor de la recaptación de noradrenalina y serotonina (ISRNS).

##### 4.1.1. Amitriptilina

La amitriptilina, al igual que el resto de los ADT antagoniza receptores colinérgicos y muscarínicos. La acción analgésica de la amitriptilina está mediada por la potenciación de las vías serotoninérgicas y de las endorfinas a nivel central.

Los pacientes con riesgo cardíaco tienen muchas limitaciones para su utilización porque prolongan el segmento QT. También pueden provocar trastornos del ritmo cardíaco, sobretodo bloqueo auriculoventricular, insuficiencia cardíaca congestiva, IAM antiguo. Debe administrarse con precaución en pacientes con disfunción hepática y se debe disminuir las dosis en pacientes ancianos<sup>110,111,112,113</sup>.

Otros efectos secundarios que pueden contribuir a la aparición de interacciones farmacológicas son los antimuscarínicos, especialmente sequedad de boca, visión borrosa, retención urinaria y estreñimiento.

Dado que en muchas ocasiones los antidepresivos se administran asociados a analgésicos opioides o antiepilépticos, se debe tener en cuenta que las reacciones adversas pueden ser

el resultado de una interacción farmacodinámica, a causa de la suma o potenciación de los efectos secundarios de otros fármacos, y en ocasiones puede complicarse por la coexistencia de interacciones farmacocinéticas.

#### 4.1.1.1. Interacciones farmacodinámicas

Los antidepresivos, al inhibir la recaptación de noradrenalina, potencian las acciones farmacológicas de esta amina. Bloquean la acción de los compuestos que para ejercer sus efectos farmacológicos deben incorporarse a la terminación presináptica, utilizando el mismo mecanismo de transporte que la noradrenalina.

- **Fármacos que pueden prolongar el intervalo QT:** Uno de los efectos adversos de la amitriptilina es la posible prolongación del segmento QT. Aunque cuando se utiliza como analgésico las dosis no suelen superar los 75 mg al día, las arritmias y *torsades de pointes* son uno de los efectos que se deben controlar, y si es posible, evitar la asociación de estos fármacos. En la tabla 3 del capítulo 1 se relacionan los fármacos que pueden prolongar el QT.
- **Analgésicos opiáceos:** Se puede potenciar el efecto sedante. Si el opiáceo es morfina puede aumentar el efecto analgésico de la morfina<sup>114</sup>.
- **Inhibidores de la MAO.** También potencian la acción de los IMAO, por lo que su uso concomitante está contraindicado. Pueden provocar hiperpirexia, convulsiones, crisis hipertensiva, y excepcionalmente muerte. Hay que tener precaución con linezolid, antibiótico con efecto IMAO<sup>110,115,116,117,118</sup>.

## A DESTACAR

### Interacción entre antidepresivos tricíclicos y linezolid

- **Descripción:** Los antidepresivos tricíclicos potencian la toxicidad de los IMAO, posiblemente por aumento sinérgico de los niveles de monoaminas en el sistema nervioso central, con riesgo de aumento de la tensión arterial. También se ha descrito un caso de síndrome serotoninérgico (agitación, diarrea, fiebre, hiperreflexia, diaforesis, incoordinación, mioclonus, temblores) con amitriptilina.
- **Recomendación:** La FDA alerta del riesgo de síndrome serotoninérgico. El laboratorio fabricante de linezolid recomienda también evitar esta asociación si no se disponen de los medios necesarios para realizar un estrecho control de la tensión arterial. Han de

pasar 2 semanas, después de suspender uno de los dos fármacos, para iniciar tratamiento con el otro. Monitorizar al paciente, por si apareciesen síntomas de síndrome serotoninérgico.

- **Observaciones:** El linezolid es un antibiótico que tiene un efecto inhibitorio de la monoamino oxidasa (MAO) reversible no selectiva. Dos de sus metabolitos se relacionan estructuralmente con la moclobemida, lo que hace que su asociación con otros fármacos pueda tener consecuencias graves para los pacientes.
- **Bibliografía:** FDA.FDA. Zyvox (linezolid): Drug Safety Communication: Serious CNS Reactions Possible When Given to Patients Taking Certain Psychiatric Medications. Internet Document: [3 pag], 21 Oct 2011. Disponible en: <http://www.fda.gov/Safety/Med-Watch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm265479.htm>  
FDA.FDA Drug Safety Communication: Serious CNS reactions possible when linezolid (Zyvox) is given to patients taking certain psychiatric medications. Internet Document: [2 pag], 26 Jul 2011. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm265305.htm>  
Ficha técnica de Zyvoxid. <https://sinaem4.agemed.es/consaem> (consultado el 6 de mayo de 2006).

## Discusión

- El hecho de que linezolid sea un antibiótico hace que no se asocie a los riesgos de los IMAO. El que sea de dispensación hospitalaria puede facilitar aún más el riesgo de interacción con terapia de prescripción comunitaria, como es el caso de los antidepresivos tricíclicos u otros fármacos serotoninérgicos.

- **Alcohol:** No está recomendado el uso concomitante de antidepresivos con alcohol y otros depresores del SNC, por potenciación de los efectos depresores.
- **Disulfiramo:** Puede inhibir el metabolismo de la amitriptilina y aumentar su efecto terapéutico. También, aunque excepcionalmente, puede ocasionar toxicidad.

#### 4.1.1.2. Interacciones farmacocinéticas

Las más importantes son las que afectan al metabolismo oxidativo de la amitriptilina, ya que ésta no es ni inductor ni inhibidor potente de las isoenzimas del P450. El CYP2D6 es el mayor responsable de su metabolismo, por lo que su asociación con inhibidores de esta isoenzima pueden aumentar sus concentraciones plasmáticas y el riesgo de toxicidad (ver tabla 6 del capítulo 1)<sup>110,115,116,117,118</sup>.

**CASO CLÍNICO****Interacción entre amitriptilina y tramadol**

- **Descripción:** Se ha descrito un caso de síndrome serotoninérgico en una paciente de 79 años durante el tratamiento con tramadol y amitriptilina. La amitriptilina inhibe el isoenzima CYP2D6 que metaboliza el tramadol, causando un aumento de las concentraciones plasmáticas y de su toxicidad, y una disminución de las de su metabolito activo, reduciendo su efecto analgésico.
- **Recomendación:** Si es posible, evitar esta asociación. Si no, controlar la posible toxicidad y el efecto analgésico.
- **Bibliografía:** Kitson R, Carr B. Tramadol and severe serotonin syndrome. *Anaesthesia* 2005; 60: 934-935.  
Justo D, Prokhorov V, Heller K, Zeltser D. Torsade de pointes induced by psychotropic drugs and the prevalence of its risk factors. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2005; 111: 171-176.

**CASO CLÍNICO****Interacción entre amitriptilina y amiodarona**

- **Descripción:** Aumento del riesgo de cardiotoxicidad por prolongación del segmento QT que puede provocar arritmias severas, "torsade de pointes" y parada cardíaca. La amiodarona, además, inhibe la actividad del isoenzima CYP2D6, pudiendo aumentar las concentraciones plasmáticas de la amitriptilina y el riesgo de toxicidad. Se han descrito síntomas extrapiramidales en una mujer de 82 años, en tratamiento con amitriptilina, 50 mg al día, a las tres semanas de iniciar tratamiento con amiodarona, 200 mg al día.
- **Recomendación:** Evitar la administración conjunta, especialmente en pacientes de riesgo. Valorar la sustitución por otras alternativas terapéuticas.
- **Bibliografía:** Pawar PS, Woo DA. Extrapyramidal symptoms with concomitant use of amitriptyline and amiodarone in an elderly patient. *American Journal of Geriatric Pharmacotherapy* 2010; 8: 595-598.  
Ficha técnica de Trangorex. <https://sinaem4.agedmed.es/consaem> (consultado el 16 de junio de 2007).  
Justo D, Prokhorov V, Heller K, Zeltser D. Torsade de pointes induced by psychotropic drugs and the prevalence of its risk factors. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2005; 111: 171-176.

**Discusión**

- En estos ejemplos, a la interacción farmacodinámica se suma la interacción farmacocinética.
- Como factores de riesgo se citan: género femenino, enfermedad cardíaca previa, dosis altas de fármacos, antecedentes familiares de riesgo de prolongación del segmento QT e hipokalemia.

**4.1.2. Duloxetina**

Es un antidepresivo inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina. Posee una acción inhibitoria del dolor probablemente relacionada con la potenciación de la actividad serotoninérgica y noradrenérgica en el SNC, resultando en un descenso de la percepción del dolor. No tiene actividad significativa a nivel de los receptores muscarínicos, histamina-1,  $\alpha_1$ -adrenérgicos, dopaminérgicos ni opioides; tampoco sobre los canales  $\text{Na}^+$ - dependientes<sup>110,119,120</sup>.

**4.1.2.1. Interacciones farmacodinámicas**

Tiene importantes interacciones farmacodinámicas con los antidepresivos IMAO, ADT e ISRS, debido al riesgo de síndrome serotoninérgico.

- **Antidepresivos IMAO, ADT e ISRS:** El tratamiento concomitante de antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y adrenalina, como la duloxetina, con IMAO, ADT o ISRS aumenta el riesgo de aparición de síndrome serotoninérgico. Si es posible, evitar esta asociación. Si no, vigilar la aparición del síndrome serotoninérgico, que puede cursar con hipertensión, hipertermia, agitación, diarrea, hiperreflexia, diaforesia, incoordinación, mioclonos, temblor y alteraciones del estado mental. No hay que olvidar que el linezolid, antibiótico de uso hospitalario tiene una estructura IMAO y deben tenerse las mismas precauciones. Esta contraindicada la asociación con fluvoxamina, que es además un potente inhibidor del CYP1A2<sup>121</sup>.

**CASO CLÍNICO****Interacción entre duloxetina y linezolid**

- **Descripción:** Se ha descrito síndrome serotoninérgico en una paciente en tratamiento con duloxetina, a dosis elevadas, tras administrarle linezolid, por aumento del efecto serotoninérgico.
- **Recomendación:** La FDA alerta de este riesgo. Si es posible, evitar esta asociación; si no, dejar pasar 2 semanas, tras suspender el linezolid y 5 días tras suspender duloxetina, para iniciar tratamiento con el otro. Y si tampoco es posible, utilizar dosis bajas y advertir al paciente o al personal sanitario para que vigile la aparición de efectos adversos (agitación, diarrea, fiebre, hiperreflexia, diaforesia, incoordinación, mioclonos, temblor). Podría ser necesario suspender la duloxetina o reducir la dosis.
- **Observaciones:** El efecto apareció a las pocas horas de administrar el linezolid, y desapareció a las 24-48 horas tras suspender la duloxetina.
- **Bibliografía:** FDA.FDA. Zyvox (linezolid): Drug Safety Communication: Serious CNS Reactions Possible When Given to Patients Taking Certain Psychiatric Medications. Document: [3 pag], 21 Oct 2011. Disponible en: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm265479.htm>.  
FDA.FDA Drug Safety Communication: Serious CNS reactions possible when linezolid (Zyvox) is given to patients taking certain psychiatric medications. Document: [2 pag], 26 Jul 2011. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm265305.htm>  
Ficha técnica de Cymbalta. [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000572/WC500036781.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000572/WC500036781.pdf) (consultado el 10 de diciembre de 2011).  
Strouse TB, Kerrihard TN, Forscher CA, Zakowski P. Serotonin syndrome precipitated by linezolid in a medically ill patient on duloxetine. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2006; 26: 681-683.

**Discusión**

- El linezolid es un antibiótico que tiene un efecto inhibitorio de la monoamino oxidasa (MAO) reversible no selectiva. Dos de sus metabolitos se relacionan estructuralmente con la moclobemida, lo que hace que su asociación con otros fármacos pueda tener consecuencias graves para los pacientes.
- En ocasiones es necesaria la administración del antibiótico, sin poder esperar al tiempo de lavado.

**4.1.2.2. Interacciones farmacocinéticas**

Tiene importantes interacciones con los inhibidores del CYP1A2, isoenzima responsable del metabolismo de la duloxetina.

- **Inhibidores del CYP1A2:** La fluvoxamina y el ciprofloxacino son potentes inhibidores de este isoenzima, por lo que su asociación con duloxetina está contraindicada<sup>121</sup>.

**CASO CLÍNICO****Interacción entre duloxetina y ciprofloxacino**

- **Descripción:** El isoenzima CYP1A2 está implicado en el metabolismo de la duloxetina, por lo que la asociación de duloxetina con inhibidores potentes de CYP1A2 puede aumentar las concentraciones plasmáticas de duloxetina y el riesgo de toxicidad.
- **Recomendación:** El laboratorio fabricante de duloxetina recomienda evitar su asociación con inhibidores potentes de CYP1A2 como el ciprofloxacino.
- **Observaciones:** La fluvoxamina, otro potente inhibidor del CYP1A2, administrado a la dosis de 100 mg al día, disminuyó el aclaramiento plasmático de duloxetina alrededor del 77 % y aumentó en 6 veces el AUC.
- **Bibliografía:** Ficha técnica de Xeristar. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/xeristar/H-573-PI-es.pdf> (consultado el 10 de octubre de 2011).

**Discusión**

- Aunque no hay datos del efecto del ciprofloxacino sobre la duloxetina, en la ficha técnica se recogen los datos de la interacción con fluvoxamina, otro potente inhibidor del CYP1A2, lo que puede dar idea del riesgo de esta asociación.
- El hecho de que la duloxetina pueda ser un medicamento de uso crónico, y el que el ciprofloxacino sea un antibiótico ampliamente utilizado, hace que deba tenerse presente el riesgo de esta interacción.

**4. 2. Fármacos antiepilépticos**

Este grupo de fármacos están especialmente indicados en el tratamiento de la epilepsia, pero algunos de ellos se utilizan en el tratamiento del dolor neuropático (DN) sobretodo para dolores lancinantes, que sugieren la existencia de una lesión nerviosa, como la neuralgia del trigémino,

neuralgia postherpética y neuropatía diabética. Se pueden utilizar en forma de monoterapia o asociados a los antidepresivos u otros fármacos.

El mecanismo de acción de este grupo de fármacos se basa en la estabilización de la membrana neuronal, disminuyendo el número de descargas repetitivas en el nervio lesionado por distintos mecanismos. Estos fármacos están indicados en gran variedad de síndromes dolorosos.

Los antiepilépticos más utilizados son **carbamazepina**, **gabapentina**, **pregabalina**, **lamotrigina**, **topiramato** y **oxcarbazepina**, aunque los únicos que tienen la indicación en el tratamiento del DN, son la gabapentina en el DN periférico y la pregabalina en el DN periférico y central.

#### 4.2.1. Carbamazepina

Se desconoce el mecanismo de acción exacto por el cual ejerce su efecto analgésico. Es el antiepiléptico con efecto analgésico con más experiencia de uso, por lo cual es el antiepiléptico mejor conocido respecto a sus interacciones farmacológicas.

Su efecto sobre la supresión del dolor está probablemente mediado por mecanismos centrales y periféricos. Actúa disminuyendo la conductancia de Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, y suprimiendo la actividad periférica ectópica espontánea.

Experimenta una considerable metabolización por el isoenzima CYP3A4 para transformarse en el metabolito activo carbamazepina-10,11-epóxido que más tarde se metaboliza de nuevo.

El uso concomitante de inhibidores o inductores de la CYP3A4 puede dar lugar a toxicidad o a una disminución de la eficacia<sup>122</sup>.

##### 4.2.1.1. Interacciones farmacodinámicas

Son las menos significativas y en ocasiones a ellas se le suman los efectos farmacocinéticos. Entre las farmacodinámicas se encuentran:

- **Bloqueantes neuromusculares: (atracurio, pancuronio, vecuronio):** disminución del efecto bloqueante neuromuscular, por posible efecto antagónico sobre la placa neuromotriz.
- **Litio:** potenciación de la neurotoxicidad (ataxia, nistagmo, temblores) por una posible reacción neurotóxica de origen sinérgico, como consecuencia de un efecto conjunto sobre el metabolismo neuronal del sodio.

##### 4.2.1.2. Interacciones farmacocinéticas

Por ser uno de los inductores enzimáticos más potentes y conocidos, este tipo de interacciones tienen una gran importancia. Induce el CYP3A4, el CYP1A2, el CYP2B6, los isoenzimas del CYP2C, la glucuronidación y la epóxido-hidroxiación. Por lo que puede aumentar el metabolismo hepático de muchos medicamentos inhibiendo su efecto terapéutico. En la tabla 5 del capítulo 1 se describen los sustratos del CYP3A4. Y por ser sustrato del CYP3A4 también puede ser objeto de interacción farmacocinética. En la tabla 7 se describen las interacciones más importantes.

**Tabla 7.**  
Interacciones farmacocinéticas de la carbamazepina

<b>Acetazolamida:</b> aumento de los niveles plasmáticos (30-50%) de carbamazepina, con posible potenciación de la toxicidad.
<b>Antineoplásicos (bleomicina, ciclofosfamida, cisplatino, daunorubicina, doxorubicina, metotrexato, vincristina, vinblastina):</b> disminución de los niveles plasmáticos de carbamazepina, con posible inhibición de su efecto, por la alteración de la mucosa digestiva causada por los antineoplásicos.
<b>Barbitúricos:</b> disminución de los niveles plasmáticos de carbamazepina, y posible inhibición de su efecto.
<b>Hipolipemiantes (gemfibrozilo):</b> disminución del aclaramiento de carbamazepina (23-38%) con posible potenciación de su acción y/o toxicidad.
<b>Isotretinoína:</b> aumento del aclaramiento de carbamazepina, con posible inhibición de su efecto. No se ha establecido el mecanismo.
<b>Terbinafina:</b> potenciación de la toxicidad de carbamazepina, con cuadros de necrosis epidérmica tóxica.
<b>Topiramato.</b> La carbamazepina podría reducir los niveles plasmáticos de topiramato. También se han descrito casos de sobredosis por carbamazepina en pacientes tratados con dosis máximas de ésta junto con topiramato.
<b>Vigabatrina.</b> Aunque por regla general parece que la vigabatrina no afecta a la farmacocinética de carbamazepina, se han descrito aumentos y disminuciones de los niveles plasmáticos de ésta. Se recomienda controlar los niveles plasmáticos de carbamazepina al iniciar o terminar un tratamiento con vigabatrina.

**CASO CLÍNICO****Interacción entre carbamazepina y anticonceptivos hormonales**

- **Descripción:** La carbamazepina induce el metabolismo de los estrógenos y progestágenos, disminuyendo su efecto terapéutico, también el de los anticonceptivos orales. La Australian Therapeutic Good Administration (TGA) ha recibido 32 casos de fracaso terapéutico y embarazo en mujeres en tratamiento con etonogestrel implante que habían tomado carbamazepina.
- **Recomendación:** Evitar el uso concomitante y si son anticonceptivos utilizar métodos alternativos o adicionales.
- **Bibliografía:** Unintended pregnancy due to interaction between etonogestrel implant (Implanon) and carbamazepine. Australian Prescriber 2010; 33: 185.

**CASO CLÍNICO****Interacción entre carbamazepina e Inhibidores de la proteasa**

- **Descripción:** La carbamazepina es un inductor del isoenzima CYP3A4 y puede disminuir las concentraciones plasmáticas de los inhibidores de la proteasa. Por otro lado los inhibidores de la proteasa inhiben el metabolismo de la carbamazepina por su efecto inhibitorio sobre el mismo isoenzima.
- **Recomendación:** Vigilar la aparición de toxicidad de la carbamazepina y monitorizar los efectos farmacológicos del inhibidor de la proteasa (carga viral) y, si es posible, sus concentraciones plasmáticas. En el caso de darunavir/ritonavir, esta asociación está contraindicada. Si se administra con lopinavir/ritonavir o con nelfinavir, se recomienda reducir la dosis de carbamazepina un 25-50% y ajustar posteriormente según niveles y tolerancia.
- **Observaciones:** Los laboratorios fabricantes de darunavir y telaprevir contraindican esta asociación.
- **Bibliografía:** Ficha técnica de Incivo. [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002313/WC500115529.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002313/WC500115529.pdf) (consultado el 29 de diciembre de 2011).  
Ficha técnica de Prezista. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/prezista/prezista.htm> (consultado el 30 de mayo de 2011).

**Discusión**

- Al ser la carbamazepina un potente inductor enzimático de los CYP3A4, el CYP1A2 y de los isoenzimas del CYP2C, el riesgo de interacción es muy elevado, ya que la mayoría de los medicamentos se metabolizan por estos isoenzimas, como ya se describió en el capítulo 1.
- El hecho de que sea un medicamento muy utilizado, hace que se conozcan bien las interacciones que puede causar y que se utilice con precaución.

**4.2.2. Gabapentina**

La gabapentina fue sintetizada como un análogo estructural del neurotransmisor inhibidor ácido gamma-amino-butírico (GABA), pero el mecanismo de acción de gabapentina es diferente al de otros fármacos que interaccionan con la sinapsis GABA, como el valproato sódico, las benzodiazepinas, los inhibidores de la GABA transaminasa, los inhibidores de la recaptación del GABA, los agonistas del GABA y los profármacos del GABA. No presenta interacciones con el receptor GABA ni se transforma en GABA<sup>123</sup>.

**4.2.2.1. Interacciones farmacológicas**

La gabapentina no actúa como inhibidor o inductor de los isoenzimas del citocromo P450, ni tampoco parece que se metabolice por este sistema enzimático, por lo que el riesgo de interacción es mucho menor que con los antiepilépticos antiguos. No se han descrito interacciones graves, que pongan en peligro la vida del paciente ni que ocasionen el ingreso hospitalario.

- **Antiácidos:** Se produce una disminución de la biodisponibilidad, aproximadamente en un 20%, cuando se administra junto a antiácidos que contengan **hidróxido de aluminio o magnesio**. Se recomienda tomar el fármaco 2 horas después de la administración de antiácidos.

**4.2.3. Pregabalina**

La **pregabalina** es una modificación química del GABA, el (S)-3-isobutilgaba, siendo el enantiómero S el único que es farmacológicamente activo. Su mecanismo de acción se basa en la capacidad de ligarse a la fracción subunidad  $\alpha$ -2- $\delta$  de los canales de calcio voltaje dependientes en el SNC, afinidad que parece ser mayor que la que posee gabapentina. Esta unión provoca una modulación en la entrada del ión calcio y como consecuencia una disminución en la liberación de neurotransmisores excitadores como glutamato, noradrenalina y sustancia P, y por tanto, una disminución de la excitabilidad neuronal patológica<sup>124</sup>.

#### 4.2.3.1. Interacciones farmacológicas

No influye sobre el metabolismo de otros fármacos, ni su eliminación resulta influida por otros antiepilépticos.

En la ficha técnica del medicamento se alerta del riesgo de interacción, aunque no se han descrito interacciones graves:

- **Depresores del Sistema Nervioso Central:** Durante la experiencia post-comercialización se han notificado casos de insuficiencia respiratoria y coma en pacientes en tratamiento con pregabalina y otros medicamentos depresores del SNC. En ensayos clínicos se ha observado con alcohol, lorazepam y con oxycodona parece tener un efecto aditivo en la alteración de la función cognitiva y motora causada por oxycodona<sup>124</sup>.

#### 4.2.4. Lamotrigina

Derivado feniltriácínico que bloquea los canales de Na<sup>+</sup> voltaje dependientes e inhibe la liberación de glutamato. Los efectos más frecuentes son: vértigo, ataxia, somnolencia, cefalea, diplopia, visión borrosa, náuseas y vómitos. Aunque la incidencia del rash es infrecuente, puede ser una complicación grave. Los efectos secundarios son más intensos en pacientes que también toman valproato, una situación que no es común en el tratamiento del dolor neuropático<sup>125</sup>.

##### 4.2.4.1. Interacciones farmacológicas

No influye sobre el metabolismo de otros antiepilépticos, pero sus concentraciones plasmáticas pueden alterarse por otros fármacos:

- **Fenitoína, carbamazepina, barbitúricos**, las concentraciones plasmáticas de la lamotrigina pueden reducirse a más de la mitad por posible inducción metabólica, lo que puede causar fracaso terapéutico.
- **Ácido valproico**, puede reducirse su metabolismo y aumentar el riesgo de toxicidad de la lamotrigina.
- **Fluoxetina, olanzapina** y los **anticonceptivos hormonales** pueden reducir las concentraciones plasmáticas de la lamotrigina y ésta puede aumentar las de la **clozapina**.

#### 4.2.5. Topiramato

Es un antiepiléptico, estructuralmente distinto a los otros. Bloquea los canales de Na<sup>+</sup> y facilita la acción del GABA. Antagoniza la actividad neuroexcitatoria del receptor AMPA/ kainato del glutamato sin afectar al receptor NMDA<sup>126</sup>.

#### 4.2.5.1. Interacciones farmacológicas

El topiramato induce el CYP3A4 y la β-oxidación e inhibe ligeramente el CYP2C19. Es metabolizado parcialmente por el sistema isoenzimático del citocromo P450. No influye en las concentraciones plasmáticas de carbamazepina o fenobarbital pero aumenta las de fenitoína en un 25% y reduce las de ácido valproico en un 13%.

- **Carbamazepina, fenitoína y fenobarbital** reducen sus niveles más del 50%, por posible inducción enzimática.
- Reduce las concentraciones de los **anticonceptivos orales** y de forma discreta las de la **digoxina** (12%).

#### 4.2.6. Oxcarbazepina

Es un análogo de la carbamazepina que tiene mejor tolerabilidad, seguridad y perfil farmacocinético comparado con la carbamazepina.

Se metaboliza por los enzimas citosólicos reduciéndola a un derivado monohidroxido (MHD) que es responsable de la mayoría de sus efectos farmacológicos. La oxcarbazepina y el MHD comparten los efectos de la carbamazepina sobre los canales de Na<sup>+</sup> voltaje dependientes e inhiben la liberación de neurotransmisores excitatorios.

##### 4.2.6.1. Interacciones farmacológicas

Induce el CYP3A4, por lo que puede llevar a un fallo en el tratamiento con los fármacos sustratos de esta isoenzima (ver tabla 5 del capítulo 1). También actúa, débilmente, sobre el CYP2C19, pudiendo aumentar las concentraciones plasmáticas de los sustratos de esta isoenzima, aunque de forma no significativa<sup>127</sup>.

- Induce el **CYP3A4**, aunque algo menos que la carbamazepina, pero deben tenerse las mismas precauciones, ya que puede ser un inductor potente de esta isoenzima y causar fallo terapéutico de los fármacos sustratos de esta isoenzima (ver tabla 5 del capítulo 1).
- Uno de sus efectos adversos es la hiponatremia, por lo que debe darse con precaución si se administra con **AINE** o **diuréticos**.

## 5. BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica de Gelocatil. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima>. [Consultado el 15 de noviembre de 2011].
2. Self TH, Chrisman CR, Baciewicz AM, Bronze MS. Isoniazid drug and food interactions. *Aj m Med Sci*. 1999; 317 (5): 304-11.
3. Goorhuis JF, Verkade HJ, Brouwer OF. Acute hepatic injury in a child with Dravet syndrome: no protective effect of stiripentol. *Seizure: European Journal of Epilepsy* 2008; 17: 477-8.
4. Back DJ, Orme ML. Pharmacokinetic drug interactions with oral contraceptives. *Clin Pharmacokinet*. 1990; 18 (6): 472-84.
5. Jickling G, Heino A, Ahmed SN. Acetaminophen toxicity with concomitant use of carbamazepina. *Epileptic Disord*. 2009; 11 (4): 329-32.
6. Nicolai J, Gunning B, Leroy PL, Ceulemans B, Vles JSH. Acute hepatic injury in four children with Dravet syndrome: valproic acid, topiramate or acetaminophen? *Seizure: European Journal of Epilepsy* 2008; 17: 92-7.
7. Ficha técnica de Aldocumar. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima>. [Consultado el 25 de noviembre de 2011].
8. Hughes GJ, Patel PN, Saxena N. Effect of acetaminophen on international normalized ratio in patients receiving warfarin therapy. *Pharmacotherapy*. 2011; 31 (6): 591-7.
9. Zhang Q, Bal-dit-Sollier C, Drouet L, Simoneau G, Alvarez JC, et al. interaction between acetaminophen and warfarin in adults receiving long-term oral anticoagulants: a randomized controlled trial. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011; 67 (3): 309-14.
10. Pinson GM, Beall JW, Kyle JA. A review of warfarin dosing with concurrent acetaminophen therapy. *J Pharm Pract*. 2013 Jun 3.
11. Ng F-H, Wong S-Y, Lam K-F, Chang C-M, Lau Y-K, et al. Gastrointestinal bleeding in patients receiving a combination of aspirin, clopidogrel, and enoxaparin in acute coronary syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2008; 103: 865-71.
12. Prymula R, Siegrist C-A, Chlibek R, Zemlickova H, Vackova M, et al. Effect of prophylactic paracetamol administration at time of vaccination on febrile reactions and antibody responses in children: two open-label, randomised controlled trials. *Lancet* 2009; 374: 1339-50.
13. Bandschapp O, Filitz J, Urwyler A, Koppert W, Ruppen W. Topisetron blocks analgesic action of acetaminophen: a human pain model study. *Pain*. 2011; 152 (6): 1304-10.
14. Jokela R, Ahonen J, Seitsonen E, MARjakangas P, Korttila K. The influence of ondansetron on the analgesic effect of acetaminophen after laparoscopic hysterectomy. *Clin Pharmacol Ther*. 2010; 87 (6): 672-8.
15. Ficha técnica de Nolotil. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima> [Consultado el 25 de noviembre de 2011].
16. Thonhofer R, Kriessmayr M, Thonhofer U, Wipfler E, Uitz E, et al. Rheumatoid arthritis patients with therapy-induced myelodysplastic syndrome present with long-term remission after recovery. *Scandinavian Journal of Rheumatology* 2007; 36: 149-51.
17. Bacracheva N, Tyutyulkova N, Drenska A, Gorantcheva J, Schinzel S, et al. Effect of cimetidine on the pharmacokinetics of the metabolites of metamizol. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 1997; 35 (7): 275-81.
18. Caraco Y, Zylber-Katz E, Fridlander M, Admon D, Levy M. The effect of short-term dipyron administration on cyclosporin pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol*. 1999; 55 (6): 475-8.
19. Domínguez-Ramírez AM, Cortés-Arroyo AR, Y de la Peña MH, López JR, López-Muñoz FJ. Effect of metamizol on morphine pharmacokinetics and pharmacodynamics after acute and subchronic administration in arthritic rats.
20. Domeneque-Valiente N, Prieto-Andres P, Lozano-Ortiz R, Andrés-Arribas I. Interacción farmacocinética entre metadona y metamizol: a propósito de 53 casos. *Med Clin (Barc)*. 2012; 138: 498-9.
21. Ficha técnica de Leponex. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima> [Consultado el 25 de noviembre de 2011].
22. Moreno-Rocha LA, Domínguez-Ramírez AM, Cortés-Arroyo AR, Bravo G, López-Muñoz FJ. Antinociceptive effects of tramadol in co-administration with metamizol after single and repeated administrations in rats. *Pharmacol Biochem Behav*. 2012; 103 (1): 1-5.

23. Ibáñez A, Alcalá M, García J, Puche E. Interacciones medicamentosas en pacientes de un servicio de medicina interna. *Farm Hosp*. 2008; 32 (5): 293-7.
24. Lexi-Comp Inc. Copyright© 1978-2006. <http://www.uptodate.com/crslsql/interact/frameset.jsp>.
25. Kindla J, Müller F, Mieth M, Fromm MF, König J. influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs on organion anion transporting polypeptide (OATP) 1B1- and OATP1B3-mediated drug transport. *Drug Metab Dispos*. 2011; 39 (6): 1047-53.
26. Penot J-P, Pradeau F. Iatrogenic dementia and extrapyramidal syndrome: rare adverse effect of valproic acid-aspirin combination. *Presse Medicale* 2010; 39: 279-80.
27. De Leon J, Kiesel JL, Fleming MW, Strobl B. Valproic acid toxicity associated with low dose of aspirin and low total valproic acid levels: a case report. *J Clin Psychopharmacol*. 2009; 29: 509-11.
28. Addison RS, Parker-Scott SL, Hooper WD, Eadi MJ, Dickinson RG. Effect of naproxen co-administration on valproate disposition. *Biopharm Drug Dispos*. 2000; 21 (6): 235-42.
29. FDA. Concomitant use of ibuprofen and aspirin: potential for attenuation of the anti-platelet effect of aspirin. Internet Document (Suppl. 3): [5 pages], 8 Sep 2006. Disponible en: <http://www.fda.gov>.
30. Dixit MP, Nguyen C, Carson T, Guedes B, Dixit NM, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs-associated acute interstitial nephritis with granular tubular basement membrane deposits. *Pediatric Nephrology* 2008; 23: 145-8.
31. Ficha técnica de Plavix. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000174/WC500042189.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000174/WC500042189.pdf) [Consultado el 25 de noviembre de 2011].
32. Ficha técnica de Efiend. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000984/WC500021971.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000984/WC500021971.pdf) [Consultado el 25 de noviembre de 2011].
33. Ficha técnica de Brilique. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001241/WC500100494.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001241/WC500100494.pdf) [Consultado el 10 de junio de 2013].
34. Lattuca B, Khoueiry Z, Malclès G, Davy JM, Leclercq F. Drug interactions between non-steroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular treatments (except antiagregant therapy). *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem*. 2013; 12 (1): 36-46.
35. Johnsen SP, Sørensen HT, Mellemkjoer L, Blot WJ Nielsen GL, et al. Hospitalisation for upper gastrointestinal bleeding associated with use of oral anticoagulants. *Thromb Haemost*. 2001; 86: 563-8.
36. Mellemkjaer L, Blot WJ, Sørensen HT, Thomassen L, McLaughlin JK, et al. Upper gastrointestinal bleeding among users of NSAIDs: a population-based cohort study in Denmark. *Br J Clin*. 2002; 53: 173-81.
37. van Dijk KN, Plat AW, van Dijk AAC, Piersma-Wichers M, de Vries-Bots AMB, et al. Potential interaction between acenocoumarol and diclofenac, naproxen and ibuprofen and role of CYP2C9 genotype. *Thromb and Haem*. 2004; 91: 95-101.
38. Gottlieb S. Risk of ulcer soars with combination of arthritis drugs. *West J Med*. 2001; 174 (4): 236.
39. Hori S, Kirzu J, Kawamura M. Effects of anti-inflammatory drugs on convulsant activity of quinolones: a comparative study of drug interaction between quinolones and anti-inflammatory drugs. *J Infect Chemother*. 2003; 9 (4): 314-20.
40. Paterson CA, Jacobs D, Rasmussen S, Youngberg SP, McGuinness N. Randomized, open-label, 5-way crossover study to evaluate the pharmacokinetic/pharmacodynamic interaction between furosemide and the non-steroidal anti-inflammatory drugs cilofenac and ibuprofen in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2011; 49 (8): 477-90.
41. Goswami SK, Jain S, Chudasama H, Santani D. Potential pharmacodynamic drug-drug interaction between concomitantly administered lisinopril and diclofenac sodium: a call for appropriate management in hypertensive osteoarthritic patients. *Drug Metabol Drug Interact*. 2011; 26 (3): 127-37.
42. Faaij RA, Ziere G, Zietse R, van der Cammen TJM. Delirium due to a drug-drug interaction of lithium and an NSAID. *Journal of Nutrition, Health & Aging* 2009; 13: 275-6.
43. Roughead EE, Kalisch LM, Barratt JD, Gilbert AL. Prevalence of potentially hazardous drug interaction amongst Australian veterans. *Br J Clin Pharmacol*. 2010; 70 (2): 252-7.

44. Johnson AG, Seidemann P, Day RO. NSAID-related adverse drug interactions with clinical relevance. An update. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1994; 32 (10): 509-32.
45. Ficha técnica de Celebrex . Disponible en: <https://sinaem4.agemed.es/consaem>. [Consultado el 7 de diciembre de 2011].
46. Ficha técnica de Acoxxel. Disponible en: <https://sinaem4.agemed.es/consaem>. [Consultado el 7 de diciembre de 2011].
47. Ficha técnica de Dynastat. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000381/WC500038843.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000381/WC500038843.pdf) [Consultado el 7 de diciembre de 2011].
48. Wang B, Wang J, Huang SW, Su HH, Zhou SF. Genetic polymorphism of the human cytochrome P450 2C9 gene and its clinical significance. *Curr Drug Metab.* 2009; 10 (7): 781-834.
49. Hynninen VV, Olkkola KT, Neuvonen PJ, Laine K. Oral voriconazole and miconazole oral gel produce comparable effects on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of etoricoxib. *Eur J Clin Pharmacol.* 2009; 65 (1): 89-95.
50. Schwartz JI, Agrawal NG, Wong PH, Miller J, Bachmann K, et al. Examination of the effect of increasing doses of etoricoxib on oral methotrexate pharmacokinetics in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Pharmacol.* 2009;49(10):1202-9.
51. Fisher AA, Le Couteur DG. Intracerebral hemorrhage following possible interaction between celecoxib and clopidogrel. *Ann Pharmacother.* 201; 35 (12): 1567-9.
52. Trescot AM, Datta S, Lee M, Hansen H. Opioid Pharmacology. *Pain Physician* 2008; Opioid Special Issue: 11: S133-S153.
53. Strouse TB. Pharmacokinetic Drug Interactions in Palliative Care: Focus On Opioids. *Journal of Palliative Medicine* 2009; 12 (11): 1043-9.
54. Guay DRP. Opioid Analgesics for Persistent Pain in the Older Patient: Part I. *Clinical Geriatrics* 2010: 37-46.
55. Pergolizzi J, Böger RH, Budd K, et al. Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: consensus statement of an International Expert Panel with focus on the six clinically most often used World Health Organization Step III opioids (buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone). *Pain Pract.* 2008; 8 (4): 287-313.
56. Maurer PM, Bartkowski RR. Drug Interactions of Clinical Significance with Opioid Analgesics. *Drug Safety* 1993; 8 (1): 30-48.
57. Lötsch J, Skarke C, Tegeder I, Geisslinger G. Drug Interactions with Patient-Controlled Analgesia. *Clin Pharmacokinet* 2001; 41 (1): 31-57.
58. Medinteract. Disponible en <http://www.medinteract.net> [Consultado el 27 de noviembre de 2011].
59. Sudarshan G, Browne BL, Matthews JN, et al. Intrathecal fentanyl for post-thoracotomy pain. *Br J Anaesth* 1995; 75 (1): 19-22.
60. Broome IJ, Wright BM, Bower S, et al. Postoperative analgesia with transdermal fentanyl following lower abdominal surgery. *Anaesthesia* 1995; 50 (4): 300-3.
61. Crawford MW, Hickey C, Zaarour C, Howard A, Naser B. Development of Acute Opioid Tolerance During Infusion of Remifentanyl for Pediatric Scoliosis Surgery. *Anesth Analg* 2006; 102: 1662-7.
62. Calderón E, Pernia A, Ysasi A, Concha E, Torres LM. Tolerancia aguda selectiva a remifentanilo tras infusiones prolongadas. *Rev. Esp. Anestesiología y Reanimación.* 2002; 49: 421-423.
63. Roberts DM, Meyer-Witting M. High-dose buprenorphine: perioperative precautions and management strategies. *Anaesth Intensive Care.* 2005 Feb; 33(1): 17-25.
64. Ficha técnica de Suboxone. [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000697/WC500058505.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000697/WC500058505.pdf) [Consultado el 4 de junio de 2013].
65. Ficha técnica de Buprex. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima>. [Consultado el 4 de junio de 2013].
66. Harrington CJ, Zaydfudim V. Buprenorphine maintenance therapy hinders acute pain management in trauma. *Am Surg.* 2010 Apr; 76(4): 397-9.

67. Ficha técnica de Targin. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima>. [Consultado el 4 de junio de 2013].
68. Ficha técnica de Naloxona. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima>. [Consultado el 4 de junio de 2013].
69. Monografía de Nabilone. <http://www.drugs.com/monograph/nabilone.html>.
70. UKMI from NHS. What is the risk of interaction between opioid analgesics and monoamine oxidase inhibitors (MAOIs)? Disponible en: <http://www.nelm.nhs.uk>.
71. P. K. Gillman\* Monoamine oxidase inhibitors, opioid analgesics and serotonin toxicity. *British Journal of Anaesthesia* 2005; 95 (4): 434–41.
72. Ficha técnica de Dolantina. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima>. [Consultado el 4 de junio de 2013].
73. Ficha técnica de Tramadol. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima>. [Consultado el 4 de junio de 2013].
74. Ficha técnica de Oxynorm. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima>. [Consultado el 4 de junio de 2013].
75. Ficha técnica de Sevredol. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima>. [Consultado el 4 de junio de 2013].
76. Ficha técnica de Toseína. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima>. [Consultado el 4 de junio de 2013].
77. Ficha técnica de Transtec. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima>. [Consultado el 4 de junio de 2013].
78. Ficha técnica de Metasedin. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima>. [Consultado el 4 de junio de 2013].
79. Ficha técnica de Durogesic. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima>. [Consultado el 4 de junio de 2013].
80. Ficha técnica de Palexia. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima>. [Consultado el 6 de junio de 2013].
81. Harindra Karunatilake and Nicholas A Buckley. Serotonin Syndrome Induced by Fluvoxamine and Oxycodone. *Ann Pharmacother* 2006;40:155-7. Published Online, 20 Dec 2005, [www.theannals.com](http://www.theannals.com), DOI 10.1345/aph.1E671.
82. Manara AR, Shelly MP, Quinn K y Park GR. The effect of metoclopramide on the absorption of oral controlled release morphine. *Br. J. Clin. Pharmacol.* (1988), 25, 518-521.
83. EMA. [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/Referrals\\_document/Modified-released\\_oral\\_opioids\\_31/WC500099180.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/Referrals_document/Modified-released_oral_opioids_31/WC500099180.pdf). [Consultado el 20 de noviembre de 2011].
84. Kharasch ED, Hoffer C, Whittington D. The effect of quinidine, used as a probe for the involvement of P-glycoprotein, on the intestinal absorption and pharmacodynamics of methadone. *Br J Clin Pharmacol.* 2004; 57 (5): 600-610.
85. Drewe J, Ball HA, Beglinger C, Peng B, Kemmler A, Schächinger, Haefeli HW. Effect of P-glycoprotein modulation on the clinical pharmacokinetics and adverse effects of morphine. *Br J Clin Pharmacol* 2000, 50, 237-246.
86. Fromm MF, Eckhardt K, Li S, Schänzle G, Hofmann U, Mikus G, Eichelbaum M. Loss of analgesic effect of morphine due to coadministration of rifampin. *Pain.* 1997 Aug;72 (1-2):261-7.
87. Smith HS. Opioid Metabolism. *Mayo Clin Proc.* 2009; 84 (7): 613-624.
88. Armstrong SC, Cozza KI. Pharmacokinetic Drug Interactions of Morphine, Codeine, and Their Derivatives: Theory and Clinical Reality, Part I. *Psychosomatics* 2003; 44: 167–171.
89. Armstrong SC, Cozza KI. Pharmacokinetic Drug Interactions of Morphine, Codeine, and Their Derivatives: Theory and Clinical Reality, Part II. *Psychosomatics* 2003; 44: 515–520.
90. Armstrong SC, Wynn GH, Sandson NB. Pharmacokinetic Drug Interactions of Synthetic Opiate Analgesics. *Psychosomatics* 2009; 50: 169–176.
91. Takane H, Nosaka A, Wakushima H, Hosokawa K, Ieiri I. Rifampin reduces the analgesic effect of transdermal fentanyl. *Ann Pharmacother.* 2005 Dec; 39 (12): 2139-40.
92. Benítez-Rosario MA, Martín AS, Gómez-Ontañón E, Feria M. Methadone-induced respiratory depression after discontinuing carbamazepine administration. *Journal of Pain and Symptom Management* 2006; 32: 99-100.

93. Samoy L, Shalansky KF. Interaction between Methadone and Ciprofloxacin. *CJHP* 2010; 63 (5): 382-4.
94. Eich-Höchli D, Oppliger R, Golay KP, Baumann P, Eap CB. Methadone maintenance treatment and St. John's Wort - a case report. *Pharmacopsychiatry*. 2003; 36 (1): 35-37.
95. Nieminen TH, Hagelberg NM, Saari TI et al. St John's Wort Greatly Reduces the Concentrations of Oral Oxycodone. *Eur J Pain* 2010; 14: 854-9.
96. Horton R, Barber C. Opioid-induced respiratory depression resulting from transdermal fentanyl-clarithromycin drug interaction in a patient with advanced COPD. *Journal of Pain and Symptom Management* 2009; 37: e2-e5.
97. Pearson EC, Woosley RL. QT prolongation and torsades de pointes among methadone users: reports to the FDA spontaneous reporting system. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2005 Nov; 14 (11): 747-53.
98. Shaiova L, Berger A, Blinderman CD, et al. Consensus guidelines on parenteral methadone use in pain and palliative care. *Palliat Support Care* 2008;6:165-176.
99. Nair MK, Patel K, Starer PJ. Ciprofloxacin-induced torsades de pointes in a methadone-dependent patient. *Addiction* 2008; 103: 2062-2064.
100. Hallberg P, Martén L, Wadelius M. Possible fluconazole-fentanyl interaction—a case report. *Eur J Clin Pharmacol* (2006) 62: 491-492.
101. Mercadante S, Villari P, Ferrera P. Itraconazole-Fentanyl Interaction in a Cancer Patient. *J Pain Symptom Manage*. 2002 Sep; 24(3): 284-6.
102. Watanabe M, Homma M, Momo K, et al. Effects of voriconazole co-administration on oxycodone-induced adverse events: a case in the retrospective Survey. *Eur J Clin Pharmacol* (2011) 67: 859-861.
103. Hellum BH, Hu Z, Nilsen OG. The Induction of CYP1A2, CYP2D6 and CYP3A4 by Six Trade Herbal Products in Cultured Primary Human Hepatocytes. *Journal compilation*® 2007 Nordic Pharmacological Society. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 100: 23-30.
104. Lemberg KK, Heiskanen TE, Neuvonen M, et al. Does co-administration of paroxetine change oxycodone analgesia: An interaction study in chronic pain patients. *Scandinavian Journal of Pain* 1 (2010) 24-33.
105. Attal N, Cruccu G, Baron R et als. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol* 2010; 17: 1113-23.
106. Dworkin RH, O'Connor AB, Bakonja M, Farrar JT, Finnerup NB et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain* 2007; 132: 237-251.
107. Jensen TS, Finnerup NB. Management of neuropathic pain. *Curr Opin Support Palliat Care* 2007 Aug; 1(2): 126-31.
108. Moulin DE, Clark AJ, Gilron I, Ware MA. et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain - consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society 2007 Spring; 12 (1): 13-21.
109. World Health Organization. *Cancer Pain Relief*. Geneva, Switzerland: World Health Organization. 1986.
110. Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A. *Farmacología humana*, 5a ed. Barcelona: Elsevier España SL; 2008.
111. Carter GT, Sullivan MD. Antidepressants in pain management. *Curr Opin Investig Drugs* 2002 Mar; 3 (3): 454-8.
112. Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 Oct 17; (4): CD005454.
113. Sindrup SH, Otto M, Finnerup NB, Jensen TS. Antidepressants in the treatment of neuropathic pain. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2005 Jun; 96 (6): 399-409.
114. Ficha técnica de Skenan. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima>. [Consultado el 25 de noviembre de 2011].
115. Thesaurus des interactions medicamenteuses. Agencia francesa de seguridad sanitaria. Link: [http://www.afssaps.fr/Dossiers-thematiques/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/\(offset\)/0](http://www.afssaps.fr/Dossiers-thematiques/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/(offset)/0).

116. Stockley. Interacciones farmacológicas. Tercera edición. 2009 Pharma Editores, SL.
117. Medinteract. Disponible en <http://www.medinteract.net>. [Consultado el 25 de noviembre de 2011].
118. AHFS. American Hospital Formulary Service. Drug Information 2011. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists; 2011.
119. Armstrong DG, Chappell AS, Le TK, Kajdasz DK, Backonja M et al. Duloxetine for the management of diabetic peripheral neuropathic pain: evaluation of functional outcomes. *Pain Med* 2007 Jul-Aug; 8 (5): 410-8.
120. Kajdasz DK, Iyengar S, Desai D, Backonja M, Farrar JT et al. Duloxetine for the management of diabetic peripheral neuropathic pain: evidence-based findings from post hoc analysis of three multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group studies. *Clin Ther* 2007; 29 Suppl: 2536-46.
121. Ficha técnica de Xeristar. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/xeristar/H-573-PI-es.pdf> [Consultado el 25 de noviembre de 2011].
122. Ficha técnica de Tegretol. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima>. [Consultado el 5 de diciembre de 2011].
123. Ficha técnica de Gabapentina: Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima>. [Consultado el 5 de diciembre de 2011].
124. Ficha técnica de Lyrica. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima>. [Consultado el 5 de diciembre de 2011].
125. Ficha técnica de Lamotrigina. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima>. [Consultado el 5 de diciembre de 2011].
126. Ficha técnica de Topiramato. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima>. [Consultado el 5 de diciembre de 2011].
127. Ficha técnica de Oxcarbazepina. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima>. [Consultado el 5 de diciembre de 2011].

---

**CAPÍTULO 11**

**INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS DE FÁRMACOS CON ACCIÓN  
SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL: ANSIOLÍTICOS E HIPNÓTICOS,  
ANTIDEPRESIVOS, ANTIPSICÓTICOS**

**Pilar Lalueza Broto, Lourdes Girona Brumós  
y Ramón Ribera Montaña**

---

## 1. INTRODUCCIÓN

La polifarmacia es frecuente en pacientes con alteraciones neuropsiquiátricas debido, entre otras causas, a la naturaleza sindrómica de las alteraciones psiquiátricas, a la alta prevalencia y la necesidad de tratar los efectos adversos inducidos tanto por los psicofármacos como por fármacos de otros grupos terapéuticos co-prescritos, al gran aumento en las últimas décadas de la comercialización de nuevos medicamentos psicoactivos y al aumento de la esperanza de vida de la población<sup>1</sup>. Una de las consecuencias de la suma de todos estos factores es un incremento del riesgo de presentación de reacciones adversas y de interacciones farmacológicas (IF).

En un estudio realizado por De las Cuevas y Sanz sobre una muestra de población con enfermedades psiquiátricas, casi la mitad de los pacientes (41,9%) estaban tratados con varios fármacos psicoactivos<sup>2</sup>. En este mismo estudio, las benzodiazepinas fueron los fármacos más utilizados en monoterapia mientras que los anticonvulsivantes y los antipsicóticos fueron los más usados en asociación.

En un estudio de IF potencialmente peligrosas (IF-PP) en que los autores habían incluido 52 parejas de fármacos responsables de IF-PP obtenidas de 4 fuentes bibliográficas, 17 de ellas incluían antidepresivos o antipsicóticos<sup>3</sup>.

Además, algunos psicofármacos presentan márgenes estrechos de seguridad. Por ejemplo, la pimozida, clozapina, antidepresivos tricíclicos, algunos antipsicóticos típicos y algunos anticonvulsivantes pueden causar toxicidad grave si aumentan sus niveles plasmáticos por inhibición de su metabolismo enzimático.

Por otro lado, hasta hace unos 20 años, el arsenal terapéutico de este grupo de fármacos estaba constituido fundamentalmente por los antidepresivos tricíclicos, las benzodiazepinas, los antipsicóticos típicos y el litio, y el conocimiento de sus características farmacocinéticas, incluyendo aquellas que pueden afectar a las interacciones farmacológicas, estaba limitado, debido a los menores requisitos de las agencias reguladoras en aquel tiempo y al menor desarrollo de las técnicas de evaluación de isoenzimas mitocondriales y proteínas transportadoras, entre otras causas. Esto hace que sea difícil en ocasiones determinar el mecanismo de la interacción.

Muchos fármacos de este grupo terapéutico están implicados en interacciones de tipo farmacodinámico y pueden producir tanto efectos terapéuticos, como p.ej. los de tipo sedante, en ocasiones terapéuticos y deseables, como efectos perjudiciales como podrían ser el desarrollo de un síndrome serotoninérgico (SS), síndrome neuroléptico maligno (SNM) o la prolongación del segmento QT (ver capítulo 1). Por ejemplo, los fármacos más frecuentemente implicados en el desarrollo del SNM corresponden al grupo de los fármacos con acción sobre el sistema nervioso central y destacan antipsicóticos como amisulprida, aripiprazol, clotiapina, haloperidol, quetiapina, risperidona, tioridazina, ziprasidona, zuclopentixol.

## 2. ANTIDEPRESIVOS

Los antidepresivos se clasifican en los grupos que se presentan en la Tabla 1. Esta clasificación es artificial ya que se mezclan criterios de estructura química y de acción farmacológica. Todos los grupos actúan por inhibición en la recaptación de neurotransmisores. Bloquean la recaptación de noradrenalina, serotonina o en menor medida dopamina. La inhibición puede ser general o selectiva para un determinado tipo de neurotransmisor. Si bien estas diferencias no se traducen, a grandes rasgos, en diferencias en la eficacia terapéutica, sí existen diferencias en los perfiles de efectos adversos, que en bastantes ocasiones acaban condicionando la selección del antidepresivo.

**Tabla 1.**  
Fármacos antidepresivos

Antidepresivos tricíclicos	Inhibidores de la recaptación de serotonina	Inhibidores de la monoamino-oxidasa	Inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina
Amitriptilina		Tranilcipromina	
Clomipramina	Citalopram	Moclobemida	Reboxetina
Doxepina	Escitalopram	Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina	Otros antidepresivos
Imipramina	Fluoxetina		Agomelatina
Maprotilina	Fluvoxamina		Bupropion
Nortriptilina	Paroxetina	Duloxetina	Mianserina
Trimipramina	Sertralina	Venlafaxina	Mirtazapina
			Trazodona

### 2.1. Antidepresivos tricíclicos

Los antidepresivos tricíclicos (ADT) ejercen su efecto en el cerebro a través de los receptores de la serotonina, norepinefrina y/o dopamina. Como consecuencia de las interacciones farmacológicas de los ADT se pueden producir efectos adversos clínicamente importantes. Estos se originan como resultado de un aumento de los efectos farmacológicos de los mismos como son la inhibición de la recaptación de noradrenalina (taquicardia, temblor, ansiedad); la inhibición de la recaptación de serotonina (náuseas, SSN); los efectos anticolinérgicos (sequedad de boca, retención urinaria); el bloqueo de los receptores de histamina (sedación, somnolencia) y el bloqueo de los receptores alfa-1-adrenérgicos (hipotensión ortostática). Por tanto, algunos efectos se relacionan con su acción antidepresiva mientras que otros se deben al bloqueo de otros receptores (acetilcolina, histamina, etc)<sup>4</sup>. Sin embargo, tampoco hay que olvidar que algunos de los calificados como “efectos adversos” de los ADT, en algunas ocasiones pueden

ser beneficiosos para algún tipo de paciente depresivo: así, los efectos anticolinérgicos pueden reducir la hiperactividad gastrointestinal de pacientes con síndrome de colon irritable y los efectos sedantes y antihistamínicos pueden ser útiles en depresivos con alergias. Por otra parte otros efectos adversos de los ADT, como las disfunciones sexuales, son frecuentes, pero bastante menos que con los ISRS.

También, aunque en menor grado, se puede producir una disminución en el efecto terapéutico de los mismos como consecuencia de una IF.

#### 2.1.1. Interacciones farmacodinámicas

A nivel farmacodinámico, las IF de los ADT pueden producir prolongación del segmento QT, síndrome neuroléptico maligno, síndrome serotoninérgico, sedación excesiva, etc.

- **Prolongación del segmento QT:** La asociación de ADT con fármacos que pueden producir prolongación del segmento QT como, **citalopram**, **escitalopram**, metadona, levofloxacino, moxifloxacino, levosimendan, ivabradina, indapamida, haloperidol, flecainida, flupentixol, eritromicina, domperidona, dasatinib, disopiramida, dronedarona, levosimendan, pentamidina, pimozida, procainamida, quetiapina, **sertralina**, ziprasidona, zuclopentixol, etc aumenta el riesgo de cardiotoxicidad (ver en tabla 3 el capítulo 1). Se pueden provocar arritmias severas, “*torsade de pointes*” y parada cardíaca.

## A DESTACAR

### Interacción entre amitriptilina y amiodarona<sup>5</sup>

- Los antiarrítmicos no deberían prescribirse habitualmente con los ADT porque pueden producir prolongación del segmento QT e incluso muerte súbita en pacientes que han sufrido un infarto agudo de miocardio.
- Además, en el caso concreto de amiodarona y ADT (sustratos del CYP2D6) se produce una interacción de tipo farmacocinético ya que la amiodarona inhibe la actividad del isoenzima CYP2D6, pudiendo aumentar las concentraciones plasmáticas de los ADT y el riesgo de toxicidad<sup>6</sup>.

**Discusión**

- La mayoría de los antiarrítmicos son sustratos y/o inhibidores del CYP2D6, por lo que a la interacción farmacodinámica de riesgo de prolongación del segmento QT hay que añadir el posible aumento de la exposición al antiarrítmico y/o antidepresivo por interacción farmacocinética, por lo que el riesgo de que ocurra es mayor.
- El que sean fármacos de uso crónico aumenta el riesgo de interacción clínicamente significativa.

**Idea clave**

- *En general, no se recomienda la administración conjunta de ADT con fármacos que puedan producir una prolongación del segmento QT, especialmente en pacientes de riesgo.*

- **Síndrome Serotoninérgico:** Los **ADT** potencian la toxicidad de los inhibidores de la monoaminooxidasa (**IMAO**), posiblemente por aumento sinérgico de los niveles de monoaminas en el sistema nervioso central, con riesgo de presentar SSN que puede cursar con agitación, diarrea, fiebre, hiperreflexia, diaforesis, incoordinación, mioclonus, temblores. La FDA alerta del riesgo de SSN cuando se asocian estos fármacos. Han de pasar al menos 2 semanas, después de suspender uno de los dos fármacos, para iniciar tratamiento con el otro.

**A DESTACAR****Interacción entre antidepresivos tricíclicos y linezolid<sup>7,8</sup>**

- Los antidepresivos tricíclicos potencian la toxicidad de los IMAO, posiblemente por aumento sinérgico de los niveles de monoaminas en el sistema nervioso central, con riesgo de aumento de la tensión arterial. También se ha descrito un caso de síndrome serotoninérgico (agitación, diarrea, fiebre, hiperreflexia, diaforesis, incoordinación, mioclonus, temblores) con amitriptilina.
- La FDA alerta del riesgo de síndrome serotoninérgico. El laboratorio fabricante de linezolid recomienda también evitar esta asociación si no se disponen de los medios necesarios para realizar un estrecho control de la tensión arterial. Han de pasar 2 semanas, después de suspender uno de los dos fármacos, para iniciar tratamiento con el otro. Monitorizar al paciente, por si apareciesen síntomas de síndrome serotoninérgico.

**Discusión**

- El linezolid es un antibiótico que tiene un efecto inhibitor de la monoaminooxidasa (IMAO) reversible no selectiva. Dos de sus metabolitos se relacionan estructuralmente con la moclobemida, lo que hace que su asociación con otros fármacos pueda tener consecuencias graves para los pacientes.
- Es conocido que la asociación de IMAO con ADT, puede causar SSN. Es importante conocer aquellos fármacos que sin ser antidepresivos IMAO, presentan este efecto farmacológico, como el linezolid, la selegilina o la rasagilina, entre otros.

- **Síndrome neuroléptico maligno:** Si bien el SNM se relaciona sobretodo con fármacos neurolépticos, también los ADT (amitriptilina, imipramina, nortriptilina, trimipramina)<sup>9</sup> pueden estar implicados en la presentación de este efecto adverso tanto por sobredosificación como por una IF que dé lugar a un aumento en las concentraciones plasmáticas de estos fármacos.
- **Aumento riesgo convulsivo:** Los ADT podrían favorecer la inducción de convulsiones al asociarse con otros fármacos que también reduzcan el umbral convulsivo, tales como **atomoxetina, bupropión, tramadol, o antipsicóticos**. Si no es posible evitar la administración conjunta o modificar la dosis, se debe controlar el posible efecto epileptógeno<sup>10</sup>.
- **Antagonismo farmacológico:**
  - Los ADT pueden disminuir, e incluso anular, el efecto hipotensor de la **clonidina**. Esta interacción puede producirse por antagonismo farmacológico sobre los receptores adrenérgicos centrales. Esta interacción no se ha observado con los antidepresivos tetracíclicos maprotilina y mianserina.
  - La administración de fármacos con acción anticolinérgica como los **ADT** junto con **fármacos colinérgicos** como los utilizados en la enfermedad de Alzheimer (con acción anticolinesterasa) puede dar lugar a una disminución en el efecto por antagonismo farmacológico. La acción farmacodinámica de fármacos anti-Alzheimer con acción anticolinesterasa (colinómicos) se opone también a la de otros medicamentos que aprovechan terapéuticamente sus propiedades anticolinérgicas como son: **atropina, escopolamina, tolterodina, oxibutinina, solifenacina, flavoxato, ipratropio, tiotropio, ciclopentolato, etc.** Un estudio prospectivo de cohortes<sup>11</sup> muestra que los pacientes geriátricos tratados concomitantemente con anticolinesterásicos anti-Alzheimer y fármacos anticolinérgicos indicados para la incontinencia urinaria, presentan un deterioro cognitivo un 50 % más rápido que los pacientes a los que solo se les administra fármacos para la demencia, sugiriendo los investigadores del estudio que la causa sería el efecto antagónico de los dos tipos de fármacos.

- **Riesgo hipertensión:** Los **ADT** podrían potenciar los efectos vasopresores de las **aminas simpaticomiméticas** como la **efedrina, epinefrina, etilefrina, fenilefrina**, etc. dando lugar a crisis hipertensivas. También, los ADT potencian la toxicidad de los **IMAO**, posiblemente por aumento sinérgico de los niveles de monoaminas en el sistema nervioso central, con riesgo de aumento de la tensión arterial. Además la asociación de ADT e IMAO también puede dar lugar a la presentación de SSN (ver más arriba).

- **Potenciación acciones farmacológicas:**

- Los **ADT** por presentar actividad anticolinérgica, puede producirse una potenciación de la misma (sequedad de boca, estreñimiento y somnolencia) cuando se asocia a otros fármacos con actividad anticolinérgica como la **tolterodina, oxibutinina, cloruro de trospio**, etc.
- También, en general, la asociación de **ansiolíticos e hipnóticos y ADT** puede aumentar el efecto depresor del sistema nervioso central con presentación de somnolencia o incoordinación motora, aunque esta asociación puede tener un efecto beneficioso en algunos pacientes.

### 2.1.2. Interacciones farmacocinéticas

Los ADT se absorben rápidamente tras su administración oral y se unen en elevada proporción a las proteínas plasmáticas (90-95%). Sufren metabolismo oxidativo hepático por el sistema del citocromo P450 (ver tabla 2).

Las IF más significativas son las siguientes:

- **Relacionadas con la Absorción:** Se puede producir disminución del efecto farmacológico de los ADT al reducirse su absorción intestinal al administrarse conjuntamente con **resinas** por lo que se recomienda tomar los antidepresivos al menos 2 horas antes o 4 horas después de la resina. Se ha descrito con **imipramina, amitriptilina, nortriptilina y doxepina**, y **colestiramina**, pero debe tenerse precaución con el resto de fármacos de ambos grupos.
- **Relacionadas con el Metabolismo:** Las IF farmacocinéticas de los ADT se relacionan especialmente con el metabolismo oxidativo de las mismas (sistema citocromo P450) (ver capítulo 1).

En la Tabla 2 se recoge el metabolismo oxidativo de los ADT comercializados actualmente en el mercado farmacéutico español y los principales sistemas de citocromos implicados. Como se observa, todos los ADT coinciden en la vía metabólica predominante, isoenzima CYP2D6. A su vez, la mayoría de ellos son inhibidores del CYP2D6 y algunos también del CYP2C19 y del CYP1A2.

**Tabla 2.**  
Isoenzimas del citocromo P450 implicadas en el metabolismo oxidativo de los antidepresivos tricíclicos

Fármaco	Sustrato	Inhibidor
amitriptilina	CYP2C19, <b>CYP2D6</b> , CYP3A4, UGT, Gp-P	CYP2C19, CYP2D6
clomipramina	CYP2C19, <b>CYP2D6</b> , CYP3A4	CYP2D6
doxepina	<b>CYP2D6</b> , CYP3A4, CYP1A2, UGT, Gp-P	CYP2C19
imipramina	CYP2C19, CYP3A4, <b>CYP2D6</b> , CYP1A2, UGT	CYP2C19, CYP2D6
nortriptilina	<b>CYP2D6</b> ; Gp-P	CYP2D6
trimipramina	<b>CYP2D6</b> , CYP3A4, CYP2C19	

Gp-P: glicoproteína P, UGT: uridina-5'-difosfato glucuronosiltransferasas. En negrita se indica el isoenzima predominante.

- La asociación de los **ADT** con **inhibidores enzimáticos del CYP2D6** (amiodarona, clozapina, fluoxetina, fluvoxamina, haloperidol, metadona, paroxetina, quinidina, risperidona, sertralina, tioridazina,...) puede resultar en un aumento de la toxicidad de los antidepresivos. Se recomienda evitar la asociación con inhibidores potentes y especialmente en poblaciones más susceptibles a los efectos adversos como son los ancianos. Con inhibidores moderados se recomienda valorar los riesgos de manera individualizada.

#### Idea clave

- *Todos los ADT coinciden en su metabolización por el isoenzima CYP2D6 del citocromo P450 y por tanto no se recomienda su asociación con inhibidores potentes de este isoenzima como quinidina, amiodarona, fluoxetina, fluvoxamina, metadona, risperidona, etc.*

- En menor grado, la asociación de los ADT (excepto algunos como nortriptilina que no sufre metabolización por el CYP3A4) con **inductores enzimáticos del isoenzima CYP3A4** como barbitúricos, carbamazepina, fenitoína, rifampicina o hierba de San Juan puede dar lugar a una disminución de los efectos de los ADT con resultado de fracaso terapéutico.
- La doxepina (inhibidor del isoenzima **CYP2C19**) utilizada a las dosis de sedante de 5-25 mg es improbable que cause IF clínicamente significativas pero si se utiliza a dosis elevadas interacciona con fármacos metabolizados por el CYP2C19<sup>12</sup>.

### Polimorfismos CYP2D6

Muchas enzimas que metabolizan los fármacos son polimórficas debido a la presencia de mutaciones. Estas mutaciones causan ausencias, reducción o incremento de la actividad enzimática. Generan variabilidad en el metabolismo de un mismo fármaco en diferentes pacientes dando lugar a variabilidad en la respuesta terapéutica y en el perfil de seguridad. Existen 3 fenotipos diferentes: rápido (sobreexpresión elevada del isoenzima) que produce concentraciones bajas; normal (expresión del isoenzima de forma normalizada) que produce concentraciones normales; y lentos (expresión del isoenzima disminuida) que produce concentraciones elevadas.

El isoenzima CYP2D6 es un enzima polimórfico con más de 75 mutaciones alélicas identificadas que está codificado en el cromosoma 22. Estas variaciones polimórficas se relacionan también con factores geográficos y étnicos y así, hasta un 5-10% de los caucásicos son metabolizadores lentos del CYP2D6<sup>13</sup> por lo que estas poblaciones pueden ser más susceptibles a la presentación de IF clínicamente significativas<sup>14</sup>.

#### Idea clave

- *Los metabolizadores lentos del CYP2D6 presentan mayor riesgo de sufrir IF clínicamente significativas de los ADT.*

## 2.2. Antidepresivos inhibidores de la monoaminoxidasa

Los antidepresivos inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) se introdujeron en la terapéutica al mismo tiempo que los ADT clásicos pero su perfil de interacciones con otros medicamentos y con alimentos ricos en tiramina provocó que se relegaran en la práctica clínica psiquiátrica a aquellos casos en que las otras alternativas no eran eficaces o no estaban indicadas. Sin embargo, se dispone de fármacos que presentan acción farmacológica de IMAO como linezolid

(antibiótico), selegilina y rasagilina (antiparkinsonianos) y que pueden dar lugar a este tipo de interacciones.

### 2.2.1. Interacciones farmacodinámicas

- **Síndrome Serotoninérgico:** Los síntomas del SSN se describieron por primera vez en los años 50 en pacientes en tratamiento con iproniazida, un inhibidor de la monoamino oxidasa (IMAO) no selectivo (utilizado como tuberculostático) y con petidina. En la década de los 80 se utiliza ya el término síndrome serotoninérgico al describir los síntomas aparecidos en pacientes en tratamiento con IMAO y clomipramina, y se atribuye a la interacción farmacológica entre estos fármacos. El SSN es el resultado de una sobreestimulación de los receptores 5-HT<sub>1A</sub> y 5-HT<sub>2A</sub> y posiblemente otros receptores serotoninérgicos y puede aparecer como resultado de la sobredosificación de fármacos que aumenten el tono serotoninérgico o bien por la interacción de éstos con fármacos con acciones parecidas o que incrementen sus concentraciones plasmáticas. Los antidepresivos **IMAO** como tranilcipromina (IMAO no selectivo) pueden interaccionar con fármacos serotoninérgicos como los **inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, algunos opiáceos** (tramadol, meperidina, fentanilo, tapentadol) y **ADT**, desencadenando un SSN, aunque el riesgo es mayor con **imipramina** y **clomipramina** que con el resto del grupo. Los laboratorios fabricantes advierten de esta interacción.

## A DESTACAR

### Interacción entre IMAO y opiáceos<sup>15</sup>

- Los IMAO pueden modificar la acción de los analgésicos opiáceos, produciendo excitación o depresión del sistema nervioso central, con crisis hiper o hipotensivas. Por otra parte, con algunos opiáceos como fentanilo, pentazocina, meperidina, tramadol y tapentadol puede producirse también síndrome serotoninérgico. Se recomienda evitar esta asociación y dejar un tiempo de 2 semanas para eliminar el antidepresivo antes de iniciar el tratamiento con opiáceos si se precisa.
- La evidencia disponible de esta IF con otros opiáceos es baja pero se recomendaría precaución.

**A DESTACAR****Interacción entre IMAO y antidepresivos inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRS)<sup>16</sup>**

- Se han comunicado un gran número de casos de desarrollo de síndrome serotoninérgico (incluyendo desenlace mortal) en pacientes que tomaban IMAO y ISRS por lo que su asociación está contraindicada. Los IMAO pueden aumentar el efecto serotoninérgico de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. Se recomienda un periodo de lavado de 1 ó 2 semanas entre ambos fármacos (5 semanas para la fluoxetina).

**Discusión**

- Algunos opiáceos, al igual que los ISRS son serotoninérgicos, por lo que pueden interactuar con otros fármacos que favorezcan la acumulación de serotonina, como los IMAO.
  - Es frecuente en la clínica la asociación de antidepresivos y analgésicos opiáceos en el tratamiento de dolor crónico, por lo que debe conocerse este riesgo y monitorizar al paciente para evitar las complicaciones derivadas de una posible interacción.
  - Es importante conocer también aquellos fármacos que sin ser antidepresivos IMAO, presentan este efecto farmacológico, como el linezolid, la selegilina o la rasagilina.
- **Sinergismo farmacológico:** La capacidad de los IMAO de inhibir de forma total y no selectiva la monoaminooxidasa favorece la acumulación en el organismo de aminas vasopresoras exógenas pudiendo dar lugar a crisis hipertensivas. Así, los **IMAO** interactúan con los fármacos simpaticomiméticos como las **anfetaminas, metilfenidato o efedrina**, al inhibir su metabolización, pudiendo producir: hipertensión grave, hipertermia, convulsiones, arritmias por lo que se recomienda evitar estas asociaciones. Por ejemplo, el metilfenidato no debe administrarse en pacientes que se encuentren en tratamiento con inhibidores no selectivos e irreversibles de la MAO, o que lo hayan estado en las dos semanas anteriores.
  - La administración conjunta de **bupropión e IMAO** puede incrementar la toxicidad del bupropión (convulsiones, agitación, síntomas psicóticos). El mecanismo no está bien establecido aunque se atribuye al aumento de la actividad dopaminérgica y serotoninérgica. La administración conjunta está contraindicada. Debe realizarse un periodo de lavado de unas dos semanas para administrar el bupropión cuando el paciente ha recibido un IMAO<sup>17</sup>.

**2.3. Antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina**

A diferencia de los ADT y los IMAO, los antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS) presentan un menor potencial de interacciones farmacológicas clínicamente significativas, especialmente las de tipo farmacodinámico. Sin embargo, es importante considerar la posibilidad que tiene este grupo de desarrollar un SSN cuando se combinan con fármacos serotoninérgicos.

**2.3.1. Interacciones farmacodinámicas**

- **Síndrome serotoninérgico:** La administración de **ISRS** junto con fármacos que presentan acción serotoninérgica (**IMAO, ADT, ciertos opiáceos, antagonistas de la 5HT1**) puede desencadenar la presentación de SSN por lo que su administración conjunta está contraindicada en algunos casos por los laboratorios fabricantes. Si no es posible evitar esta asociación, se debe dejar pasar 2 semanas, tras suspender uno de estos fármacos, para iniciar tratamiento con el otro. En el caso de **fluoxetina**, deben dejarse 5 semanas, debido a su larga vida media de eliminación y a que su metabolito, la norfluoxetina, también puede producirlo. Si no se puede esperar, debe estarse alerta y si aparecen síntomas de SSN (agitación, diarrea, fiebre, hiperreflexia, diaforesis, incoordinación, mioclonus, temblores) administrar benzodiazepinas y terapia de soporte.

**CASO CLÍNICO****Interacción entre fluoxetina, linezolid y opiáceos<sup>18</sup>**

- *Mujer de 73 años, alérgica a los antiinflamatorios no esteroideos y al metamizol que presenta los antecedentes médicos de hipertensión, hipotiroidismo, hernia discal intervenida 7 años antes, síndrome depresivo y prótesis total de cadera intervenida 5 años antes. Recientemente ha sido intervenida de artrodesis posterolateral. Acude a urgencias por dolor coxofemoral derecho y se diagnostica de luxación de la prótesis de cadera. Durante el ingreso hospitalario presenta fiebre y exudado en la herida quirúrgica de la artrodesis. El tratamiento que recibe es fluoxetina para el control del síndrome depresivo; fentanilo transdérmico, tramadol y paracetamol para el control del dolor y tratamiento antibiótico inicial con amoxicilina-clavulánico y posterior cambio a linezolid 600 mg / 12h p.o.*

- Debido al riesgo de interacción (ya conocido) se retira fluoxetina 4 días antes de iniciar linezolid (fármaco antibiótico con acción IMAO reversible y no selectivo) ya que no es posible esperar más tiempo. Tras la primera dosis de linezolid, la paciente presenta temblores, sudoración, taquicardia, hipertensión. Se interrumpe la administración y se pauta diazepam, captopril, bromazepam y control constantes. El diagnóstico de síndrome serotoninérgico (SSN) se confirma por el cumplimiento de los criterios de Sternbach. La paciente desarrolla SSN a pesar de la retirada de la fluoxetina y ello se explica tanto por la vida media larga (5-6 semanas) de la fluoxetina y su metabolito (norfluoxetina) como por la administración simultánea de opiáceos (fentanilo transdérmico y tramadol) ambos con propiedades serotoninérgicas. Estaríamos ante un caso de interacción múltiple lo cual explicaría la persistencia de la presentación de los síntomas.

### Discusión

- Como se ha comentado anteriormente, algunos opiáceos, al igual que los ISRS son serotoninérgicos, por lo que pueden interactuar con otros fármacos que favorezcan la acumulación de serotonina, como los IMAO, en este caso linezolid.
- Es importante recordar que algunos antidepresivos presentan una vida media larga, por lo que puede producirse la interacción aunque se haya retirado el fármaco. El que los metabolitos presenten el mismo efecto, como los de la fluoxetina y los de linezolid, hace que el riesgo sea mayor.

- **Prolongación del segmento QT:** La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios advierte del riesgo de interacción entre el citalopram y escitalopram con fármacos capaces de prolongar el segmento QT como la amiodarona y contraindica su asociación. El citalopram y el escitalopram producen un alargamiento dosis dependiente del segmento QT<sup>19</sup>.

### CASO CLÍNICO

#### Interacción entre citalopram y amiodarona<sup>20</sup>

- Mujer de 83 años con antecedentes de hipertensión, depresión y fibrilación auricular en tratamiento con amiodarona 200 mg al día se le prescribe 20 mg de citalopram para el tratamiento de su estado depresivo. Al cabo de 3 semanas presentó un cuadro de taquicardia y el ECG mostró ritmo sinusal con prolongación del segmento QT y ondas T negativas profundas. Se suspendió el tratamiento con amiodarona y citalopram y el intervalo QT se normalizó al cabo de 3 días. Posteriormente ya no se produjeron más episodios de "torsades de pointes" y la paciente pudo ser dada de alta del hospital sin complicaciones.

### Discusión

- La asociación de fármacos que prolongan el segmento QT aumenta el riesgo de interacción farmacológica por un efecto farmacodinámico aditivo.
- Este riesgo es mayor en pacientes del género femenino, con enfermedad cardíaca previa, con bradicardia, con antecedentes familiares de riesgo de prolongación del segmento QT, con alteraciones electrolíticas (hipopotasemia, hipocalcemia, hipomagnesemia) hipotiroidismo o edad avanzada.
- La AEMPS alerta del riesgo de cardiotoxicidad y contraindica la asociación de citalopram con medicamentos con capacidad para prolongar el intervalo QT.

Las agencias nacionales de medicamentos de la Unión Europea han revisado los datos procedentes de un estudio aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo realizado para valorar el intervalo QT del electrocardiograma en adultos sanos a los que se les administró 20 y 60 mg diarios de **citalopram**. Los resultados del estudio han puesto de manifiesto, que comparado con placebo, el cambio medio respecto al control basal en el QTcF (QT con corrección de Fridericia) fue de 7,5 milisegundos (mseg) (IC 90% 5,9-9,1) para la dosis de 20 mg / día de citalopram y de 16,7 mseg (IC 90% 15,0-18,4) para la dosis de 60 mg/día<sup>21</sup>. Adicionalmente, se han evaluado las notificaciones espontáneas recibidas tras la comercialización de citalopram en Europa, identificándose casos de prolongación del intervalo QT, así como de arritmia ventricular incluyendo "torsade de pointes", predominantemente en mujeres, pacientes que presentaban hipopotasemia o en los que existía previamente un intervalo QT alargado o algún tipo de patología cardíaca<sup>22</sup>.

Asimismo, en relación con el **escitalopram** también las agencias reguladoras de la Unión Europea han revisado los datos para valorar la prolongación del intervalo QT del electrocardiograma

en adultos sanos a los que se les administró 10 y 30 mg diarios de escitalopram. Se ha puesto de manifiesto que escitalopram produce un alargamiento dosis dependiente del intervalo QT y el cambio medio respecto al control basal en el QTcF (QT con corrección de Fridericia) fue de 4,3 milisegundos (mseg) (IC 90% 8,6-12,8) para la dosis de 10 mg/día de escitalopram, y de 10,7 mseg (IC 90% 15,0-18,4) para la dosis de 30 mg/día<sup>3</sup>.

#### Idea clave

- *La administración conjunta de citalopram y escitalopram con fármacos que puedan producir una prolongación del segmento QT está contraindicada.*

- **Aumento riesgo de sangrado:** La asociación de ISRS y de los antagonistas de la vitamina K (**AVK**) puede aumentar el riesgo de sangrado. Aunque el mecanismo de esta interacción no está del todo claro, la inhibición vía isoenzimas del citocromo P450 (interacción farmacocinética ya que la fluoxetina, la fluvoxamina y la sertralina son inhibidores del CYP2C19) y la alteración de la agregación plaquetar, mediada por la serotonina (interacción farmacodinámica), podrían ser las causas de esta interacción.

También la administración concomitante de antidepresivos ISRS y antiinflamatorios no esteroideos se ha asociado a un aumento del riesgo de sangrado gastrointestinal<sup>24</sup>. En un metanálisis publicado en 2008, el riesgo de hemorragia gastrointestinal con el uso de ISRS y antiinflamatorios fue superior al observado con ISRS solos, OR 6,33 (95% IC 3,40-11,8) y 2,36 (95% IC 1,44-3,85) respectivamente ( $p < 0,00001$ )<sup>25</sup>.

- **Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH) e hiponatremia:** Los ISRS pueden causar SIADH e hiponatremia cuando se asocian a **diuréticos tiazídicos**. Además los diuréticos aumentan la excreción urinaria de sodio por lo que se potencia este efecto. La hiponatremia suele ocurrir al cabo de 2-3 semanas de añadir el segundo fármaco. Los ancianos, especialmente mujeres, son más susceptibles a esta IF. Algunos estudios prospectivos correlacionan también al antidepresivo dual **venlafaxina** con SIADH e hiponatremia. También se han efectuado comunicaciones de casos con **duloxetina**. El SIADH con hiponatremia se ha asociado también con otros antidepresivos, con algunos antipsicóticos, con algunos antineoplásicos y con fármacos diversos como, aparte de los ya citados diuréticos, **carbamazepina**, **oxcarbazepina**, **clofibrato** y **clorpropamida**. La hiponatremia ligada al SIADH puede ser asintomática, pero si presenta sintomatología, ésta, al principio es poco específica (anorexia, cefalea, náuseas, letargia, debilidad muscular...) pudiendo

incluso confundirse con la misma sintomatología de la depresión. El SIADH, si no se detecta y trata a tiempo puede llegar a producir secuelas graves e incluso la muerte. Los factores de riesgo principales son: personas mayores, de sexo femenino, bajo peso corporal y que usan concomitantemente diuréticos. Dado que se manifiesta dentro de las primeras semanas se recomienda monitorizar los niveles de sodio después de iniciar tratamiento con ISRS (o con algunos de los otros fármacos implicados) especialmente en ancianos con factores de riesgo.

- **Aumento de efectos adversos:** El uso de **fluoxetina** y de **pimozida** puede provocar síntomas extrapiramidales y distonía por adición de efectos. También se puede producir aumento del riesgo de cardiotoxicidad por prolongación del segmento QT. Además de la interacción farmacodinámica, la fluoxetina inhibe el isoenzima CYP2D6 que metaboliza a la pimozida y dará lugar a un aumento en los niveles plasmáticos de la pimozida. Esta interacción también se produce entre **fluoxetina** y **risperidona** (síntomas extrapiramidales y distonía).

También como sinergismo farmacológico se ha descrito hiperprolactinemia y osteoporosis, con fractura de costilla, en una paciente de 52 años en tratamiento crónico con **risperidona** y con antidepresivos **ISRS**, **venlafaxina** y **trazodona**. Los autores atribuyeron el efecto a la actividad antidopaminérgica de la risperidona, potenciada por los ISRS<sup>26</sup>.

### 2.3.2. Interacciones farmacocinéticas

- **Relacionadas con el Metabolismo:** Las IF farmacocinéticas de los ISRS se relacionan especialmente con el metabolismo oxidativo de las mismas (sistema citocromo P450). En la Tabla 3 se recoge el metabolismo oxidativo de los ISRS comercializados actualmente en el mercado farmacéutico español y los principales sistemas de citocromos implicados así como los sistemas de transportadores. Algunos antidepresivos ISRS son inhibidores potentes de varios sistemas enzimáticos por lo que tenemos que tener especial precaución en la utilización de fluoxetina, fluvoxamina y paroxetina en pacientes polimedcados con alto riesgo de interacciones. Algunos autores denominan a la fluoxetina y la fluvoxamina como *pan-inhibidores* debido a la capacidad de inhibir muchos isoenzimas del sistema del citocromo P450 con capacidad de metabolizar muchos fármacos.

**Tabla 3.**  
Metabolismo de los antidepresivos ISRS

Fármaco	Sustrato	Inhibidor potente/moderado	Inhibidor débil
fluoxetina (norfluoxetina)	<b>CYP2C9, CYP2D6</b> , CYP2C19, CYP1A2, CYP2B6, CYP2E1, CYP3A4	<b>CYP2D6</b> , CYP2C19, CYP1A2, Gp-P	CYP3A4, CYP2B6, CYP2C9
paroxetina	CYP2D6, CYP3A4, Gp-P	<b>CYP2D6, CYP2B6</b> , Gp-P	CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4
fluvoxamina	<b>CYP2D6, CYP1A2</b> , Gp-P	<b>CYP1A2, CYP2C19</b> , Gp-P	CYP2D6, CYP3A4, CYP2B6, CYP2C9
citalopram	<b>CYP2C19, CYP3A4</b> , CYP2D6, Gp-P	CYP2D6	
escitalopram	<b>CYP2C19, CYP3A4</b> , CYP2D6 Gp-P	CYP2D6	
sertralina (desmetilsertralina)	CYP2D6, CYP2C19, CYP3A4, CYP2B6, CYP2C9	<b>CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6</b> , <b>UGT 1A4</b> , Gp-P	CYP1A2, CYP2C9, CYP3A4

Gp-P: glicoproteína P; UGT 1A4: uridina-5'-difosfato glucuronosiltransferasas. En negrita se indica el isoenzima predominante.

- Tal como se ve en la Tabla 3, la **fluoxetina** presenta múltiples vías metabólicas (CYP2C9, CYP2D6, CYP2C19, CYP1A2, CYP2B6, CYP2E1, CYP3A4) por lo que los niveles plasmáticos no estarán tan afectados por los inhibidores enzimáticos. Sin embargo, la fluoxetina sí se afecta por inductores enzimáticos potentes como los anticonvulsivantes **fenitoína** y **fenobarbital** entre otros.
- La **fluoxetina** y **paroxetina** son inhibidores potentes del sistema CYP2D6 por lo que producirán un aumento en los niveles de los sustratos de este enzima como por ejemplo los **ADT** y la **risperidona** en que se elevaron los niveles hasta en un 75%<sup>27</sup>.
- ISRS** y **tamoxifeno**: El tamoxifeno es un profármaco que necesita metabolizarse mediante el CYP2D6 a endoxifeno para ser activo. Según los resultados de un estudio presentado al *Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology*, la utilización de **fluoxetina**, **paroxetina** o **sertralina**, inhibidores potentes o moderados del CYP2D6, en pacientes en tratamiento con tamoxifeno, sustrato de este isoenzima, podría doblar el riesgo de recurrencia de cáncer de mama. En el estudio<sup>28</sup> se compararon los resultados en 945 mujeres que sólo tomaban tamoxifeno, con los de 353 que además tomaban estos antidepresivos. En el grupo de los antidepresivos, la tasa de recaídas fue del 13,9% frente al 7,5% en el grupo que sólo tomaba tamoxifeno. En el estudio de Kelly *et al*<sup>29</sup> se observó un efecto de reducción del

riesgo, no significativo, con **fluvoxamina**, por lo que puede ser el antidepresivo de elección en pacientes en tratamiento con tamoxifeno. Existe controversia sobre el papel real que ejercen los inhibidores del CYP2D6 en la transformación del tamoxifeno y su significación clínica ya que también pueden influir los polimorfismos de este isoenzima y la adherencia a los tratamientos por lo que resulta difícil determinar la influencia del papel de las IF<sup>30</sup>.

#### Idea clave

- A pesar de la controversia actual, y hasta disponer de más información, se recomienda evitar el uso concomitante durante periodos prolongados de tamoxifeno con ciertos antidepresivos ISRS, o con otros fármacos inhibidores potentes o moderados del CYP2D6.*

- Los **inhibidores de la proteasa** pueden disminuir el metabolismo de los **ISRS** por inhibición de los CYP3A4 y CYP2D6, pudiendo aumentar las concentraciones plasmáticas y la toxicidad de éstos. Si no es posible su sustitución, se debe vigilar la aparición de efectos adversos, especialmente cardíacos y neurológicos.
- ISRS** y **fenitoína**: la fenitoína se metaboliza por los isoenzimas CYP2C9 y CYP2C19 que son inhibidos en mayor o menor grado por los ISRS por lo que se pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de la fenitoína con riesgo de toxicidad.
- La **fluoxetina** y sobretodo la **fluvoxamina** (inhibidores del CYP1A2) pueden aumentar ligeramente los niveles plasmáticos de la **olanzapina**, favoreciendo la aparición de efectos adversos. Se ha descrito SSN y prolongación del segmento QT.
- Fluoxetina** y **ácido valproico**: se ha descrito alteración de las concentraciones plasmáticas del ácido valproico cuando se administra junto con fluoxetina por un mecanismo no establecido. Dado que se ha producido tanto aumento como disminución de los niveles se recomienda su monitorización.
- La **fluvoxamina** presenta muchas IF clínicamente relevantes con fármacos de estrecho margen terapéutico como **warfarina**, **fenitoína** y **ADT** por lo que se recomienda iniciar con dosis bajas e ir vigilando la toxicidad.
- Fluvoxamina** y **clozapina**: La multiinhibidora fluvoxamina puede aumentar las concentraciones plasmáticas y la toxicidad de la clozapina al inhibir su metabolismo, mediado

principalmente por el isoenzima CYP1A2, pero también por otros isoenzimas del citocromo P450 como el CYP3A4, el CYP2D6 y el CYP2C19. Los niveles de clozapina pueden llegar a duplicarse o triplicarse con respecto a los valores basales<sup>31</sup>. Se ha descrito distonía, disartria, disfagia, sialorrea y vértigo en un paciente en el que se asoció fluvoxamina y clozapina<sup>32</sup>.

- **Fluvoxamina y humo del tabaco:** Varios de los componentes del humo del tabaco inducen el metabolismo de algunos fármacos, como la fluvoxamina, pudiendo necesitar dosis superiores a las habituales. Al dejar de fumar, se elimina el efecto inductor del tabaco, por lo que puede ser necesario reducir las dosis de estos fármacos.
- **Fluvoxamina y otros fármacos:** Fluvoxamina también puede aumentar considerablemente los niveles de haloperidol, imipramina y teofilina<sup>33</sup>.
- **Fluvoxamina y tizanidina:** La fluvoxamina (inhibidor potente del CYP1A2) puede causar un incremento muy importante en los niveles plasmáticos de la tizanidina (hasta 33 veces) por inhibición de su metabolismo dando lugar a un aumento de los efectos sedantes e hipotensión. Esta asociación está contraindicada<sup>34</sup>.
- **Sertralina es inhibidor del CYP2D6** de manera dosis-dependiente, a dosis elevadas (>150 mg al día) es un inhibidor potente del CYP2D6 y a dosis inferiores a 100 mg al día sólo inhibe de manera débil este isoenzima.

## 2.4. Antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina

Los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina (ISRSN) se utilizan en caso de depresiones refractarias a los ISRS y ADT.

### 2.4.1. Interacciones farmacodinámicas

- **Síndrome serotoninérgico:** Los ISRSN debido a su acción serotoninérgica estarán implicados en las mismas interacciones que los ISRS debidas a esta acción. Podrán presentar SSN si se asocian a **IMAO, ADT, ciertos opiáceos, antagonistas de la 5HT1** por lo que su administración conjunta está contraindicada en algunos casos por los laboratorios fabricantes.

- **Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH) e hiponatremia:** Los ISRSN pueden causar SIADH e hiponatremia cuando se asocian a **diuréticos tiazídicos**. Además los diuréticos aumentan la excreción urinaria de sodio por lo que se potencia este efecto. La hiponatremia suele ocurrir al cabo de 2-3 semanas de añadir el segundo fármaco. Los ancianos, especialmente mujeres, son más susceptibles a esta IF.

### 2.4.2. Interacciones farmacocinéticas

- **Relacionadas con el metabolismo:** En la Tabla 4 se recoge el metabolismo oxidativo de los ISRSN comercializados actualmente en el mercado farmacéutico español y los principales sistemas de citocromos implicados.

**Tabla 4:**  
Isoenzimas del citocromo P450 implicadas en el metabolismo oxidativo de los ISRS-N

Fármaco	Sustrato	Inhibidor potente/moderado
Venlafaxina	CYP2D6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, Gp-P	CYP2D6, Gp-P
Duloxetina	CYP2D6, CYP1A2	CYP2D6

Gp-P: glicoproteína P. En negrita se indica el isoenzima predominante.

- **Duloxetina y tamoxifeno:** Debido a que la duloxetina es inhibidor del CYP2D6 se puede producir la interacción con **tamoxifeno** con resultado de disminución de eficacia de éste (ver ISRS y tamoxifeno).
- **Duloxetina (inhibidor del CYP2D6) y sustratos del CYP2D6:** la duloxetina al inhibir el metabolismo de fármacos que se metabolizan por CYP2D6 (aripirazol, ADT, carvedilol, propranolol, nebivolol, metoprolol, codeína, oxicodona, flecainida, propafenona) se produce la acumulación de éstos con el consecuente aumento del riesgo de la toxicidad.

## 2.5. Antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de la noradrenalina

Su eficacia antidepresiva parece similar a la de otros antidepresivos. Puede considerarse como tratamiento alternativo a los ISRS.

### 2.5.1. Interacciones farmacodinámicas

- Un ejemplo de esta interacción puede verse con la asociación de **reboxetina** y de **IMAO** que aumenta el riesgo de toxicidad, dado su mecanismo de acción (efecto similar al de la tiramina). El laboratorio fabricante de reboxetina contraindica esta asociación.

### 2.5.2. Interacciones farmacocinéticas

- **Reboxetina:** La reboxetina se metaboliza principalmente por el isoenzima CYP3A4, por lo que si se asocia con **inhibidores potentes del CYP3A4** (macrólidos, antifúngicos azólicos, inhibidores de la proteasa, diltiazem, verapamilo, etc), pueden aumentarse sus concentraciones plasmáticas y el riesgo de toxicidad. Puesto que la reboxetina es un fármaco de estrecho margen terapéutico, ante el riesgo de toxicidad, el laboratorio fabricante contraindica su asociación con inhibidores del CYP3A4.
- Se ha descrito disminución de las concentraciones plasmáticas de la reboxetina y pérdida de efectividad, cuando se administró con **carbamazepina y fenobarbital**, inductores del CYP3A4.
- **Reboxetina y diuréticos:** Aunque no se disponen de datos procedentes de estudios controlados, la asociación de reboxetina y de diuréticos que eliminan potasio, puede aumentar el riesgo de hipopotasemia. Especial riesgo en ancianos y si se utilizan dosis elevadas o tratamientos prolongados.

### 2.6. Otros antidepresivos

#### • Agomelatina

- **Agomelatina e inhibidores potentes del CYP1A2:** La agomelatina se metaboliza fundamentalmente por el CYP1A2 (90%), por lo que si se asocia con inhibidores potentes de este isoenzima como la **fluvoxamina** o el **ciprofloxacino**, pueden aumentar las concentraciones plasmáticas y la toxicidad. El laboratorio fabricante de la agomelatina contraindica su asociación con inhibidores potentes de este isoenzima. La fluvoxamina, potente inhibidor del CYP1A2 y moderado del CYP2C9 (isoenzima que también metaboliza a la agomelatina), inhibe de manera notable su metabolismo, haciendo que aumente unas 60 veces (rango 12-412) la exposición a agomelatina<sup>35</sup>.

#### • Trazodona

- **Trazodona y fármacos que pueden prolongar el segmento QT.** La administración conjunta de fármacos que pueden prolongar el segmento QT y la trazodona puede

aumentar el riesgo de cardiotoxicidad con prolongación del segmento QT que puede provocar arritmias severas, “*torsade de pointes*” y parada cardíaca. Se recomienda evitar esta asociación pero si se decide asociar estos fármacos se debe vigilar la aparición de efectos adversos y monitorizar el ECG. Pueden requerirse ajustes de dosis.

- La administración de **trazodona y fármacos serotoninérgicos** (IMAO, ADT, ciertos opiáceos, algunos ISRS y ISRSN entre otros) puede desencadenar SSN.
- **Trazodona y sertralina:** Se han descrito síntomas disociativos, con falta de concentración, anorexia, apatía y “pérdida y enlentecimiento del tiempo”, en una mujer en tratamiento durante un año con sertralina, 100mg/día, y trazodona, 50mg/día. Tras aumentar la dosis de sertralina, atribuyendo los síntomas a la depresión, el cuadro empeoró. Se recomienda suspender uno de los dos fármacos. Tras suspender la sertralina, los síntomas depresivos, disociativos y neurológicos se resolvieron<sup>36</sup>.
- La **trazodona e inhibidores potentes del CYP3A4:** La trazodona se metaboliza por el isoenzima CYP3A4, por lo que si se asocia con inhibidores potentes del CYP3A4 (algunos macrólidos, antifúngicos azólicos, inhibidores de la proteasa, cimetidina, diltiazem, verapamilo, etc), pueden aumentarse sus concentraciones plasmáticas y el riesgo de toxicidad (nauseas, mareos, hipotensión, síncope).
- Se ha descrito disminución de las concentraciones plasmáticas de la trazodona y pérdida de efectividad, cuando se administró con **carbamazepina y fenobarbital**, inductores del isoenzima CYP3A4.

#### • Mirtazapina

- La mirtazapina es un antagonista central alfa<sub>2</sub> presináptico, que aumenta la neurotransmisión noradrenérgica y serotoninérgica a nivel central. Los datos *in vitro* de los microsomas hepáticos humanos indican que las enzimas CYP2D6 y CYP1A2 están implicadas en la formación del metabolito 8-hidroxi de la mirtazapina, mientras que se considera que la CYP3A4 es responsable de la formación de los metabolitos N-desmetil y N-óxido. El metabolito desmetil es farmacológicamente activo y parece que tiene el mismo perfil farmacocinético que el compuesto de origen.
- Los **inductores de CYP3A4**, como la carbamazepina, fenitoína o rifampicina, pueden aumentar aproximadamente dos veces el aclaramiento de mirtazapina. Si se precisa esta asociación, puede ser necesario aumentar la dosis de mirtazapina. Si el tratamiento con uno de estos medicamentos se suspende, también puede ser necesario disminuir la dosis de mirtazapina.

- La administración con **potentes inhibidores del CYP3A4**, como el ketoconazol, puede aumentar las concentraciones plasmáticas y el AUC de la mirtazapina aproximadamente en un 40 % y 50 %, respectivamente. Debe tenerse precaución y podría tenerse que disminuir la dosis si se administra mirtazapina con inhibidores potentes de la CYP3A4, como son los inhibidores de la proteasa, antifúngicos azólicos, eritromicina o nefazodona.
- Mirtazapina no debe administrarse simultáneamente con **IMAO**. Debe dejarse 2 semanas tras suspender uno de los fármacos para iniciar el tratamiento con el otro.
- Al igual que con los ISRS o con los ISRSN no debe asociarse con otros principios activos serotoninérgicos (**L-triptófano, triptanos, tramadol, linezolid, ISRS, ISRSN, litio, y los preparados a base de hipérico**) ya que puede causar SSN. Pero si se asocian se recomienda precaución y una supervisión clínica cuidadosa.
- Mirtazapina puede aumentar las propiedades sedantes de las **benzodiazepinas** y otros sedantes (principalmente la mayoría de **antipsicóticos, agonistas antihistamínicos H1, opioides**) y puede aumentar la acción depresora del **alcohol** sobre el sistema nervioso central.
- Mirtazapina, a dosis de 30 mg al día causó un reducido, pero estadísticamente significativo, incremento del INR en sujetos tratados con **warfarina**. Deben tenerse las mismas precauciones con **acenocumariol**<sup>37</sup>

#### • Bupropion

- El bupropión se metaboliza fundamentalmente por el isoenzima CYP2B6 y es un inhibidor potente/moderado del CYP2D6. Al ser inhibidor potente del CYP2D6 afectará a los fármacos que se metabolizan por este isoenzima (ver capítulo 1).
- La **fluoxetina, fluvoxamina, sertralina y paroxetina** (inhibidores del CYP2B6) podrán aumentar las concentraciones plasmáticas del bupropión y aumentar el riesgo de toxicidad. La **carbamazepina y fenitoína** (inductores del CYP2B6) producirán el efecto contrario<sup>27</sup>.

### 3. ANTIPSICÓTICOS

En la Tabla 5 se presenta la clasificación de los antipsicóticos atendiendo sobre todo a su estructura química. Presentan estructuras químicas muy diversas pero coinciden en el mecanismo básico de acción bloqueando los receptores dopaminérgicos cerebrales D2, aunque la mayoría de antipsicóticos tienen también actividad sobre otros receptores. La clasificación en típicos y atípicos no es afortunada y es imprecisa pero todavía tiene vigencia en la práctica médica. Así

se considera antipsicótico atípico (AA), no convencional o de segunda generación a aquel que bloquea los receptores D2 (con diferencias en afinidad y % de ocupación) y también los serotoninérgicos 5HT2 por lo que, teóricamente, presentara menos efectos secundarios extrapiramidales, origina menores elevaciones de concentraciones séricas de prolactina y muestra eficacia clínica en cuadros refractarios a los antipsicóticos típicos (AT).

**Tabla 5.**  
Fármacos antipsicóticos

Antipsicóticos Típicos		Antipsicóticos Atípicos
Fenotiazinas	Butirofenonas	Amisulprida
Clorpromazina	Haloperidol	Aripiprazol
Trifluoperazina	Tioxantenos	Asenapina
Flufenazina	Zuclopentixol	Clozapina
Levomepromazina	Ortopramidas	Olanzapina
Perfenazina	Levosulpirida	Paliperidona
Periciazina	Sulpirida	Quetiapina
Pipotiazina	Tiaprida	Risperidona
	Otros	Sertindol
	Pimozida	Ziprasidona

#### 3.1. Interacciones farmacodinámicas de los antipsicóticos

Algunas de estas IF son de grupo y las presentan por igual tanto los antipsicóticos típicos como los atípicos.

- **Síndrome neuroléptico maligno:** Se relaciona sobretudo con **amisulprida, aripiprazol, clotiapina, haloperidol, quetiapina, risperidona, tioridazina, ziprasidona, zuclopentixol**. La sobredosificación de estos fármacos o bien las IF que produzcan una elevación en sus niveles plasmáticos podrían aumentar el riesgo de desarrollar un SNM.

**CASO CLÍNICO****Interacción entre clozapina y aripiprazol<sup>38</sup>**

- Un hombre de 27 años en tratamiento con clozapina, 300 mg al día, y aripiprazol, 15 mg al día, desarrolló Síndrome Neuroleptico Maligno a los 10 días de aumentar la dosis de aripiprazol a 30 mg al día. El paciente presentó confusión, rigidez de origen extrapiramidal, taquicardia, aumento de la temperatura (38,5°C), de la creatininkinasa (22.560 UI / L) del LDL (1.235 UI / L) y de la creatinina (139 mcmol / L). Ambos fármacos se suspendieron, se administró terapia de soporte, hidratación y benzodiazepinas, y el paciente a las 72 horas mejoró. El motivo se atribuyó a la competitividad y mayor afinidad del aripiprazol por los receptores dopaminérgicos que el metabolito de la clozapina, N-desmetilclozapina, lo que pudo favorecer su disminución en el área dopaminérgica subcortical y causar el SNM.

**Discusión**

- La aparición del SNM puede ser dosis dependiente, como se observa en el caso descrito y puede ser una complicación grave en la asociación de fármacos neurolepticos.
- En muchas patologías psiquiátricas suelen asociarse varios antipsicóticos, algunos de forma depot y otros de pauta diaria o de rescate, debe hacerse con precaución, debido a que todos presentan afinidad por receptores dopaminérgicos.
- El efecto adverso puede aparecer tras un aumento de dosis, no solo al inicio de los tratamientos.
- **Potenciación de la sedación:** La asociación de medicamentos depresores del sistema nervioso central y los antipsicóticos, puede causar efectos depresores aditivos. Puede producirse una sedación excesiva, somnolencia, hipotensión, depresión respiratoria, si se administran conjuntamente fármacos antipsicóticos de perfil sedativo con otros fármacos sedantes como ciertos **antihistamínicos, benzodiazepinas, opiáceos**, etc. Sin embargo, en ciertos casos con sintomatología prominente de tipo agitado-agresivo esta interacción puede ser beneficiosa y buscada por ello. Por otra parte, en los últimos años se observa un aumento preocupante en la utilización *off-label* y la mayoría de veces incorrecta de antipsicóticos (sobre todo los de perfil sedante) en categorías diagnósticas como alteraciones del sueño, ansiedad, estrés agudo, etc.
- **Aumento de la neurotoxicidad:** El litio aumenta los efectos neurotóxicos de los antipsicóticos (síntomas extrapiramidales, discinesias) por un mecanismo desconocido. Se recomienda administrar sólo si los beneficios superan los riesgos y deberá tenerse especial precaución en poblaciones más susceptibles como pacientes con enfermedad de Parkinson.

**CASO CLÍNICO****Interacción entre risperidona y litio<sup>39</sup>**

- Varón de 75 años con diagnóstico de desorden bipolar en tratamiento con litio 450 mg dos veces al día que inicia tratamiento con risperidona 2 mg noche para control de los síntomas maníacos ya que el paciente rechaza el tratamiento con quetiapina.
- Al cabo de 4 días del tratamiento combinado, el paciente presenta letargia y falta de respuesta. El examen físico rebela temperatura de 37,8°C, temblor en reposo, falta de expresión en la cara, rigidez y debilidad general sugestivos de síntomas extrapiramidales. Los niveles séricos de litio son de 1,47 mEq / l.
- Se suspenden el litio y la risperidona y su estado de confusión y orientación va mejorando, así como la rigidez.

**Discusión**

- La asociación de fármacos antipsicóticos debe realizarse con precaución debido al riesgo de interacciones farmacológicas, incluso por mecanismos desconocidos. En muchas ocasiones la monitorización de las concentraciones plasmáticas puede no ser definitiva para determinar la causalidad de la interacción.
- La aparición de una interacción farmacológica en pacientes con síndromes psiquiátricos puede enmascarse por el cuadro mismo de la enfermedad.
- **Antagonismo farmacológico (dopaminérgico):** Los antipsicóticos son antagonistas dopaminérgicos y por tanto pueden inhibir la acción de los **agonistas dopaminérgicos** utilizados en la enfermedad de Parkinson y cuadros afines (**bromocriptina, levodopa, ropinirol, cabergolida, pramipexol**) dando lugar a un empeoramiento del parkinsonismo.<sup>40</sup> Por el contrario, los efectos terapéuticos de los antagonistas de la dopamina podrían estar reducidos por los agonistas de la dopamina. Parece ser que los antipsicóticos atípicos (sobre todo clozapina, aunque también olanzapina y quetiapina) no inhiben de manera significativa a los agonistas de la dopamina y, de hecho, una de las indicaciones autorizadas en ficha técnica de clozapina es el tratamiento de los trastornos psicóticos que aparecen en el curso de la enfermedad de Parkinson, en los casos en los que haya fallado el tratamiento estándar.
- **Antagonismo farmacológico (colinérgico):** La acción de los **inhibidores de la colinesterasa** utilizados en la enfermedad de Alzheimer (**donepezilo, rivastigmina, galantamina**) podría atenuar la acción de fármacos con un componente de acción anticolinérgica como son algunos antipsicóticos (especialmente clozapina y olanzapina) produciendo un empeoramiento de las alteraciones cognitivas<sup>41</sup>.

Es importante considerar que ambos grupos de fármacos son frecuentemente asociados en este grupo de pacientes.

- **Acción hipotensora:** La administración conjunta de hipotensores y antipsicóticos puede producir efectos hipotensores aditivos. Entre algunos de ellos se dan además interacciones farmacocinéticas.
- **Prolongación del segmento QT:** La asociación de antipsicóticos con fármacos que pueden producir prolongación del segmento QT (p.ej. **antiarrítmicos clase IA** (disopiramida, procainamida, quinidina), **antiarrítmicos clase III** (amiodarona, dronedarona, sotalol), algunos antihistamínicos, **escitalopram, citalopram, metadona, eritromicina**, etc) aumenta el riesgo de cardiotoxicidad. Se pueden provocar arritmias severas, “*torsade de pointes*” y parada cardíaca. Este efecto ha sido descrito especialmente con antipsicóticos clásicos y es dependiente de la dosis. En una alerta de la FDA se advierte del riesgo de arritmias cuando el **haloperidol** se administra por vía endovenosa<sup>42</sup>. Con respecto a los nuevos antipsicóticos, el **sertindol** y la **ziprasidona** son los fármacos más relacionados con la prolongación del segmento QT pero no con “*torsade de pointes*”, seguidos por **risperidona**<sup>42,43</sup>. En el estudio de Sala M y cols<sup>44</sup> los autores concluyen que existe un mayor riesgo de prolongación del segmento QT cuando se combinan antipsicóticos con **antidepresivos tricíclicos** en comparación con antipsicóticos solos.
- **Aumento riesgo convulsivo:** Los antipsicóticos podrían favorecer la inducción de convulsiones al asociarse con otros fármacos que también reduzcan el umbral convulsivo, tales como **atomoxetina, bupropión, tramadol, o ISRS**.

### 3.2. Interacciones farmacocinéticas de los antipsicóticos típicos

Están relacionadas con el metabolismo. Los antipsicóticos típicos (AT) son fármacos antiguos por lo que se dispone de escasa información sobre su metabolismo. En la Tabla 6 se presentan los datos disponibles sobre el metabolismo oxidativo de los AT más utilizados en la práctica clínica.

**Tabla 6.**  
Isoformas del citocromo P450 implicadas en el metabolismo oxidativo de los AT

AT	Sustrato	Inhibidor potente/moderado
Clorpromazina	<b>CYP2D6</b> , CYP1A2, CYP3A4, UGT	<b>CYP2D6</b> , Gp-P
Haloperidol	CYP2D6, CYP1A2, <b>CYP3A4</b>	<b>CYP2D6</b> , Gp-P
Pimozida	CYP1A2, <b>CYP3A4</b>	<b>CYP2D6</b> , CYP3A4, Gp-P

En negrita los vías metabólicas principales, Gp-P:glicoproteína P.

- Este grupo de fármacos son **inhibidores potentes del CYP2D6** por lo que afectaran a fármacos que se metabolizan por este isoenzima como **flecainida, propafenona, ADT, tamoxifeno**, etc pudiendo producir aumento en los efectos tóxicos de estos fármacos. En el caso del tamoxifeno, como es un profármaco, se disminuye la concentración del metabolito activo por lo que se reduciría la acción farmacológica.
- A su vez, el **haloperidol** y la **clorpromazina** se metabolizan fundamentalmente por el isoenzima CYP2D6 y se verán afectados (aumento de la toxicidad con riesgo de reacciones extrapiramidales y distonía) por **inhibidores potentes del CYP2D6** (clorpromazina, fluoxetina, miconazol, paroxetina, quinidina, quinina) e **inhibidores moderados del CYP2D6** (difenhidramina, haloperidol, ketoconazol, metadona, nicardipino, sertralina).
- El **haloperidol** sufre un importante metabolismo por el isoenzima CYP3A4 por lo que se afectará por **inhibidores potentes del CYP3A4** (amprenavir, atazanavir, imatinib claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, miconazo) y **moderados del CYP3A4** (amiodarona, ciclosporina, eritromicina, zumo pomelo, verapamil, voriconazol) dando lugar a un aumento del riesgo de toxicidad.
- La **fluvoxamina** al inhibir a los isoenzimas CYP3A4 y CYP1A2 y a la Gp-P puede producir un aumento significativo en los niveles plasmáticos del **haloperidol** y por tanto de su toxicidad (aumento de los efectos extrapiramidales y otros)<sup>45,46</sup>.

### 3.3. Interacciones farmacodinámicas de los antipsicóticos atípicos

Además de las interacciones farmacodinámicas generales que presentan todos los antipsicóticos (ver antes) se describen a continuación las propias de este subgrupo de antipsicóticos.

- **Aumento toxicidad:**
  - El uso conjunto de **clozapina** y fármacos **citotóxicos** puede provocar discrasias sanguíneas y, potencialmente, granulocitopenia mortal. Si no es posible evitar esta asociación, se debe vigilar estrechamente la posible aparición de efectos adversos.
  - Se ha descrito un caso de pancreatitis, con dolor epigástrico, náuseas y aumento de las enzimas pancreáticas, en una mujer de 69 años que recibía **olanzapina** tras iniciar un tratamiento con **lisinopril**. Ambos medicamentos pueden causarla, por lo que la asociación aumenta el riesgo de toxicidad<sup>47</sup>.

### 3.4. Interacciones farmacocinéticas de los antipsicóticos atípicos

• **Relacionadas con la distribución:** Todos los antipsicóticos atípicos, excepto quetiapina, presentan una elevada unión a las proteínas plasmáticas por lo que pueden sufrir desplazamiento de su unión cuando se administran junto con otros fármacos que también se unan en elevada proporción a las proteínas. Por ello, también es importante tener precaución en pacientes con insuficiencia hepática importante o en ancianos debilitados ya que los niveles plasmáticos de albúmina pueden estar disminuidos.

• **Relacionadas con el metabolismo:**

En la Tabla 7 se presentan los datos disponibles sobre el metabolismo oxidativo de los AA. Los isoenzimas de mayor importancia en el metabolismo de los AA son el CYP1A2, CYP2D6 y CYP3A4.

Tabla 7. Isoformas del citocromo P450 implicadas en el metabolismo oxidativo de los AA			
AA	Sustrato	Inhibidor potente/ moderado	Inhibidor débil
Clozapina	CYP1A2, CYP2C19*, CYP2D6, CYP3A4, CYP2A6, CYP2C9, UGT	CYP2D6	CYP1A2, CYP2C19, CYP3A4, CYP2E1, CYP2C9
Risperidona	CYP2D6**, CYP3A4	---	CYP2D6, CYP3A4
Olanzapina	CYP2D6, CYP1A2, UGT	---	CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2C9
Quetiapina	CYP3A4, sulfatación	---	---
Ziprasidona	CYP1A2, CYP3A4	---	CYP2D6, CYP3A4
Sertindol	CYP2D6**, CYP3A4	---	

\* 20% japoneses y chinos son metabolizadores lentos del CYP2C19: \*\* elevado polimorfismo.

#### Idea clave

- Todos los AA (excepto ziprasidona, quetiapina y probablemente paliperidona) sufren metabolismo en mayor o menor grado por el isoenzima CYP2D6 por lo que se verán afectados por inhibidores potentes y moderados de este isoenzima (con resultado de aumento del efecto y por tanto de su toxicidad).

#### • Risperidona

- **Risperidona y simvastatina:** la risperidona inhibe el metabolismo oxidativo de la estatina y se produce un aumento de su toxicidad con riesgo de rhabdomiolisis. Se ha descrito dolor y debilidad muscular, con aumento de la creatinina, en un paciente en tratamiento con simvastatina, 20 mg / día, a los 12 días de tomar risperidona, 1 mg / día<sup>48</sup>.
- **Risperidona e inhibidores del CYP2D6:** Debido a que la metabolización de la risperidona por el CYP2D6 produce un metabolito activo (9-hidroxi-risperidona, paliperidona), que, en estudios *in vitro* y con animales se ha visto que atraviesa la BHE con mayor dificultad que la molécula original, los inhibidores 2D6 podrían en teoría aumentar la concentración de risperidona en las dianas terapéuticas cerebrales<sup>49</sup>.

#### • Clozapina

- **Clozapina** sufre un importante metabolismo por el isoenzima CYP1A2 por lo que se verá afectado por **inhibidores potentes** del CYP1A2 (con resultado de aumento de la toxicidad) como la **fluvoxamina**, y **ciprofloxacino**, y por los **inductores** de este isoenzima como el **humo del tabaco** (con resultado de disminución del efecto terapéutico). En el caso concreto de la fluvoxamina (inhibe CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2B6, CYP2C9), se bloquean todas las vías metabólicas de la clozapina y se pueden duplicar o triplicar los niveles plasmáticos de ésta<sup>50</sup>.
- **Clozapina** también sufre metabolización por el **CYP3A4** por lo que se verá afectado por **inhibidores potentes** de este isoenzima (con resultado de aumento de toxicidad) como los macrólidos, antifúngicos azólicos e inhibidores de la proteasa y por los **inductores** de este isoenzima (con resultado de disminución del efecto) como los barbitúricos, carbamazepina, fenitoína, rifampicina, hierba de San Juan (hipérico) y corticoides.
- **Clozapina y carbamazepina:** Esta es una asociación que está contraindicada ya que la carbamazepina es un inductor potente del CYP1A2 por lo que se producirá una disminución en los niveles de la carbamazepina por un lado y por otro también se produce un aumento en el riesgo de mielosupresión por un mecanismo desconocido.

#### • Olanzapina

A pesar de que se ha considerado que la olanzapina tiene un bajo potencial de IF y de baja significación clínica<sup>40</sup>, hay datos que obliga a utilizarla con precaución.

- **Olanzapina** sufre un importante metabolismo por el isoenzima **CYP1A2** por lo que se

verá afectado por inhibidores potentes de este isoenzima (con resultado de aumento de la toxicidad) como la **fluvoxamina** y el **ciprofloxacino** y por los inductores de este isoenzima como el **humo del tabaco** (con resultado de disminución del efecto terapéutico).

- La administración de la **olanzapina** con **fenitoína** o **carbamazepina** (inductores del sistema enzimático de reacciones de conjugación UGT 1A4) dará lugar a una disminución en los niveles plasmáticos de la olanzapina.
- **Olanzapina** también se metaboliza por el **CYP2D6** por lo que los **inhibidores potentes** de este isoenzima podrán producir un aumento de la toxicidad de la olanzapina. Se han descrito casos de SNM en pacientes en tratamiento con olanzapina al añadirseles **paroxetina**, incluso a dosis bajas<sup>51</sup>.
- **Quetiapina y ziprasidona**: Se metabolizan ambos básicamente por el CYP3A4 (ziprasidona también por el CYP1A2). Por tanto se verán afectados por **inhibidores potentes/moderados e inductores del CYP3A4**.
- **Paliperidona**: La paliperidona (9-hidroxi-risperidona) es el principal metabolito activo de la risperidona. Aunque su experiencia clínica todavía es limitada parece no presentar interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes ya que no tiene metabolismo significativo por isoenzimas del citocromo P450. Así, la administración conjunta de paliperidona con paroxetina (inhibidor del CYP2D6) no ha mostrado un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de la paliperidona.<sup>52</sup> Los estudios “*in vitro*” muestran que paliperidona es sustrato de la Gp-P. El alto grado de variabilidad observada en la expresión de la Gp-P en humanos, favorecería la posibilidad de presentación de interacciones con inhibidores e inductores de la Gp-P. La disminución de la C<sub>max</sub> de paliperidona cuando se administra conjuntamente con carbamazepina, se ha atribuido a una inducción de la Gp-P renal por la carbamazepina<sup>53,54</sup>.

#### 4. LITIO

Las sales de litio se utilizan en el tratamiento de la manía y en la profilaxis de la depresión bipolar. Presenta un intervalo terapéutico estrecho (0,6-1 mEq / l) lo que obliga a la monitorización de sus niveles plasmáticos. Valores superiores a 1 mEq / l dan lugar a la presentación de efectos adversos como alteraciones intestinales y anorexia y superiores a 1,5 mEq / l producen hiperreflexia, ataxia, somnolencia, alteraciones electroencefalográficas e incluso convulsiones. Por tanto, en este contexto será muy importante el control de posibles IF que puedan dar lugar tanto a una ineficacia como a una posible toxicidad por litio.

#### 4.1. Interacciones farmacodinámicas

##### • Aumento de toxicidad:

- **Litio y amiodarona**: Se han descrito casos de hipotiroidismo en pacientes en tratamiento con amiodarona a los que se añadió litio, al parecer por un efecto aditivo por lo que se contraindica la asociación.
- **Litio y antipsicóticos**: Aumento del riesgo de neurotoxicidad (ver antes). Por ejemplo, la asociación de litio y haloperidol puede producir un estado encefalopático aunque en la mayoría de las ocasiones estas combinaciones son bien toleradas<sup>27</sup>.

##### CASO CLÍNICO

##### Interacción entre litio y aripiprazol<sup>55</sup>

- *Una mujer de 20 años de edad desarrolló bruxismo, acatisia y parkinsonismo durante la administración concomitante de aripiprazol, 15 mg al día, y de litio, 1.200 mg al día, para el tratamiento del trastorno bipolar. Los autores atribuyeron a la asociación de ambos fármacos, y a la elevación de las dosis, la aparición de los efectos extrapiramidales. En el caso descrito la reducción de la dosis de aripiprazol a 10 mg al día y la administración de lorazepam, mejoraron la sintomatología. Previamente la paciente tomaba aripiprazol, 5 mg al día, y litio, 600 mg al día, aumentando en 2 semanas hasta las dosis con las que se desarrolló la interacción. A la semana de estar con dosis elevadas, los síntomas psiquiátricos habían mejorado, pero apareció la toxicidad descrita.*

##### Discusión

- La aparición de efectos extrapiramidales puede ser frecuente con la asociación de fármacos antipsicóticos, por lo que esta asociación debe realizarse con precaución.
- La misma evolución de la enfermedad hace que pueda necesitarse un aumento de dosis, por lo que, como hemos comentado anteriormente, debe estarse alerta cuando ésta se realice, para identificar de manera precoz los signos de una posible interacción, teniendo en cuenta que en ocasiones hay una falta de colaboración por parte de los pacientes.

#### 4.2. Interacciones farmacocinéticas

El litio se elimina principalmente por vía renal. No presenta metabolismo hepático y no tiene por tanto actividad inhibidora o inductora.

##### • Relacionadas con la excreción:

- **Litio y IECA:** Se ha descrito aumento de las concentraciones plasmáticas de litio de hasta un tercio en pacientes que tomaban lisinopril, enalapril, captopril, imidapril o perindopril. Los IECA inhiben la producción de angiotensina y la secreción de aldosterona, lo que promueve la excreción de potasio. La posterior reabsorción de potasio, cuando está presente el litio, permite la reabsorción de litio, lo que hace que aumenten sus concentraciones plasmáticas y el riesgo de toxicidad. Se recomienda controlar la tensión arterial y la posible toxicidad. También se recomienda introducir o retirar estos fármacos de forma paulatina y ajustar las dosis si es necesario<sup>56</sup>.

#### CASO CLÍNICO

##### Interacción entre litio y lisinopril

- *Una mujer de 62 años en tratamiento con litio, desde hacía 5 años, desarrolló toxicidad por litio con dificultad al habla, en el razonamiento, ataxia y aumento de la creatinina sérica, al mes de incluir a su pauta lisinopril, 10 mg al día. Las concentraciones de litio eran de 2,88 mEq / L<sup>57</sup>. Los autores de otra publicación<sup>58</sup> (Meyer et al, 2005) que describe elevaciones muy importantes de litio después del cambio de fosinopril a lisinopril, recomiendan monitorización en las 4-6 semanas después de cambio fosinopril-lisinopril.*

#### Discusión

- Las interacciones farmacológicas son una de las causas más importantes en la alteración de las concentraciones plasmáticas del litio.
- El mecanismo de las interacciones farmacocinéticas se relaciona fundamentalmente con la excreción renal de litio. Su estrecho margen terapéutico obliga a su monitorización terapéutica.
- **Litio y antiinflamatorios no esteroideos:** Los AINE pueden provocar una disminución de la excreción de litio, aumentando el riesgo de toxicidad por litio (letargo, náuseas, vómitos, sialorrea, temblores, confusión, fiebre, ataxia e hiperreflexia)<sup>59</sup>. La neurotoxicidad puede

a su vez reducir la eliminación del litio. En caso de que se deban asociar AINE y litio se recomienda una monitorización más frecuente de las concentraciones plasmáticas de litio. En base a las publicaciones sobre esta interacción, las precauciones deben extremarse con indometacina, ibuprofeno (más si cabe por la posibilidad de dispensación sin receta médica), diclofenaco y piroxicam. La aspirina parece tener pocos efectos (nulos o leves) sobre los niveles plasmáticos de litio.

- **Litio y diuréticos tiazídicos y del asa:** Los diuréticos tiazídicos y del asa reducen la excreción de litio por incremento de la reabsorción a nivel del túbulo proximal aumentando el riesgo de toxicidad por litio (letargo, náuseas, vómitos, sialorrea, temblores, confusión, fiebre, ataxia e hiperreflexia). El efecto puede producirse varios días después de iniciar esta asociación.

#### 5. ANSIOLÍTICOS, HIPNÓTICOS Y SEDANTES

La mayoría de los medicamentos utilizados como ansiolíticos e hipnóticos son las benzodiazepinas. Recientemente se han comercializado otros fármacos, zopiclona, zoleplon y zolpidem, con acción sobre los mismos receptores pero que no tienen la estructura química de las benzodiazepinas (Tabla 8).

**Tabla 8.**  
Fármacos ansiolíticos, hipnóticos y sedantes

Ansiolíticos		Hipnóticos y sedantes	
Benzodiazepinas		Benzodiazepinas	Análogos de benzodiazepinas
Alprazolam	Ketazolam	Brotizolam	Zaleplon
Benzazepam	Lorazepam	Flunitrazepam	Zolpidem
Bromazepam	Pinazepam	Flurazepam	Zopiclona
Clobazam	Oxazepam	Loprazolam	Otros hipnóticos y sedantes
Clorazepato	Medazepam	Lormetazepam	Clometiazol
Clordiazepóxido	Otros ansiolíticos	Midazolam	
Clotiazepam	Buspirona	Quazepam	
Diazepam	Hidroxizina	Triazolam	
Halazepam			

La asociación de ansiolíticos, hipnóticos y sedantes con fármacos con acción depresora del sistema nervioso central como antihistamínicos, fenotiazinas, antipsicóticos no convencionales con acción sedante (clozapina, olanzapina, quetiapina) clonidina, opiáceos, etc potencian los efectos sedantes de aquellos pudiendo producir depresión respiratoria, hipotensión y sedación excesiva. Sin embargo, en muchos casos es una acción buscada.

### 5.1. Benzodiazepinas

Todas las benzodiazepinas tienen las mismas acciones farmacológicas (ansiolítica/hipnótica, relajante muscular y anticonvulsivante) y las diferencias se atribuyen a variaciones de intensidad por lo que las diferencias entre ellas son de tipo farmacocinético. Una consideración farmacocinética diferencial que va a tener repercusión sobre las IF son las diferencias en el metabolismo hepático.

#### 5.1.1. Interacciones farmacocinéticas

##### • Relacionadas con la absorción:

- Los **antiácidos** y las **benzodiazepinas**, administrados conjuntamente por vía oral, pueden ocasionar una reducción en la absorción de las benzodiazepinas por lo que se recomienda separar la administración de ambos fármacos al menos 2 h.

##### • Relacionadas con la distribución:

Se unen en elevado porcentaje a la albúmina plasmática y aunque pueden sufrir desplazamiento por otros ácidos carboxílicos, esta interacción no parece tener relevancia clínica.

- **Diazepam** y **digoxina**: Se ha descrito aumento de las concentraciones plasmáticas de la digoxina cuando se administró diazepam. El mecanismo se atribuye a la disminución de la unión a proteínas plasmáticas que afecta la eliminación renal de los glucósidos digitálicos, aumentando el riesgo de aparición de efectos adversos. No es necesario evitar la administración conjunta pero sí es importante realizar un seguimiento de los efectos adversos, especialmente en los ancianos.

##### • Relacionadas con el metabolismo:

Las diferencias farmacocinéticas entre las diferentes benzodiazepinas radican especialmente en su metabolización hepática. Las reacciones metabólicas principales son de oxidación por las oxidasas mixtas microsomales hepáticas. Algunas benzodiazepinas como lorazepam, lormetazepam y oxazepam no presentan metabolismo oxidativo y se metabolizan sólo por

conjugación (Tabla 9), por lo que serían de elección (intentando evitar la presentación de 2 mg de lormetazepam) en pacientes ancianos, en los que está disminuido el metabolismo oxidativo.

**Tabla 9.**  
Metabolismo de las benzodiazepinas más utilizadas

Benzodiazepina	Metabolismo
alprazolam	CYP3A4, glucuronización
clonazepam	CYP3A4, acetilación
diazepam	CYP3A4, CYP2C19, CYP2B6, CYP2C9 glucuronización
lorazepam	UGT
midazolam	CYP3A4, glucuronización
flunitrazepam	CYP2C19, CYP3A4

- **Benzodiazepinas con metabolismo oxidativo por CYP3A4** (alprazolam, clonazepam, clorazepato, diazepam, flurazepam, midazolam, triazolam) e **inhibidores del CYP3A4** como macrólidos (eritromicina, claritromicina, ...); inhibidores de la proteasa (ritonavir, saquinavir, boceprevir, telaprevir); antifúngicos azólicos (fluconazol, voriconazol, ketoconazol, itraconazol...); otros (fluvoxamina, cimetidina, diltiazem, verapamilo, ciclosporina, zumo de pomelo...): Puede producirse un aumento en la toxicidad de las benzodiazepinas (somnolencia, sedación excesiva, riesgo de caídas, falta de coordinación, cuadros pseudemenciales, etc). El laboratorio fabricante de **itraconazol** contraindica la asociación con **midazolam** y **triazolam**. Una alternativa sería la utilización de benzodiazepinas sin metabolismo oxidativo como lorazepam o lormetazepam. Diazepam, al tener una “vía de escape” metabólica alternativa fuera del CYP3A4, está menos afectado por los inhibidores del CYP3A4, aunque sí puede verse afectado por inhibidores de los dos isoenzimas (CYP3A4 y CYP2C19) como son por ejemplo los anticonceptivos orales.
- **Benzodiazepinas con metabolismo oxidativo**. Por otro lado, los estrógenos y progestágenos pueden aumentar la toxicidad del resto de las benzodiazepinas, metabolizadas por oxidación, por CYP3A4 (alprazolam, clonazepam, clorazepato, diazepam, flurazepam, midazolam, triazolam) y con **inductores del CYP3A4** (rifampicina, fenitoína, fenobarbital, hierba de San Juan...) se producirá una disminución en la acción farmacológica de la benzodiazepina.
- **Estrógenos/Progestágenos y benzodiazepinas**: Las interacciones relacionadas con las benzodiazepinas metabolizadas por glucuronidación no están aún suficientemente estudiadas, aunque sí se ha constatado la inducción de la glucuronidación de estas benzodiazepinas

por los estrógenos y progestágenos. También se ha visto que valproato y probenecid pueden inhibir la conjugación con ácido glucurónico de lorazepam. Por ello, se recomienda controlar los efectos terapéuticos de las benzodiazepinas metabolizadas por conjugación y los tóxicos de las metabolizadas por oxidación.

## 5.2. Otros

### • Zolpidem

- **Zolpidem y amiodarona:** Se ha descrito prolongación del segmento QT y “*torsade de pointes*” en un paciente en tratamiento con zolpidem tras añadir amiodarona.
- **Zolpidem y otros fármacos:** zolpidem se metaboliza principalmente por el CYP3A4, aunque también por el CYP1A2 y el CYP2C9. Se han descrito diversos casos de reducción del aclaramiento de zolpidem por **inhibidores del CYP3A4**, como ritonavir, ketoconazol, itraconazol y sertralina.

## 6. FITOTERAPIA

Contrariamente a la cultura popular que propone que lo “natural es seguro”, existe una creciente evidencia de efectos adversos causados por plantas entre los que se encuentran los producidos por las interacciones entre plantas y medicamentos<sup>60,61</sup>.

En este capítulo se presentan solamente aquellas plantas con acción más significativa sobre el sistema nervioso central.

### 6.1. Plantas con acción antidepresiva: Hipérico o Hierba de San Juan

Los extractos obtenidos de la parte aérea del hipérico (*Hypericum perforatum*) ó hierba de San Juan (HSJ) han sido recomendados para un amplio espectro de problemas médicos, de los cuales el más destacado es el tratamiento de la depresión. Diversas revisiones sistemáticas han demostrado mayor eficacia que placebo e igual eficacia que los antidepresivos sintéticos de la HSJ en el tratamiento a corto plazo de la depresión<sup>59</sup>. La HSJ (más concretamente su ingrediente activo, hiperforina) inhibe la recaptación de neurotransmisores como serotonina, noradrenalina, dopamina, glutamato y ácido gammaaminobutírico<sup>60</sup>.

El hipérico y sus derivados fitoterapéuticos es el producto de fitoterapia más implicado en interacciones con medicamentos. Existe suficiente evidencia clínica de interacciones tanto de tipo farmacocinético como farmacodinámico.

### 6.1.1. Interacciones farmacodinámicas

- **Síndrome serotoninérgico:** La administración de HSJ junto con fármacos que presentan acción serotoninérgica como **IMAO, ADT, ISRS, ISRSN, ciertos opiáceos** (tramadol, fentanilo, petidina, tapentadol...), **antagonistas de la 5HT1** pueden desencadenar la presentación de un SSN. Diferentes series de casos han mostrado la interacción entre HSJ con paroxetina, sertralina, venlafaxina y nefazodona dando lugar a un SSN<sup>60</sup>.

### 6.1.2. Interacciones farmacocinéticas

La hiperforina es el ingrediente químico del extracto de HSJ responsable de la inducción enzimática sobretudo del CYP3A4 y de la Gp-P intestinal. También induce otros isoenzimas como el CYP2E1 y el CYP2C9. Debido a que el contenido en hiperforina de diferentes extractos de la HSJ puede ser muy variable, es de esperar que se produzcan interacciones con muy variable significación clínica y magnitud.

#### • Relacionadas con la absorción:

- **Hipérico y digoxina:** El extracto de hipérico reduce los niveles plasmáticos y al área bajo la curva de digoxina. La interacción no se debería a inducción enzimática (digoxina se excreta inalterada por la orina), sino a una alteración de su absorción intestinal, debido a que el hipérico estimula la actividad de la Gp-P. Tras 10 días de co-tratamiento con hipérico, el AUC, la C<sub>max</sub> y la C<sub>min</sub> de la digoxina se redujeron en un 25%, 33% y 26%, respectivamente<sup>61</sup>. Se recomienda seguimiento clínico del paciente, vigilando posible aparición de sintomatología reveladora de disminución de eficacia de digoxina<sup>64,65</sup>.

#### • Relacionadas con el metabolismo:

- **Hipérico y benzodiazepinas:** Algunas benzodiazepinas como alprazolam y midazolam sufren metabolismo oxidativo por el CYP3A4 por lo que se afectan por inductores de este isoenzima como la HSJ. Las benzodiazepinas que no tienen este metabolismo como lorazepam y lormetazepam serán la alternativa a utilizar.
- **Hipérico y sustratos del CYP3A4 (inhibidores de la proteasa, ciclosporina, irinotecan, etc):** Los fármacos que tengan un metabolismo mayoritario por el CYP3A4 se verán afectados por la HSJ dando lugar a una disminución en sus niveles plasmáticos y por tanto de su eficacia. El hipérico reduce significativamente las concentraciones plasmáticas de los inhibidores de la proteasa, ya que es un inductor del CYP3A4 por lo que se recomienda evitar esta asociación<sup>66</sup>. El efecto puede mantenerse hasta 2 semanas tras suspender el tratamiento con hipérico. También el hipérico puede disminuir

significativamente los niveles plasmáticos y la eficacia del irinotecan y de su metabolito activo SN-38, por inducción de su metabolismo hepático a nivel del isoenzima CYP3A4 del citocromo P450.

- **Hipérico y sustratos del CYP2C9 (acenocumarol, warfarina, etc):** Los fármacos que tengan un metabolismo mayoritario por el CYP2C9 se verán afectados por la HSJ dando lugar a una disminución en sus niveles plasmáticos y por tanto de su eficacia. Se recomienda controlar el INR y si es necesario aumentar la dosis del anticoagulante<sup>67</sup>.

## 6.2. Plantas con acción sedante: *Valeriana officinalis* y Kava-Kava (*Piper methysticum*)

Entre las plantas con acción sedante, la más utilizada es la valeriana, aunque también tiene un papel importante el kava-kava.

### 6.2.1. Interacciones farmacodinámicas

#### • *Valeriana officinalis*

- Las plantas con acción sedante pueden aumentar el efecto depresor del sistema nervioso central de los ansiolíticos e hipnóticos. Se ha descrito un caso de somnolencia y alteración del movimiento en un hombre de 40 años que tomaba **lorazepam, valeriana y pasiflora**.

#### • Kava-kava (*Piper methysticum*):

- Teóricamente, el kava-kava puede causar una sedación aditiva cuando se combina con medicamentos depresores del sistema nervioso central, como son los **opiáceos** por lo que se recomienda evitar esta asociación. Se ha descrito hipotensión, sedación profunda y coma si **petidina** y kava se usan concomitantemente.
- También, el kava puede aumentar el efecto antidopaminérgico de las **fenotiazinas** y aumentar el riesgo de toxicidad.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Mistler LA, Mellman TA, Drake RE. A pilot study testing a medication algorithm to reduce polypharmacy. *Qual Saf Health Care* 2009; 18: 55-58.
2. De las Cuevas C, Sanz EJ. Polypharmacy in psychiatric practice in the Canary Islands. *BMC Psychiatry* 2004; 4: 18-26.
3. Roughead EE, Kalish LM, Barratt JD, Gilbert AL. Prevalence of potentially hazardous drug interactions amongst Australian veterans. *Br J Clin Pharmacol* 2010; 70 (2): 252-257.
4. Adams SM, Miller KE, Zylstra RG. Pharmacologic management of adult depression. *Am Fam Phys* 2008; 77 (6): 785-792.
5. Ficha técnica de Trangorex. <https://sinaem4.agemed.es/consaem> [Consultado el 11 de febrero de 2012].
6. Pawar PS, Woo DA. Extrapyramidal symptoms with concomitant use of amitriptyline and amiodarone in an elderly patient. *American Journal of Geriatric Pharmacotherapy* 2010; 8: 595-598.
7. FDA.FDA. Zyvox (linezolid): Drug Safety Communication: Serious CNS Reactions Possible When Given to Patients Taking Certain Psychiatric Medications. Internet Document: [3 pag], 21 Oct 2011. Disponible en: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm265479.htm>.
8. FDA.FDA Drug Safety Communication: Serious CNS reactions possible when linezolid (Zyvox) is given to patients taking certain psychiatric medications. Internet Document: [2 pag], 26 Jul 2011. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm265305.htm>.
9. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. BOT Plus. Disponible en <https://botplusweb.portalfarma.com> [Consultado 10 septiembre 2011].
10. Información técnica de Strattera del BOT. <http://pfarmals.portalfarma.com/default.asp> [Consultado el 21 de agosto de 2011].
11. Sink KM, Thomas J, Xu H, *et al.* Dual use of bladder anticholinergics and cholinesterase inhibitors: long term functional and cognitive outcomes. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56 (5): 847-53.
12. Gillman PK. Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug interactions updated. *Br J Pharmacol* 2007; 151: 737-748.
13. Porcelli S, Drago A, Fabbri C, Gibiino S, Calati R *et al.* Pharmacogenetics of antidepressant response. *J Psychiatry Neurosci* 2011; 36 (2): 87-113.
14. Westenberg HGM, Sandner C. Tolerability and safety of fluvoxamine and other antidepressants. *Int J Clin Pract* 2006; 60 (4): 482-491.
15. Ficha técnica de Palexia. <https://sinaem4.agemed.es/consaem> [Consultado el 20 de noviembre de 2011].
16. Wu M-L, Deng J-F. Serotonin toxicity caused by moclobemide too soon after paroxetine-selegiline. *Journal of the Chinese Medical Association* 2009; 72: 446-449.
17. Ficha técnica de Zyntabac. <http://www.aemps.gob.es/cima> [Consultado el 10 de octubre de 2011].
18. Hernández E, Lalueza P, Girona L, Simeón CP. Síndrome serotoninérgico desencadenado por linezolid. *Med Clin (Barc)* 2009; 132849.157-160.
19. AEMPS: Nota informativa de seguridad: Citalopram y prolongación del intervalo QT del electrocardiograma. Publicado el 27 de octubre de 2011. Disponible en [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/NI-MUH\\_19-2011.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/NI-MUH_19-2011.htm).
20. Fayssoil A, Issi J, Guerbaa M, Raynaud JC, Herogueulle V. Torsade de pointes induced by citalopram and amiodarone. *Annales de Cardiologie et d'Angéologie* 2011; 60(3): 165-8.
21. [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/NI-MUH\\_19-2011.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/NI-MUH_19-2011.htm).
22. Justo D, Prokhorov V, Heller K, Zeltser D. Torsade de pointes induced by psychotropic drugs and the prevalence of its risk factors. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2005; 111: 171-176.
23. AEMPS: Nota informativa de seguridad: Escitalopram y prolongación del intervalo QT del electrocardiograma. Publicado el 2 de diciembre de 2011. Disponible en [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/NI-MUH\\_19-2011.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/NI-MUH_19-2011.htm).

24. Van Cann EM, Koole R. Abnormal bleeding after an oral surgical procedure leading to airway compromise in a patient taking a selective serotonin reuptake inhibitor and a nonsteroidal antiinflammatory drug. *Anesthesiology* 2008; 109: 568-569.
25. De Jong JCF, van den Berg PB, Tobi H, de Jong-van den Berg LTW. Combined use of SSRIs and NSAIDs increases the risk of gastrointestinal adverse effects *British Journal of Clinical Pharmacology* 2003; 55: 591-595.
26. Laekeman G, Zwaenepoel L, Reyntens J, De Vos M, Casteels M. Osteoporosis after combined use of a neuroleptic and antidepressants. *Pharmacy World and Science* 2008; 30: 613-616.
27. Sandson NB, Armstrong SC, Cozza KL. An overview of Psychotropic Drug-Drug interactions. *Psychosomatics* 2005; 46: 464-494.
28. Aubert RE, Staneck EJ, Yao J, Teagarden JR, Subar M, Epstein RS, Skaar TC, Desta Z, Flockhart DA. Increased risk of breast cancer recurrence in women initiating tamoxifen with CYP2D6 inhibitors. Disponible en: [http://www.abstract.asco.org/AbstView\\_65\\_31983.html](http://www.abstract.asco.org/AbstView_65_31983.html) [Consultado el 10 de junio de 2011].
29. Kelly CM, Juurlink DN, Gomes T, Duong-Hua M, Pritchard KI, Austin PC, Paszat LF. Selective serotonin reuptake inhibitors and breast cancer mortality in women receiving tamoxifen: a population based cohort study. *BMJ* 2010; 340: 693.
30. Pritchard KI. Do selective serotonin receptor inhibitor antidepressants reduce tamoxifen's effectiveness and increase the risk of death from breast cancer?. *Breast Cancer Research* 2010; 12(suppl 4):s18.
31. Wetzel H, Anghelescu I, Szegedi A, *et al.* Pharmacokinetic interactions of clozapine with ISRS: differential effects of fluvoxamine and paroxetine in prospective study. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18:2-9.
32. Vaios P, Sofia T, Dimitrios P, Venetsanos M. Acute effects of clozapine-fluvoxamine combination. *Schizophrenia Research* 2005; 79: 345-346.
33. Brosen K. Drug interactions and the cytochrome P450 system: the role of cytochrome P450 1A2. *Clin Pharmacokinet* 1995; 19 (suppl 1): 20-25.
34. Ficha técnica de Sirdalud. <https://sinaem4.agedmed.es/consaem> [Consultado el 2 de febrero de 2012].
35. Ficha técnica de Valdoxan. [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000915/WC500046227.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000915/WC500046227.pdf) [Consultado el 20 de octubre de 2010].
36. Lacy T, Mathis M. Dissociative symptoms from combined treatment with sertraline and trazodone. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 2003; 15: 241-242.
37. Ficha técnica de Rexer. <http://www.aemps.gob.es/cima> [Consultado 10 de octubre de 2013].
38. Dassa D, Drai-Moog D, Samuelian JC. Neuroleptic malignant syndrome with the addition of aripiprazole to clozapine. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2010; 34: 427-428.
39. Boora K, Xu J, Hyatt J. Encephalopathy with combined lithium-risperidone administration. *Acta Psychiatrica Scandinavica*: Online first [3 pages], 2008. Available from: URL: <http://www.blackwell-synergy.com> - USA.
40. Sharif ZA. Pharmacokinetics, Metabolism, and Drug-Drug Interactions of Atypical Antipsychotics in special populations. *Primary Care Companion J Clin Psychiatry* 2003; 5(suppl 6):22-25.
41. Tavassoli N, Sommet A, Lapeyre-Mestre M, Bagueri H, Montarastruc JL. Drug interactions with cholinesterase inhibitors. An analysis of the French Pharmacovigilance database and a comparison of two national drug formularies (Vidal, British National Formulary). *Drug Safety* 2007; 30 (11): 1063-71.
42. Wenzel-Seifert K, Wittmann M, Haen E. QTc prolongation by psychotropic drugs and the risk of Torsade de Pointes. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108 (41): 687-93.
43. Vieweg WVR. New generation antipsychotic drugs and QTc interval prolongation. *Primary Care Companion J Clin Psychiatry* 2003; 5: 205-215.
44. Sala M, Vicentini A, Brambilla P, Montomoli C, Jogia JRS, Caverzasi E y cols: QT interval prolongation related to psychoactive drug treatment: a comparison of monotherapy versus polytherapy. *Annals of General Psychiatry* 2005; 4:1-6.
45. Daniel DG, Randolph C, Jaskiw G, Handel S, Williams T, Abi-Dargham A *et al.* Coadministration of fluvoxamine increases serum concentrations of haloperidol. *J Clin Psychopharmacol* 1994; 14: 340-343.

46. Yasui-Furukori N, Kondo T, Mihara K, Inoue Y, Kaneko S: Fluvoxamine dose-dependent interactions with haloperidol and the effects on negative symptoms in schizophrenia. *Psychopharmacology* 8berl) 2004; 171: 223-227.
47. Bracamonte JD, Underhill M, Sarmiento P. Acute pancreatitis associated with lisinopril and olanzapine. *American Journal of Health-System Pharmacy* 2010; 67: 214-6.
48. Patier JL, Ferrere F, Moreno-Cobo MA, Echaniz A. Rhabdomyolysis caused by the association of simvastatin and risperidone. *Medicina Clinica* 2007; 129: 439
49. De Leon, Wynn G, Sanadson NB. The pharmacokinetics of paliperidone versus risperidone. *Psychosomatics* 2010; 51: 80-88.
50. Vaios P, Sofia T, Dimitrios P, Venetsanos M. Acute effects of clozapine-fluvoxamine combination. *Schizophrenia Research* 2005; 79: 345-346.
51. Kontaxakis VP, Havaki-Kontaxaki BJ, Pappa DA, Katriasis DE, Chistodoulou GN. Neuroleptic Malignant syndrome after addition of paroxetine to olanzapine. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2003; 23: 671-672.
52. Ficha técnica de Xeplion <http://www.ema.europa.eu> [Consultado el 28 de agosto de 2013].
53. Álamo C, López-Muñoz. The pharmacological role and clinical applications of antipsychotics active metabolites: paliperidone versus risperidone. *Clin Exp Pharmacol* 2013, 3:1
54. Chue PS, MacKenzie EM, Chue JA, Baker GB. The pharmacology and formulation of paliperidone extended release. *Expert Rev. Neurother.* 2012; 12(12), 1399-1410
55. Caykoylu A, Ekinci O, Ugurlu GK, Albayrak Y. Aripiprazole-associated bruxism, akathisia, and parkinsonism in a bipolar patient. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2011; 31: 134-135.
56. Handler J. Lithium and antihypertensive medication: a potentially dangerous interaction. *Journal of Clinical Hypertension (Greenwich)* 2009; 11: 738-42.
57. Bauza P, Melin G. A case study: lithium toxicity and ACE inhibitors. 162nd Annual Meeting of the American Psychiatric Association: 118 abstr. NR3-069, 18 May 2009. Disponible en <http://www.psyco.org>.
58. Meyer JM, Dollarhide A, Tuan IL. Lithium toxicity after switch from fosinopril to lisinopril. *Int Clin Psychopharmacol* 2005; 20: 115-118.
59. Chen L, Pym H. Rapid onset of neurological symptoms and lithium toxicity on starting meloxicam. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 2010; 44:95.
60. Borrelli F, Izzo AA. Herb-drug interactions with St John's Wort (*Hypericum perforatum*): an update on clinical observations. *The AAPS Journal* 2009; 11 (4): 710-727.
61. Linde K, Berner MM, Kriston L. St John's wort for major depression. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; CD000448.
62. Lantz MS, Buchalter E, Giambanco V. St John's wort and antidepressant drug interactions in the elderly. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1999; 12: 7-10.
63. Skalli S, Zaid A, Soulaymani R. Drug Interactions with Herbal Medicines. *The Drug Monit* 2007; 29: 679-686.
64. Cheng TO. St. John's wort interaction with digoxin. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2548.
65. John A, Brockmüller J, Bauer S, Maurer A *et al.* Pharmacokinetic interaction of digoxin with an herbal extract from St John's wort (*hypericum perforatum*). *Clin Pharmacol Ther* 1999; 66: 338-45.
66. Gilmour J, Harrison C, Asadi L, Cohen MH, Vohra S. Natural health product-drug interactions: Evolving responsibilities to take complementary and alternative medicine into account. *Pediatrics* 2011, 128 (Suppl. 4): S155-S160.
67. Skalli S, Zaid A, Soulaymani R. Drug Interactions with Herbal Medicines. *The Drug Monit* 2007; 29: 679-686.

---

**CAPÍTULO 12**

**INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS DE FÁRMACOS CON ACCIÓN  
SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL: ANTIPARKINSONIANOS,  
FÁRMACOS CONTRA LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER Y ANTIEPILÉPTICOS**

**Pilar Lalueza Broto y Lourdes Girona Brumós**

---

## 1. INTRODUCCIÓN

En este capítulo abordamos algunos grupos de fármacos con acción sobre el SNC como los antiparkinsonianos, los fármacos para el tratamiento de la demencia tipo Alzheimer y los antiepilépticos. Tanto la enfermedad de Parkinson como la epilepsia son trastornos neurológicos en que el tratamiento farmacológico es una pieza fundamental.

Los fármacos utilizados en la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Alzheimer, en general, se prescriben en poblaciones de edad avanzada que presentan múltiples comorbilidades y por tanto reciben múltiples fármacos por lo que existe un riesgo aumentado de desencadenar interacciones farmacológicas (IF) con significación clínica. Además los ancianos sufren cambios fisiopatológicos que producen cambios en la farmacodinamia y farmacocinética de los medicamentos y todo ello contribuye a un incremento en el riesgo de presentar IF y reacciones adversas a los medicamentos a las que también son más susceptibles.

Dentro de este capítulo nos encontramos con una combinación peligrosa ya que se incluyen fármacos con intervalo terapéutico estrecho como son los antiepilépticos y poblaciones vulnerables como los ancianos o aquellos con patologías inestables como la epilepsia o la demencia con lo que el resultado podría ser la presentación de IF con significación clínica.

El aumento en la utilización de fármacos en la población anciana con problemas clínicos degenerativos obliga a un mayor conocimiento de las características farmacológicas de los medicamentos incluyendo las IF para lograr un uso seguro y eficiente de los tratamientos farmacológicos. Su conocimiento permitirá anticipar los posibles efectos adversos derivados de su utilización antes de su presentación en el paciente.

## 2. FARMACOS ANTIPARKINSONIANOS

El tratamiento básico sintomático de la enfermedad de Parkinson (EP) consiste en administrar levodopa y un inhibidor de la dopa-descarboxilasa (carbidopa o benserazida), si bien ningún tratamiento actual es capaz de detener la degradación neuronal en los ganglios basales. El resto de fármacos se suelen utilizar en asociación con levodopa especialmente para el tratamiento de las fluctuaciones motoras propias de la EP. Los fármacos anticolinérgicos se utilizan en la EP principalmente porque antagonizan la actividad colinérgica cerebral exacerbada por el déficit de acción dopaminérgica (Tabla 1).

**Tabla 1.**  
Fármacos antiparkinsonianos

Antiparkinsonianos dopaminérgicos		Antiparkinsonianos anticolinérgicos
<b>Agonistas dopaminérgicos</b>	<b>Dopa y derivados</b>	Biperideno
Apomorfina	Levodopa/benserazida	Prociclidina
Bromocriptina	Levodopa/carbidopa	Trihexifenidilo
Cabergolina	Levodopa/carbidopa/entacapona	
Pramipexol	<b>Inhibidores de la MAO B</b>	
Ropinirol	Rasagilina	
Rotigotina	Selegilina	
Lisurida	<b>Otros</b>	
	Entacapona	
	Tolcapona	
	Amantadina	

## 2.1. Antiparkinsonianos dopaminérgicos

Una causa importante en el fracaso terapéutico del tratamiento con levodopa tiene su origen en las interacciones farmacológicas por lo que es necesario su conocimiento con objeto de optimizar el tratamiento farmacológico en la EP.

### 2.1.1. Interacciones farmacodinámicas

Los fármacos antiparkinsonianos presentan fundamentalmente interacciones de tipo farmacodinámico y dentro de ellas las más significativas se relacionan con el efecto sobre los receptores dopaminérgicos.

- **Antagonismo farmacológico (dopaminérgico):** Los fármacos antagonistas dopaminérgicos ( $D_2$ ) como algunos **antipsicóticos** (haloperidol, fenotiazinas), **ortopramidas**, etc pueden inhibir la acción de los **agonistas dopaminérgicos** utilizados en la enfermedad de Parkinson (**bromocriptina, levodopa, ropinirol, cabergolina, pramipexol**, etc) dando lugar a un empeoramiento de la enfermedad<sup>1</sup>. Parece ser que los antipsicóticos atípicos (**clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidona**) no inhiben de manera significativa a los agonistas de la dopamina. Al contrario, el efecto de los antagonistas dopaminérgicos puede verse disminuido al asociarse con estos fármacos.
- **Neurotoxicidad:** Se han publicado dos casos de encefalopatía mioclónica (similar a la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob) en dos pacientes tratados con **levodopa** y **lansoprazol**,

por un mecanismo no establecido. Los síntomas revirtieron a las 2 semanas de suspender el lansoprazol<sup>2</sup>.

#### • Alteración de la tensión arterial (sobre todo hipertensión):

- La administración conjunta de **levodopa** junto con inhibidores de la monoamino oxidasa (**IMAO**) no selectivos produce crisis hipertensivas severas a causa del incremento en la dopamina y noradrenalina periféricas por lo que su administración conjunta está contraindicada.
- La asociación de antiparkinsonianos inhibidores de la MAO B (**selegilina**, a dosis superiores de 10 mg / día y **rasagilina** a dosis superiores a 6 mg / día) ejercen una actividad IMAO no selectiva por lo que pueden producir crisis hipertensivas cuando se asocian a **fármacos simpaticomiméticos** como dopamina, efedrina, atomoxetina, anfetaminas, etc. También pueden modificar la acción de los **analgésicos opiáceos**, produciendo excitación o depresión del SNC y dando lugar a crisis hiper o hipotensivas. Se recomienda evitar esta asociación y si el paciente está en tratamiento con IMAO, se recomienda dejar un tiempo de 2 semanas, para eliminar el antidepressivo. La **rasagilina** está contraindicada con **petidina, fentanilo, oxicodona, tapentadol y tramadol**.

- **Síndrome serotoninérgico (SSN):** La administración de **IMAO** con **fármacos serotoninérgicos** (p. ej. antidepressivos inhibidores de la recaptación de serotonina, antidepressivos tricíclicos, ciertos analgésicos opiáceos, etc) aumenta el riesgo de que se produzca SSN, (hipertermia, hipertensión, rigidez, mioclonía, agitación extrema, delirio y coma) y neurotoxicidad. Se ha descrito confusión y alucinaciones en una mujer de 66 años en tratamiento con **rasagilina** y **escitalopram**<sup>3</sup> y se recomienda, si es posible, evitar esta asociación y dejar un periodo de lavado de 1 a 2 semanas entre la administración de ambos fármacos y si no es posible, se debe vigilar de forma estrecha la aparición de toxicidad. En el caso de la asociación de **rasagilina** o **selegilina** con **linezolid** se pueden producir reacciones graves en el SNC, incluido el SSN, que puede cursar con agitación, diarrea, fiebre, hiperreflexia, diaforesia, incoordinación, mioclono y temblor por lo que la FDA alerta de este riesgo y contraindica su asociación<sup>4</sup>.

#### CASO CLÍNICO

##### Interacción entre selegilina y escitalopram<sup>5</sup>

- *Se ha descrito un caso de SSN en un hombre de 73 años en tratamiento con selegilina 5 mg al día, a la semana de iniciar una pauta de escitalopram, 10 mg al día. Se recomienda evitar esta asociación, y dejar un periodo de lavado de 2 semanas entre la administración de ambos fármacos. Si ello no es posible, se debe vigilar de forma estrecha la aparición de toxicidad.*

## Discusión

- La selegilina y la rasagilina son antiparkinsonianos dopaminérgicos que presentan acción IMAO, especialmente cuando se utilizan a dosis elevadas.
- La depresión es frecuente en los pacientes con enfermedad de Parkinson por lo que la administración conjunta de antiparkinsonianos y antidepressivos obliga a una monitorización estrecha de los pacientes para detectar los posibles signos de aparición de toxicidad serotoninérgica.
- Se recomienda iniciar el antidepressivo con dosis bajas e ir subiendo según respuesta y vigilando los posibles efectos adversos.

### 2.1.2 Interacciones farmacocinéticas

Los medicamentos de este grupo presentan pocas interacciones farmacocinéticas debido a sus características metabólicas. Las más destacadas son las relacionadas con la absorción y con el metabolismo.

#### Relacionadas con la absorción:

- Los **fármacos con acción anticolinérgica** (antidepressivos tricíclicos, algunos antihistámicos, etc) pueden disminuir la absorción de **levodopa**. El mecanismo se atribuye a un aumento de la degradación intestinal de la levodopa por disminución en el vaciado gástrico causado por los anticolinérgicos, aunque su significación clínica parece ser mínima.
- El **hierro ferroso** en el tracto digestivo se oxida a hierro férrico que se une a la **levodopa** formando quelatos que apenas se absorben<sup>6</sup>. Por ello, se recomienda separar la administración de ambos fármacos al menos 2 h y monitorizar el efecto terapéutico.

#### Relacionadas con el metabolismo:

- Los **inhibidores de la proteasa** pueden reducir el metabolismo de la levodopa por inhibición del isoenzima **CYP3A4**, aumentando sus concentraciones plasmáticas y el riesgo de toxicidad.
- Estudios *"in vitro"* han mostrado que el isoenzima **CYP1A2** es el principal enzima responsable del metabolismo de la **rasagilina** y la **selegilina**. En un estudio se demostró que la administración conjunta de **rasagilina** y **ciprofloxacino** (un inhibidor de la CYP1A2) elevó la biodisponibilidad oral de la rasagilina a un 83%<sup>7</sup>.

## 2.2 Antiparkinsonianos anticolinérgicos

### 2.2.1. Interacciones farmacodinámicas

Pueden realizarse tanto por antagonismo como por potenciación farmacológica.

- **Antagonismo farmacológico:** los **antiparkinsonianos anticolinérgicos** pueden antagonizar la acción de los **inhibidores de la colinesterasa** (acción colinérgica) utilizados en la enfermedad de Alzheimer. Se recomienda modificar el tratamiento si es posible.
- **Potenciación de acción farmacológica/toxicidad:** los **antiparkinsonianos anticolinérgicos** si se asocian a otros fármacos con acción anticolinérgica como los **antidepressivos tricíclicos, antihistamínicos, atropina, broncodilatadores atropínicos**, etc pueden producir una potenciación de estos efectos como sequedad de boca, estreñimiento, somnolencia, etc.

## 3. FARMACOS CONTRA LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Actualmente los únicos fármacos autorizados para el tratamiento sintomático de la enfermedad de Alzheimer (EA) son los inhibidores de la colinesterasa (ICol) y la memantina (Tabla 2).

**Tabla 2.**  
Fármacos contra la enfermedad de Alzheimer

Inhibidores de la colinesterasa	Otros
Donepezilo	Memantina
Rivastigmina	
Galantamina	

### 3.1. Inhibidores de la colinesterasa

#### 3.1.1. Interacciones farmacodinámicas

Los inhibidores de la colinesterasa (ICol) actúan inhibiendo el enzima acetilcolinesterasa por lo que impiden la degradación de la acetilcolina y aumentan así sus niveles en el SNC.

En un análisis realizado por el Sistema Francés de Farmacovigilancia<sup>8</sup> a partir de las comunicaciones espontáneas de interacciones farmacológicas de los ICol se detectó que el 85% de éstas se debían a mecanismos farmacodinámicos. En el 54,5% de las IF estaban implicados fármacos

bradicárdicos y en el 31,4% de las mismas, fármacos anticolinérgicos.

- **Antagonismo farmacológico:** Los fármacos con **acción anticolinérgica (fármacos para incontinencia urinaria, antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos, atropina, antiparkinsonianos, broncodilatadores atropínicos, etc.)** debido a su mecanismo de acción antagonizarán el efecto farmacológico de los ICol. Además, los fármacos con acción anticolinérgica pueden agravar los déficits cognitivos y causar alteraciones de comportamiento (ej: alucinaciones visuales, agitación, irritabilidad) en ancianos debido a sus efectos sobre el SNC<sup>9</sup>.

También los ICol pueden antagonizar el efecto de los **bloqueantes neuromusculares** y/o acortar su duración de acción.

Por tanto estas combinaciones no son lógicas y deberían ser consideradas al prescribir ICol en ancianos.

- **Aumento de acción bradicárdica:** Los ICol pueden aumentar el efecto bradicárdico de los **beta-bloqueantes adrenérgicos** y otros fármacos que reducen la frecuencia cardíaca como **digoxina, amiodarona, dronedarona**, algunos **antagonistas de los canales del calcio, fingolimod, talidomida**, etc.
- **Síndrome neuroléptico maligno (SNM):** Se ha descrito SNM en un paciente en tratamiento con **donepezilo** y **maprotilina**. El motivo se atribuye a que la combinación de ambos fármacos puede aumentar el desequilibrio acetilcolina/dopamina en el estriado.
- **Potenciación efecto farmacológico/toxicidad:** Debido a su mecanismo de acción, está contraindicada la administración conjunta con otros fármacos **colinomiméticos** por riesgo aumentado de toxicidad colinérgica.

### 3.1.2. Interacciones farmacocinéticas:

Las IF más destacadas son las relacionadas con el metabolismo. En la Tabla 3 se recoge el metabolismo oxidativo de los inhibidores de la colinesterasa comercializados en nuestro país y los principales sistemas de citocromos implicados. Como se observa en la tabla, el donepezilo y la galantamina se metabolizan por el sistema microsomal hepático del citocromo P450. Sus concentraciones se elevarán al administrar junto con inhibidores potentes de las isoenzimas CYP3A4 y CYP2D6 y por el contrario se disminuirán cuando se administren con inductores de estos sistemas enzimáticos.

**Tabla 3.** Isoenzimas del citocromo P450 implicadas en el metabolismo oxidativo de los inhibidores de la colinesterasa

	Sustrato
Donepezilo	CYP2D6, CYP3A4
Rivastigmina	No presenta metabolismo oxidativo
Galantamina	CYP2D6, CYP3A4

- La asociación de los ICol (donepezilo y galantamina) con **inhibidores del CYP2D6 (amiodarona, clozapina, fluoxetina, fluvoxamina, haloperidol, metadona, paroxetina, quinidina, risperidona, sertralina, ...)** puede resultar en un aumento de la toxicidad de los ICol (efectos colinérgicos como náuseas y vómitos) por aumento de sus niveles plasmáticos. En estos casos puede recomendarse una disminución de la dosis de ICol.
- La asociación de los ICol (**donepezilo** y **galantamina**) con **inhibidores del CYP3A4** como macrólidos (**eritromicina, claritromicina, ...**), **inhibidores de la proteasa; antifúngicos azólicos, diltiazem, verapamilo, ciclosporina, zumo de pomelo**, etc puede producir un aumento en su toxicidad colinérgica. En estos casos puede recomendarse una disminución de la dosis de ICol.
- La asociación de los ICol (**donepezilo** y **galantamina**) con **inductores del CYP3A4** como **barbitúricos, carbamazepina, fenitoína, rifampicina** o **hierba de San Juan** puede dar lugar a una disminución de los efectos de los ICol con resultado de fracaso terapéutico.

## 3.2. Memantina

La memantina es un antagonista no competitivo de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) y modula los efectos de los niveles de glutamato elevados patológicamente que pueden ocasionar disfunción neuronal.

### 3.2.1. Interacciones farmacodinámicas:

- **Aumento neurotoxicidad:** Se debe evitar la administración concomitante de antagonistas del NMDA como la **amantadina**, la **ketamina** y el **dextrometorfano**. Todos ellos actúan sobre el mismo receptor que la memantina y, se podría producir psicosis farmacotóxica<sup>10</sup>.
- **Aumento toxicidad:** Puede producirse un aumento de los efectos adversos de la **L-dopa**, los **agonistas dopaminérgicos** y los **anticolinérgicos** por el tratamiento concomitante con antagonistas del NMDA como la memantina.

### 3.2.2. Interacciones farmacocinéticas:

La memantina no presenta metabolismo hepático por el sistema enzimático del citocromo P450 por lo que no se producirán IF de este tipo.

#### Idea clave

- Los fármacos utilizados en el tratamiento sintomático de la enfermedad de Alzheimer presentan sobre todo interacciones de tipo farmacodinámico. Los inhibidores de la colinesterasa interactúan con fármacos bradicárdicos y con fármacos anticolinérgicos y la memantina con los fármacos dopaminérgicos fundamentalmente.

## 4. FARMACOS ANTIEPILÉPTICOS

La epilepsia afecta al 0,5-2% de la población mundial y para su control sintomático precisa el tratamiento con fármacos antiepilépticos (AE)<sup>11</sup>. También otros problemas médicos pueden precisar tratamiento con fármacos AE. Las IF de los AE pueden ser clínicamente relevantes debido a la administración durante periodos muy prolongados (frecuentemente indefinidos) que aumenta el riesgo de asociación con otros medicamentos, a que muchos de ellos presentan un intervalo terapéutico estrecho por lo que pueden ser sensibles a los efectos derivados de una IF, y también, a que algunos de los más utilizados (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, ácido valproico) son potentes inductores enzimáticos<sup>12</sup>. Además, los grupos poblacionales que presentan una mayor susceptibilidad a las IF y al desarrollo de efectos adversos como consecuencia de éstas son los pacientes de edades extremas (niños y ancianos), los pacientes con enfermedades crónicas y aquellos que reciben múltiples medicamentos, todos ellos relacionados con la patología que nos ocupa.

Los fármacos anticonvulsivantes actúan inhibiendo la acción neuroexcitatoria del ácido glutámico (Tabla 4) o bien favoreciendo la acción neuroinhibitoria del GABA (ácido gamma-aminobutírico) (Tabla 5) o ambas.

**Tabla 4.**  
Fármacos antiepilépticos inhibidores de la excitación

Bloqueo de los canales de sodio	<b>CARBOXAMIDAS</b>	Carbamazepina Eslicarbazepina Oxcarbazepina Rufinamida
	<b>HIDANTOÍNAS</b>	Fenitoína Fosfenitoína
		Lacosamida
		Lamotrigina
		Topiramato
		Ácido Valproico
		Zonisamida
Mantienen abiertos los canales de potasio		Retigabina
Bloqueo de los canales de calcio		Etosuximida
		Ácido Valproico
		Zonisamida

**Tabla 5.**  
Fármacos antiepilépticos potenciadores de la inhibición

Acción directa (GABAérgica) sobre los canales de cloro	<b>BARBITÚRICOS</b>	Fenobarbital Metilfenobarbital Primidona
	<b>BENZODIAZEPINAS</b>	Clobazam Clonazepam Diazepam Lorazepam
Estimulan la liberación presináptica del GABA		Vigabatrina
		Gabapentina, Pregabalina
		Tiagabina
		Topiramato
		Ácido Valproico

Sin embargo, para el estudio de las IF clasificaremos los AE según su aparición en el mercado farmacéutico en AE “antiguos” y en AE de posterior comercialización que nos permitirá un mejor conocimiento e interpretación de las IF.

#### 4.1. Fármacos antiepilépticos “antiguos”

Dentro de este grupo se incluyen los fármacos: carbamazepina, etosuximida, fenobarbital, fenitoína, ácido valproico y primidona.

##### 4.1.1. Interacciones farmacodinámicas

Las interacciones farmacodinámicas se deben a una potenciación del efecto, en algunos casos con aumento de la toxicidad:

- **Potenciación efecto:** se ha documentado potenciación de los efectos de los **bloqueantes neuromusculares no despolarizantes** (BNND) al asociar AE de forma puntual. Paradójicamente, la administración crónica de AE puede causar “resistencia” al bloqueo neuromuscular cuando se administran BNND.
- **Toxicidad:** Se ha descrito aumento de la toxicidad hemática (agranulocitosis) de la clozapina en pacientes tratados con **clozapina** y **valproico**, por un mecanismo no establecido<sup>13</sup>. Si esta combinación es necesaria, se recomienda controlar la posible toxicidad hemática.

##### 4.1.2. Interacciones farmacocinéticas:

La mayoría de las IF de este grupo corresponden a los mecanismos de inducción e inhibición enzimática.

- **Relacionadas con la distribución:**
  - **Desplazamiento de la unión a las proteínas plasmáticas:** El ácido valproico, y la fenitoína se unen en elevada proporción a las proteínas plasmáticas y por tanto pueden ser desplazados de sus lugares de unión. Así, la adición de **valproato** sódico al tratamiento con **fenitoína** puede aumentar los niveles plasmáticos de ésta por desplazamiento de su unión a la albúmina y posterior inhibición metabólica de la fracción libre (que anula el mecanismo compensador)<sup>14</sup>. Es importante que los clínicos sepan interpretar los valores de niveles plasmáticos de fenitoína en pacientes que están recibiendo esta combinación ya que los efectos terapéuticos y tóxicos de la fenitoína podrían producirse con niveles plasmáticos inferiores a los que presentarían si no recibieran valproico<sup>12</sup>.

- **Relacionadas con el metabolismo:**

En la Tabla 6 se presentan los principales sistemas enzimáticos implicados en el metabolismo de los fármacos AE<sup>15,16</sup>.

**Tabla 6.**  
Sistemas enzimáticos implicados en el metabolismo de los antiepilépticos

Antiepilépticos “antiguos”	Sustrato	Inhibidor	Inductor
<b>Carbamazepina</b>	CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8	-	CYP1A2, CYP2C9, CYP3A4, Gp-P, UGT
<b>Etosuximida</b>	CYP3A4, CYP2E1, CYP2B	-	-
<b>Fenobarbital</b>	CYP2C9, CYP2C19	-	CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP3A4,
<b>Primidona</b>	CYP2E1, CYP2C9 ?, CYP2C19 ?	-	CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP3A4,
<b>Fenitoína</b>	CYP2C9, CYP2C19	-	CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4, CYP2E1
<b>Acido valproico</b>	UGT1A3, UGT2B7, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2B6	CYP2C9, CYP3A4	-

Gp-P: Glicoproteína-P UGT: uridin glucuronil transferasa

- **Inductores enzimáticos:** Algunos fármacos son capaces de unirse a receptores intracelulares de ciertos órganos (fundamentalmente hígado) para estimular la producción de enzimas que metabolizan otros medicamentos, proceso que se conoce como inducción enzimática. Dentro de los fármacos inductores enzimáticos destacan como más potentes algunos fármacos anticonvulsivantes como el **fenobarbital**, **fenitoína**, **carbamazepina** y **primidona** (metabolizado en parte como fenobarbital). Estos fármacos inducen diversos isoenzimas del citocromo P450 (**CYP1A2**, **CYP2C9**, **CYP2C19** y **CYP3A4**) y algunos de ellos también el sistema UGT (uridin glucuronil transferasas), epóxido hidrolasas y la Gp-P. Debido a que estos enzimas metabolizan un gran número de fármacos, los pacientes en tratamiento con estos AE podrán requerir un ajuste posológico de sus tratamientos y por tanto representan una población vulnerable a sufrir IF<sup>17</sup>. Así, un número elevado de medicamentos podrán disminuir sus concentraciones plasmáticas y presentar IF clínicamente significativas cuando se asocian a estos fármacos (Tabla 7)<sup>12</sup>.

**Idea clave**

- Fenobarbital, fenitoína, carbamazepina y primidona INDUCEN diversos isoenzimas del citocromo P450 (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4) y alguno de ellos los enzimas glucuronil transferasa (GT), epóxido hidrolasa y la Gp-P por lo que son responsables de numerosas IF pudiendo disminuir la eficacia de los fármacos con los que se administran.

Del grupo de fármacos afectados por estas IF destacan por sus consecuencias clínicas las interacciones con los **anticonceptivos orales, anticoagulantes orales antivitaminas K, y algunos inmunosupresores, antirretrovirales y antineoplásicos**. En estos casos, preferentemente, se optará por otros AE que no presenten IF.

Así, los AE inductores del isoenzima CYP3A4 pueden aumentar el metabolismo de los inmunosupresores **ciclosporina, sirolimus, tacrolimus<sup>18</sup>, everolimus, y temsirolimus** y reducir las concentraciones plasmáticas de éstos y por tanto su efectividad. Se recomienda monitorizar las concentraciones plasmáticas y aumentar la dosis si es necesario o bien modificar el AE.

También los AE inductores pueden incrementar el metabolismo de los estrógenos y progestágenos disminuyendo su efecto terapéutico y pudiendo causar embarazos no deseados.

**CASO CLÍNICO****Interacción entre implantes de etonogestrel y carbamazepina<sup>19</sup>**

- Una mujer de 36 años en tratamiento con carbamazepina y con un implante de etonogestrel, presentó un embarazo ectópico. La "Australian Therapeutic Good Administration" en 2012 había recibido 32 notificaciones de casos de fracaso terapéutico y embarazo en mujeres en tratamiento con implantes de etonogestrel y que habían tomado carbamazepina.

**Discusión**

- A pesar de que numerosas publicaciones confirman la interacción entre anticonceptivos orales y fármacos anticonvulsivantes inductores enzimáticos (como la carbamazepina) con resultado de fracaso terapéutico y embarazo, todavía un porcentaje significativo de especialistas la desconocen.

- También se han notificado casos de interacción con los implantes anticonceptivos por lo que es importante tenerlo en cuenta al considerar la administración de ambas terapias.
- Otros anticonvulsivantes como el valproato sódico, y algunos de los nuevos como gabapentina, tiagabina, o vigabatrina parecen no producir esta interacción por lo que podrían ser la alternativa o bien utilizar métodos anticonceptivos adicionales. Otros AE nuevos como oxcarbazepina, lamotrigina y topiramato también se han relacionado con esta IF.

**Tabla 7.**  
Listado de los principales medicamentos afectados (disminución de sus niveles plasmáticos) por la acción inductora enzimática de los AE: fenitoína, carbamazepina, fenobarbital y primidona

<b>Antidepresivos</b>	Amitriptilina, bupropion, citalopram, clomipramina, desipramina, doxepina, imipramina, mianserina, mirtazapina, nortriptilina, paroxetina
<b>Antibióticos antivíricos antiparasitarios</b>	Albendazol, doxiciclina, inhibidores de la proteasa, griseofulvina, itraconazol, metronidazol, praziquantel
<b>Antineoplásicos</b>	Busulfan, ciclofosfamida, etoposido, ifosfamida, irinotecan, metotrexato, paclitaxel, procarbazona, tamoxifeno, teniposido, tiotepa, topotecan, alcaloides de la Vinca
<b>Antipsicóticos</b>	Clorpromazina, clozapina, haloperidol, olanzapina, quetiapina, risperidona, ziprasidona
<b>Benzodiazepinas</b>	Alprazolam, clobazam, clonazepam, diazepam, midazolam
<b>Fármacos cardiovasculares</b>	Amiodarona, atorvastatina, acenocumarol digoxina, felodipino, metoprolol, nifedipino, nimodipino, propranolol, simvastatina, verapamilo, warfarina
<b>Inmunosupresores</b>	Ciclosporina, sirolimus, tacrolimus, everolimus, temsirolimus
<b>Esteroides</b>	Cortisol, dexametasona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisona, prednisolona, anticonceptivos orales esteroidales
<b>Otros</b>	Fentanilo, metadona, paracetamol, petidina, teofilina, tiroxina, vecuronio

- **Inhibidores enzimáticos:** Dentro de los antiepilépticos "antiguos", el **ácido valproico** se diferencia de los otros en que no es inductor enzimático sino que es **inhibidor** de los **CYP2C9** y **CYP3A4**. Por ello podrá interaccionar con aquellos fármacos que se metabolizan por estos isoenzimas produciendo aumento de sus niveles plasmáticos. Así, en la ficha técnica del ácido valproico se advierte de que se puede potenciar el efecto de **neurolepticos, IMAO, antidepresivos y benzodiazepinas** y recomienda vigilancia clínica y ajustar las dosis si es preciso. También inhibe el metabolismo del **fenobarbital, lamotrigina y carbamazepina**.

**CASO CLÍNICO****Interacción entre ácido valproico y glipizida**

- Se describe un paciente varón de 73 años con antecedentes de demencia de tipo Alzheimer con alteración del comportamiento y diabetes tipo II no insulino-dependiente en tratamiento con glipizida a la dosis de 5 mg dos veces al día con el que consigue un control de la glucemia entre 120 y 140 mg / dL. Se prescribe ácido valproico a la dosis de 200 mg cada 8h para tratar los problemas de comportamiento mediante los que se obtienen unos niveles plasmáticos de 51 mcg / ml. Posteriormente se produce una alteración en los niveles de glucemia matinales con valores de 48-60 mg / dL.
- Mediante la reducción de la dosis de glipizida se consigue un adecuado control de glucemia.

**Discusión**

- El ácido valproico inhibe el CYP2C9 que es el sistema enzimático responsable del metabolismo de la glipizida por lo que se produce un incremento en los niveles de glipizida causando en consecuencia un aumento en el efecto hipoglucemiante.
- En este caso, el ácido valproico no fue utilizado como fármaco anticonvulsivante por lo que el médico prescriptor podría estar poco adiestrado en el tema de las interacciones farmacológicas de este grupo de fármacos.

**CASO CLÍNICO****Interacción entre ácido valproico y acenocumarol<sup>20</sup>**

- Se ha descrito aumento del INR en un paciente de 77 años en tratamiento con acenocumarol y valproico, tras aumentar la dosis del antiepiléptico. El paciente presentaba un INR estable de aproximadamente 2,6 con una dosis semanal de acenocumarol de 23,5-25 mg y de ácido valproico de 500 mg, 2 veces al día. El paciente desarrolló convulsiones y se detectaron niveles plasmáticos bajos de valproico por lo que se aumentó la dosis diaria del ácido valproico a 1500 mg. Al cabo de 6 días, el INR aumentó a un valor de 5,6. Posteriormente fue necesario reducir la dosis de acenocumarol para conseguir un valor de INR entre 2 y 3.

**Discusión**

- Existe una extensa literatura que indica la interacción por inducción de los AE antiguos, especialmente barbitúricos y carbamazepina sobre los anticoagulantes orales antivitamina K (AVK). En este caso presentamos el caso contrario de inhibición metabólica de los AVK por el ácido valproico.
- El ácido valproico inhibe el CYP2C9 que es el sistema enzimático responsable del metabolismo del acenocumarol por lo que se produce un incremento en los niveles de éste y por tanto en el valor del INR.
- También se atribuye esta interacción farmacológica al desplazamiento del acenocumarol de la unión a las proteínas plasmáticas por parte del ácido valproico. Ambos fármacos presentan un elevado porcentaje de unión a las mismas.
- El levetiracetam y la tiagabina no parecen interactuar con los AVK. Por ello, los nuevos AE con un menor potencial de IF son de elección en el tratamiento de los pacientes que reciben AVK.

Por otro lado, como se observa en la Tabla 6, los AE “antiguos” presentan metabolismo hepático por numerosos isoenzimas del citocromo P450 o bien por glucuronización por lo que serán también susceptibles a sufrir IF como fármaco objeto, produciéndose una disminución en sus niveles plasmáticos con disminución de eficacia por acción de los inductores enzimáticos o bien aumento de los niveles plasmáticos con riesgo de toxicidad por acción de los inhibidores. A continuación se muestran algunos ejemplos.

Los **fármacos inhibidores del CYP2C9** (amiodarona, andrógenos, capecitabina, cotrimoxazol, danazol, efavirenz, fluconazol, fluoxetina, fluvoxamina, imatinib, leflunomida, isoniazida, metronidazol, tamoxifeno, voriconazol, etc.) pueden incrementar los niveles plasmáticos de la **fenitoina** (sustrato de este isoenzima) y producir toxicidad.

**CASO CLÍNICO****Interacción entre fluconazol y fenitoína<sup>21</sup>**

- Se presenta caso de una mujer de 59 años afecta de enfermedad de Behçet que presenta convulsiones por lo que se inicia tratamiento con fenitoína a la dosis de 700 mg al día para conseguir niveles terapéuticos adecuados (10-20 mcmol / L). Tras diagnóstico de candidiasis oral, inicia tratamiento con fluconazol a la dosis de 50 mg al día. A los 2-3 días se describe alteración del SNC, con ataxia y pérdida de consciencia correspondiendo a una concentración plasmática de fenitoína de 138 mcmol/L (niveles tóxicos). Tras suspender ambos fármacos la paciente presenta una mejoría de la sintomatología.

**Discusión**

- Si bien los fármacos antiepilépticos “inductores” como la fenitoína son los responsables frecuentemente de numerosas IF en que son los fármacos precipitantes, también pueden ser el “fármaco objeto” de la IF como en este caso.
- Este caso se interpreta como una IF entre fluconazol (inhibidor potente del isoenzima CYP3A4) y fenitoína (sustrato del CYP3A4) en una paciente que además es metabolizadora ultrarrápida de este isoenzima.

Los **fármacos inhibidores del CYP3A4** (amiodarona, danazol, isoniazida, amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciclosporina, darunavir, dronedarona, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, claritromicina, eritromicina, etc.) pueden incrementar los niveles plasmáticos de la **carbamazepina** (sustrato de este isoenzima) y producir toxicidad (usualmente al cabo de 2-3 días de introducir el inhibidor).

La **sertralina** y la **isoniazida** pueden elevar las concentraciones plasmáticas del **ácido valproico** con riesgo de intoxicación por inhibición de diferentes sistemas microsomales.

**4.1.3. Interacciones entre antibióticos y fármacos epilépticos “antiguos”**

Es importante conocer las IF entre **antibióticos** y **AE** en el contexto de pacientes con infecciones del SNC de distinto origen y que desarrollan crisis convulsivas<sup>22</sup>, por este motivo hemos separado las posibles IF de los AE con los antibióticos, en un grupo aparte.

- Los **antibióticos carbapenémicos** (ertapenem, imipenem, meropenem, doripenem) producen una disminución clínicamente significativa en los niveles plasmáticos del **ácido valproico** (intervalo terapéutico 50-100 mcg/ml) de hasta un 60% en dos días y pueden dar lugar al

desarrollo de crisis convulsivas<sup>23</sup>. Por ello esta combinación no está recomendada y debe evitarse. Algunos autores lo atribuyen a que el valproato se metaboliza principalmente en el hígado por glucuronidación a valproato glucurónido y a que los carbapenémicos inhiben la hidrólisis del conjugado glucurónido-valproato a valproato en el hígado, lo que explica el mayor aclaramiento de valproato y la disminución de las concentraciones plasmáticas.

- Los **AE inductores** (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína) inducen el metabolismo (CYP3A4) del **albendazol**, utilizado en las neurocisticercosis.
- La **isoniazida** inhibe el metabolismo de la **fenitoína**, **carbamazepina**, **ácido valproico** y **etosuximida** aumentando los niveles plasmáticos de estos AE con riesgo de toxicidad. Por el contrario, la **rifampicina** induce el metabolismo de **fenitoína**, **carbamazepina**, **ácido valproico**, **etosuximida** y **lamotrigina** pudiendo producir riesgo de fracaso terapéutico. Ambos tuberculostáticos se utilizan en el tratamiento de los tuberculomas cerebrales.
- Algunos **macrólidos** como la eritromicina (utilizados en el tratamiento de abscesos cerebrales) son inhibidores potentes del CYP3A4 y pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de la **carbamazepina** (los niveles plasmáticos elevados de carbamazepina y de su metabolito activo pueden provocar reacciones adversas como mareos, somnolencia, ataxia y diplopía).
- El **ciprofloxacino** puede reducir las concentraciones plasmáticas de la **fenitoína** por lo que no se recomienda la asociación de ambos fármacos. Además, el ciprofloxacino puede disminuir el umbral convulsivo e inducir convulsiones en pacientes epilépticos<sup>24</sup>.
- El **itraconazol** no debería administrarse simultáneamente con **AE inductores** ni hasta pasadas 2 semanas tras su suspensión. El laboratorio fabricante del itraconazol contraindica esta asociación.
- Pueden producirse convulsiones en un 11-15% de los pacientes HIV positivos. Algunos **antirretrovirales inhibidores de la proteasa** como nevirapina, efavirenz, indinavir, ritonavir, saquinavir, etc se metabolizan por el isoenzima CYP3A4 por lo que la administración conjunta con **AE inductores** puede resultar en una disminución de los niveles de los fármacos inhibidores de la proteasa (IP)<sup>25,26</sup>. Por otro lado, los **IP** inhiben el metabolismo de la **carbamazepina**, del **fenobarbital** y de la **primidona** por su efecto inhibitor sobre el CYP3A4. También el **ritonavir** induce el CYP2C9 y puede reducir las concentraciones plasmáticas de la **fenitoína**. El laboratorio fabricante de **telaprevir** contraindica la asociación con **AE inductores** y con los otros **IP** se recomienda evitar esta asociación (cambiar el fármaco anticonvulsivante). Si no es posible, se recomienda por un lado reducir la dosis del anticonvulsivante y controlar la posible aparición de efectos tóxicos y por otro, monitorizar los efectos farmacológicos de los IP, carga viral y, si es posible, sus concentraciones plasmáticas.

## 4.2. Fármacos antiepilépticos “nuevos”

A partir de los años 90 se han introducido en el mercado farmacéutico nacional unas 13 nuevas moléculas para su utilización en clínica. Algunos autores los clasifican en “segunda generación” de AE que incluyen (gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, pregabalina, rufinamida, tiagabina, topiramato, vigabatrina y zonisamida) y “tercera generación” de AE (eslicarbazepina acetato y lacosamida).

### 4.2.1. Interacciones farmacodinámicas

Las IF son frecuentes, tanto entre los propios antiepilépticos, como con otros fármacos. Es frecuente la asociación de fármacos AE en el control de las crisis convulsivas por lo que debemos conocer las IF más significativas. Diferentes observaciones clínicas sugieren que determinadas combinaciones de fármacos AE se asocian con IF de tipo farmacodinámico produciendo tanto un efecto beneficioso como un efecto adverso.

- **Aumento de toxicidad:** la administración concomitante de **valproato** y **topiramato** se ha asociado con encefalopatía y/o hiperamonemia, y la asociación de **lamotrigina** y **fluoxetina** con síndrome de Stevens-Johnson.

#### CASO CLÍNICO

##### Interacción entre lamotrigina y fluoxetina<sup>27</sup>

- *Se ha descrito síndrome de Stevens-Johnson en un hombre de 41 años a las 3 semanas de iniciar un tratamiento con fluoxetina, 20 mg al día, y lamotrigina, 50 mg al día. En este caso se suspendieron ambos fármacos, se administró terapia de soporte y a los 5 días su estado mejoró.*

### Discusión

- Los autores atribuyen la toxicidad descrita a una interacción farmacodinámica entre ambos fármacos.
- Las interacciones farmacodinámicas de los AE son las menos conocidas pero pueden ser responsables de problemas médicos de gran severidad como en este caso.
- **Aumento del riesgo de neurotoxicidad:** la combinación de **lamotrigina** con **carbamazepina** o de **oxcarbazepina** con **carbamazepina** se ha asociado con aumento de efectos neurotóxicos comparado con los mismos fármacos asociados a otros AE (probablemente

se pueda explicar porque todos ellos actúan mediante el mismo mecanismo de acción de bloqueo de los canales de sodio)<sup>28</sup>.

- **Potenciación efecto anticonvulsivante:** Las combinación de **valproato** con **lamotrigina** o de valproato con **etosuximida** pueden producir un buen control de las crisis comiciales en pacientes que no hayan respondido a las dosis máximas toleradas de cada uno de los fármacos por separado lo que podría explicarse por una IF de tipo farmacodinámico con resultado de una potenciación de acción.
- **Prolongación del segmento PR del electrocardiograma:** la **lacosamida** puede prolongar el segmento PR por lo que se podría aumentar el riesgo de arritmias cardíacas al asociar a otros fármacos que también producen este efecto como los antiarrítmicos tipo I, la carbamazepina, la lamotrigina o la pregabalina por lo que se recomienda precaución.
- **Prolongación del segmento QT del electrocardiograma:** la asociación de **retigabina** con **fármacos que pueden producir prolongación del segmento QT** como citalopram, escitalopram, metadona, levofloxacino, moxifloxacino, levosimendan, ivabradina, indapamida, haloperidol, flecainida, fluoxetina, flupentixol, eritromicina, domperidona, dasatinib, disopiramida, dronedarona, eritromicina, levosimendan, pentamidina, pimozida, procainamida, quetiapina, ziprasidona, zuclopentixol, etc aumenta el riesgo de cardiotoxicidad. Se pueden provocar arritmias severas, “torsade de pointes” y parada cardíaca.

### 4.2.2. Interacciones farmacocinéticas

En general, los AE “nuevos” son menos susceptibles a presentar IF de tipo farmacocinético que los anteriores debido a su mejor perfil farmacocinético.

- **Relacionadas con la distribución:**
  - La **tiagabina**, el **ácido valproico** y la **fenitoina** presentan una elevada unión a las proteínas plasmáticas por lo que pueden participar en algunas IF por desplazamiento de los lugares de unión. La más característica es la producida entre el ácido valproico y la fenitoina (ver antes). Las IF originadas por este mecanismo parecen tener una baja significación clínica.
- **Relacionadas con el metabolismo:**

En la Tabla 8 se presentan los principales sistemas enzimáticos implicados en el metabolismo de los fármacos AE nuevos.

Como se observa en la tabla, los fármacos antiepilépticos “nuevos” no comparten la capacidad de “inducción enzimática” de amplio espectro característica de los “antiguos” y de todos ellos, sólo oxcarbazepina, topiramato y eslicarbazepina presentan propiedades inductoras (concretamente del CYP3A4).

**Tabla 8.**  
Sistemas enzimáticos implicados en el metabolismo de los antiepilépticos

Antiepilépticos “nuevos”	Sustrato	Inhibición	Inducción	Observaciones
Gabapentina	ninguno			Excreción renal
Lamotrigina	UGT1A4			
Levetiracetam	Estearasa tipo B			Excreción renal (75%)
Oxcarbazepina	UGT, arilcetona reductasa	CYP2C19	CYP3A4, CYP3A5, UGT (débil)	Excreción renal (<30%)
Pregabalina	ninguno			Excreción renal
Tiagabina	CYP3A4			
Topiramato	CYP3A4 $\downarrow$	CYP2C19	CYP3A4	Excreción renal (40-80%)
Vigabatrina	ninguno			Excreción renal
Zonisamida	CYP3A4, UGT NAT			Excreción renal (30%)
Eslicarbazepina	UGT1A4, UGT1A9, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B17	CYP2C19 (débil)	CYP3A4 (débil)UGTs	
Lacosamida	CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4			
Rufinamida	UGT $\downarrow$			
Retigabina	UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A9 NAT2			

NAT: N-acetil transferasas; UGT: Uridin glucuronil transferasas

- La gabapentina, la lacosamida, el levetiracetam, la pregabalina y la vigabatrina no se asocian con IF (tipo farmacocinético) clínicamente significativas.
- De los nuevos AE, la lamotrigina y el topiramato son los que presentan más IF significativas.

El metabolismo de la lamotrigina es susceptible tanto de inducción como inhibición enzimática. Un ejemplo lo constituye la interacción de los **anticonceptivos orales (AO)** sobre la **lamotrigina** produciendo una disminución en los niveles plasmáticos de ésta de hasta el 50% por un mecanismo de inducción del UGT1A4<sup>12</sup>. En esta IF se produce un fenómeno de “rebote” al suspender la ingesta del anticonceptivo durante 1 semana.

- El metabolismo de la **tiagabina**, el **topiramato** y la **zonisamida** puede ser inducido por los AE inductores pero son menos vulnerables a los efectos inhibidores del **ácido valproico**.
- De los nuevos AE, la **eslicarbazepina**, la **oxcarbazepina**, la **rufinamida**, la **lamotrigina** y el **topiramato** interaccionan con los **AO**. La IF entre AO y lamotrigina produce disminución de los niveles plasmáticos del antiepiléptico por estimulación de la actividad del enzima uridina GT tipo 1A4 (UGT1A4) por los AO esteroides y por otro lado, la lamotrigina induce el metabolismo hepático de los estrógenos, pudiendo disminuir su eficacia<sup>29</sup>.
- Los **AE inductores enzimáticos** (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital y primidona) reducen las concentraciones plasmáticas de muchos AE administrados conjuntamente como **ácido valproico**, **tiagabina**, **etosuximida**, **lamotrigina**, **topiramato**, **oxcarbamazepina**, **zonisamida**, y **algunas benzodiacepinas**. Sin embargo, la significación clínica de estas IF puede ser modesta ya que la disminución de las concentraciones de los fármacos afectados se compensa por la adición de otros AE. En algunos casos pueden producirse IF significativas produciendo un desajuste en el control convulsivo y que requieren la modificación de las dosis de los AE (especialmente ocurre para el ácido valproico (reducción en 50-75%), la carbamazepina, la lamotrigina (reducción 50%) y la tiagabina)<sup>30</sup>. Es importante tener en cuenta que cuando se retiren los AE inductores se vuelva a reajustar el tratamiento para evitar toxicidad.
- En cuanto a **levetiracetam**, **gabapentina**, **pregabalina** y **vigabatrina**, éstos no se ven afectados por fármacos AE inductores.
- Un caso diferente en que la inducción enzimática dé como resultado un incremento en la toxicidad es el constituido por la asociación de primidona con fenitoína. La fenitoína induce el metabolismo de la primidona (profármaco) y aumenta los metabolitos tóxicos/activos (en este caso fenobarbital) dando lugar a un incremento en sus concentraciones plasmáticas y por tanto de su toxicidad<sup>31</sup>.
- El **ácido valproico** puede inhibir el metabolismo del **fenobarbital**, **primidona** y **fenitoína** incrementado así sus concentraciones plasmáticas con aumento de efectos adversos (sedación). También el ácido valproico produce inhibición metabólica de la **lamotrigina**. Una dosis de ácido valproico de 500 mg al día puede dar lugar a una duplicación de las concentraciones

plasmáticas de la lamotrigina con riesgo de toxicidad dérmica (rash cutáneo grave dosis-dependiente)<sup>32</sup>.

- La **oxcarbazepina** es un inhibidor débil del CYP2C19 por lo que produce inhibición en el metabolismo de la **fenitoína** y en menor medida del **fenobarbital** (ambos sustratos de este isoenzima).
- En pacientes tratados con **carbamazepina** puede producirse neurotoxicidad al iniciar tratamiento con **ácido valproico** por inhibición del enzima epóxido hidrolasa.

## 5. BIBLIOGRAFÍA

1. Sharif ZA. Pharmacokinetics, Metabolism, and Drug-Drug Interactions of Atypical Antipsychotics in special populations. *Primary Care Companion J Clin Psychiatry* 2003; 5(suppl 6):22-25.
2. Boulliat J, Polard E, Colin F, Bentué-Ferrer D, Allain H. Myoclonic encephalopathy associated with proton pump inhibitors. *Revue Neurologique* 2004; 160: 350-351.
3. Bandres Liso AC, Toyas Miazza C. Clinical manifestation of confusion and hallucinations caused by an interaction between rasagiline and escitalopram. *Farmacia Hospitalaria* 2009; 33: 173-175.
4. Product\_Information/human/000574/WC500030048.pdf [Consultado el 28 de octubre de 2012] FDA. FDA Drug Safety Communication: Serious CNS reactions possible when linezolid (Zyvox) is given to patients taking certain psychiatric medications. Internet Document: [2 pag], 26 Jul 2011. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm265305>.
5. Sanyal D, Chakraborty S, Bhattacharyya R. An interesting case of serotonin syndrome precipitated by escitalopram. *Indian Journal of Pharmacology* 2010; 42: 418-419.
6. Campbell NRC, Hasinoff B. Ferrous sulfate reduces levodopa bioavailability: chelation as a possible mechanism. *Clin Pharmacol Ther.* 1989; 45:220.
7. Ficha técnica de Azilect. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Azilect/H-574-PI-es.pdf> [Consultado el 25 de agosto de 2013].
8. Tavassoli N, Sommet A, Lapeyre-Mestre M, Bagueri H, Montarastruc JL. Drug interactions with cholinesterase inhibitors. An analysis of the French Pharmacovigilance database and a comparison of two national drug formularies (Vidal, British National Formulary). *Drug Saf* 2007; 30(11): 1063-71.
9. Lechevallier-Michel N, Molimard M, Dartigues JF et al. Drugs with anticholinergic properties and cognitive performance in the elderly: results from the PAQUID study. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 59:143-151.
10. Spiegel DR, Leader MR. Psychosis induced by the interaction of memantine and amantadine: lending evidence to the glutamatergic theory of schizophrenia. *Clinical Schizophrenia & Related Psychoses* 2007; 1: 273-276.
11. Novak PH, Ekins-Daukes S, Simpson RM, Helms P, McLay JS. Acute drug prescribing to children on chronic antiepilepsy therapy and the potential for adverse drug interactions in primary care. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 59(6):712-7.
12. Perucca E. Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 61(3):246-255.
13. Madeb R, Hirschmann S, Kurs R, Turkie A, Modai I. Combined clozapine and valproic acid treatment-induced agranulocytosis. *European Psychiatry* 2002; 17: 238-239.
14. Brodie MJ, Feely J. Adverse drug interactions. *Br Med J* 1988; 296:845-849.
15. Johannessen C, Patsalos PN. Drug interactions involving the new second and third-generation antiepileptic drugs. *Expert Rev Neurother* 2010; 10(1):119-140.
16. Hansten PD, Horn JR. *The Top 100 Drug Interactions. A guide to patient management.* 2012. H&H Publications . USA.
17. Pugh MJV, VanCott AC, Steinman MA, Mortensen EM, Amuan ME, Wang CP et al. Choice of initial antiepileptic drug for older veterans: possible pharmacokinetic drug interactions with existing medications. *J Am Geriatr Soc* 2010; 58:465-471.
18. Wada K, Takada M, Sakai M, Ochi H, Kotake T, Okada H, Morishita H, Oda N, Mano A, Kato TS, Komamura K, Nakatani T. Drug interaction between tacrolimus and carbamazepine in a Japanese heart transplant recipient: a case report. *Journal of Heart and Lung Transplantation* 2009; 28: 409-411.
19. Unintended pregnancy due to interaction between etonogestrel implant (Implanon) and carbamazepine. *Australian Prescriber* 2010; 33: 185.
20. Velez M, Perez C, Dominguez AR, Bermejo T. Highly probable interaction between acenocoumarol and valproic acid. *EJHP Practice* 2011; 17: 46-48.
21. Hellden A, Bergman U, Engstrom Hellgren K, Masquelier M, Nilsson Remahl I, Odar-Cederlof I, Ramsjo M, Bertilsson L. Fluconazole-induced intoxication with phenytoin in a patient with ultra-high activity of CYP2C9. *Eur J Clin Pharmacol* 2010; 66: 791-795.
22. Desai J. Perspectives on interactions between antiepileptic drugs (AEDs) and antimicrobial agents. *Epilepsia* 2008; 49(Suppl. 6):47-49.

23. Bates D, Parkins M, Duggan K. Ertapenem-induced reduction in valproate levels: Case report and review of the literature. *Canadian Journal of Hospital Pharmacy* 2010; 63: 315-322.
24. Omoda K, Matsuda S, Yamamoto S. A case of decreased plasma phenytoin concentration following combined therapy with ciprofloxacin. *Japanese Journal of Chemotherapy* 2011; 59: 25-28.
25. Ficha técnica de Tegretol. <http://www.aemps.gob.es/cima> [Consultado el 29 de mayo de 2013].
26. Etgen T, Eberl B, Freudenberger T. Anti-retroviral therapy-induced status epilepticus in pseudo-HIV seroconversion. *General Hospital Psychiatry* 2010; 32: 559.
27. Ulug M, Ulug NC, Celen MK, Geyik MF, Ayaz C. Stevens-Johnson syndrome caused by combined use of lamotrigine and fluoxetine and review of the literature. *Central European Journal of Medicine* 2010; 5: 733-736.
28. Perucca E, Levy RH. Combination therapy and drug interactions. In *Antiepileptic Drugs*, 5th edn, eds Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, Perucca E. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2002; 96-102.
29. Sidhu J, Bulsara S, Job S, Philipson R. A bidirectional pharmacokinetic interaction study of lamotrigine and the combined oral contraceptive pill in healthy subjects. *Epilepsia* 2004; 45(Suppl.7):330.
30. Perucca E, Dulac O, Shorvon T. Harnessing the clinical potential of antiepileptic drug therapy: dosage optimisation. *CNS Drugs* 2001; 15: 609-621.
31. Patsalos PN, Perucca E. Clinically important drug interactions in epilepsy: general features and interactions between antiepileptic drugs. *Lancet Neurol* 2003; 2: 347-356.
32. Greiner C, Wittmann M, Haen E. Lamotrigine serum concentrations under valproate comedication: contraindication or safe combination? *Pharmacopsychiatry* 2007; 40: 287-289.

---

**CAPÍTULO 13**

**INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS DE LOS ANTIDIABÉTICOS,  
DE LA TERAPIA HORMONAL, DE LOS INMUNOSUPRESORES Y DEL TRATAMIENTO  
DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR Y DE LA DISFUNCIÓN ERÉCTIL**

**Ángeles Porta Sánchez, Gabriel Gil Luján, Leonor Pou Clavé,  
Rosa María López Galera y Vicente Arocas Casañ**

---

## 1. INTRODUCCIÓN

En este capítulo se describen las interacciones farmacológicas de medicamentos pertenecientes a grupos terapéuticos distintos, como son los antidiabéticos, la terapia hormonal, los inmunosupresores, y los fármacos utilizados para el tratamiento de la disfunción eréctil y de la hipertensión pulmonar.

Éste capítulo pues, se divide en cuatro partes, que no tienen más relación que la de considerar los riesgos que pueden entrañar fármacos muy utilizados y en ocasiones en pacientes frágiles y/o ancianos, con una comorbilidad importante.

## 2. ANTIDIABÉTICOS ORALES E INSULINAS

La diabetes mellitus (DM) es un conjunto de enfermedades metabólicas de etiología y clínica heterogénea caracterizadas por hiperglucemia como resultado de defectos en la secreción de insulina, la acción de la misma o ambas<sup>1</sup>. Constituye la principal causa de morbilidad y conduce a complicaciones microvasculares (retinopatía, nefropatía y neuropatía) y macrovasculares (enfermedad arterial coronaria, cerebrovascular y enfermedad vascular periférica).

El tratamiento de la diabetes con terapias farmacológicas y no farmacológicas incluye la educación del paciente, evaluación de las complicaciones micro y macrovasculares, tratamiento de la glucemia y la minimización de riesgos cardiovasculares y otros factores de riesgo a largo plazo<sup>2</sup>. El objetivo de la terapia con antidiabéticos es conseguir el control glucémico, es decir, conseguir un estado normoglucémico mantenido para evitar la aparición de las complicaciones agudas y crónicas.

El tratamiento farmacológico de la diabetes comprende diversas estrategias:

- Aporte exógeno de insulina (insulina humana o análogos de insulina)
- Aumento de la sensibilidad a la insulina:
  - Biguanidas y tiazolidindionas
- Aumento de la secreción/liberación de insulina endógena:
  - Sulfonilureas
  - Metiglinidas y análogos
  - Incretino-miméticos
  - Análogos de la GLP-1 (péptido análogo de glucagón)
  - Inhibidores de la dopeptidilpeptidasa-4 (DPP-4)

- Reducción de la absorción digestiva de glucosa
  - Inhibidores de la absorción digestiva de glucosa
  - Fibra vegetal y derivados

Las Guías para el tratamiento de pacientes adultos con DM tipo 2 (DM2)<sup>2</sup> del American College of Physicians (ACP) recomiendan una terapia inicial con metformina cuando haya fallado la modificación del estilo de vida (dieta, ejercicio, pérdida de peso) para mejorar el control de la glucemia y adición de un segundo agente a metformina en pacientes con hiperglucemia persistente. Aunque la terapia de combinación reduce de forma más efectiva los niveles de Hemoglobina glicosilada (HbA1c), se ha asociado a más efectos adversos.

## 2.1. Interacciones farmacológicas de los antidiabéticos

El tratamiento de la diabetes usualmente implica la combinación de diversos medicamentos para el control adecuado de la glucemia y para el tratamiento de patologías concomitantes, especialmente dislipemia, hipertensión arterial, complicaciones cardiovasculares (insuficiencia cardíaca, arteriopatía periférica) y diversos problemas médicos frecuentemente relacionados con el exceso de peso, tales como las artropatías. Debido a esta polimedicación, el riesgo de interacciones es considerable, especialmente en el paciente anciano<sup>3,4</sup>. Interacciones potenciales entre medicamentos hipoglucemiantes y otros medicamentos pueden ocurrir, y tales interacciones pueden tener implicaciones clínicas relevantes.

Actualmente, no hay evidencias adecuadas que soporten la utilización de una determinada combinación de antidiabéticos frente a otras, incluso aunque hay alguna evidencia que muestra que la combinación de metformina con otro agente tiende a ser más eficaz que otro agente en monoterapia o en combinación<sup>2</sup>.

En el tratamiento de la diabetes es frecuente la combinación de 2 ó 3 antidiabéticos para alcanzar el control glucémico en pacientes que no son controlados de forma adecuada con dieta y con antidiabéticos en monoterapia. Debido al progresivo deterioro en el control de la diabetes, la mayoría de los pacientes necesitan terapias combinadas para mantener los objetivos glucémicos a largo plazo.

Gracias al elevado número de clases farmacológicas disponibles para tratar la diabetes, la variedad de combinaciones ha ido en aumento. Las terapias combinadas tienen un efecto aditivo y consiguen disminuir la HbA<sub>1c</sub> más que la monoterapia (reducción absoluta del orden de un 1%). Sin embargo, la incidencia y gravedad de los efectos adversos también aumenta, a no ser que los antidiabéticos se utilicen a dosis bajas.

La triple terapia con la adición de una tiazolidindiona a la combinación de metformina-sulfonilurea se ha propuesto como una opción al cambio a insulina en pacientes con DM2 con mal control glucémico a la combinación de 2 antidiabéticos orales<sup>4</sup>. La triple terapia consigue un mejor control glucémico (disminución adicional de 1,0% de HbA<sub>1c</sub>), que la doble terapia oral con sulfonilurea y metformina o con metformina y una glitazona, pero también son mayores la incidencia de hipoglucemia, aumento de peso y edema.

Existe un número importante de medicamentos que afectan al metabolismo de la glucosa<sup>5</sup>. Estas interacciones puede potenciar o reducir el efecto hipoglucemiante de la insulina, por lo que su administración combinada puede reducir o aumentar los requerimientos de insulina.

**Tabla 1.**  
Medicamentos que pueden alterar los requerimientos de insulina

Potencian el efecto hipoglucemiante	Inhiben el efecto hipoglucemiante
Hipoglucemiantes orales	Glucocorticoides
IMAO	Tiazidas
Beta-bloqueantes no selectivos	Beta-simpaticomiméticos
Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA)	Anticonceptivos orales
Salicilatos	Danazol
Esteroides anabolizantes	
Fibratos	
Fluoxetina	
Disopiramida	
Disopiramida	

### • Potencian el efecto hipoglucemiante:

- **Salicilatos.** Hay un efecto aditivo hipoglucemiante con dosis altas de salicilatos (>3 g). Potencia el efecto hipoglucemiante de los **antidiabéticos e insulina**. En caso de utilizar dosis elevadas de **salicilatos**, controlar la glucemia ya que pueden requerirse ajustes de dosis<sup>3,6,7</sup>.
- **Fibratos.** Reducen la resistencia a la insulina. Los fibratos también poseen una actividad hipoglucemiante propia que mejora la tolerancia a la glucosa en pacientes diabéticos. No es preciso evitar esta asociación, pero debe advertirse a los pacientes de que deben controlar de forma rigurosa la glucemia, ya que puede darse hipoglucemia de forma imprevisible. Pueden requerirse ajustes de dosis del antidiabético o

de la insulina. Esta interacción es más significativa con **glimepirida** y **glipizida**. Se debe mantener una especial precaución si se inicia el tratamiento conjunto o si se modifica la dosis de alguno de los dos fármacos<sup>3,6,7</sup>.

- **Fluoxetina:** Se han descrito signos de hipoglucemia (náuseas, temblores, sudoración, ansiedad, mareos) en pacientes diabéticos tras iniciar tratamiento con fluoxetina, por mejorar la sensibilidad a la insulina. La glucemia puede mantenerse dentro de la normalidad. Controlar la glucemia y la posible aparición de signos y síntomas de hipoglucemia. Debe tenerse precaución al iniciar el tratamiento conjunto o si se modifica la dosis de fluoxetina o del antidiabético<sup>3,6,7</sup>.
- **IMAO:** El mecanismo parece debido a una acción directa del IMAO sobre el páncreas con posterior liberación de insulina. Pueden potenciar y/o prolongar el efecto hipoglucemiante de los antidiabéticos. Esta interacción se ha descrito con varios IMAO no selectivos (actualmente no utilizados en terapéutica) y diferentes antidiabéticos orales, pero es de esperar que se produzca con todos ellos. Se debe controlar la glucemia y la aparición de signos y síntomas de hipoglucemia. Pueden requerirse ajustes de dosis. Aunque con moclobemida no se han descrito interacciones, si se asocian se recomienda precaución<sup>3,6,7</sup>.
- **Esteroides anabolizantes:** Pueden potenciar el efecto hipoglucemiante de los antidiabéticos orales debido a un posible incremento en la actividad metabólica y el consumo de glucosa. Varios laboratorios fabricantes de antidiabéticos advierten de este riesgo y recomiendan un control especial de la glucemia. Vigilar la aparición de signos y síntomas de hipoglucemia. Pueden requerirse ajustes de dosis<sup>3,6,7</sup>. Esta interacción se ha descrito con **clorpropamida**, **insulina** y **tolbutamida**, pero teóricamente puede producirse también con otros **antidiabéticos orales**.
- **IECA:** Particularmente el captoprilo, puede aumentar la sensibilidad a la insulina<sup>3,6,7</sup>. Se han descrito episodios hipoglucémicos tras el inicio con IECA (sólo se han implicado captoprilo, enalaprilo, lisinoprilo y perindoprilo) en pacientes a tratamiento con insulina y antidiabéticos orales. En pacientes diabéticos que inicien terapia antihipertensiva con IECA debe vigilarse la aparición de hipoglucemia excesiva y de forma inesperada. En algunos casos el problema se ha resuelto reduciendo la dosis de la sulfonilureas a la mitad o a la cuarta parte.
- **Beta-bloqueantes no selectivos**<sup>3,6,7</sup>. Una de las respuestas fisiológicas normales a la hipoglucemia es la movilización de la glucosa hepática bajo la estimulación de la adrenalina secretada por las glándulas suprarrenales. Esta movilización de glucosa está inhibida por los beta-bloqueantes no selectivos (como propranolol), de manera

que la recuperación de la hipoglucemia se retarda. Los beta-bloqueantes no selectivos también antagonizan a los receptores beta-adrenérgicos del páncreas que intervienen en la liberación de insulina, de manera que pueden inhibir los efectos de las sulfonilureas. Los pacientes diabéticos tratados con insulina pueden presentar una prolongación o un retardo en la respuesta de recuperación a la hipoglucemia mientras reciben beta-bloqueantes. Es posible que los efectos hipoglucemiantes de las **sulfonilureas** se reduzcan con los beta-bloqueantes. Se han comunicado episodios hipoglucémicos graves, acompañados de crisis hipertensivas y marcada bradicardia. Los **beta-bloqueantes cardiosselectivos** (metoprolol, atenolol, bisoprolol) pueden ser preferidos, debido a que sus consecuencias metabólicas y hemodinámicas después de una hipoglucemia inducida por insulina son menos severas<sup>3</sup>. Cuando se administre **insulina** o **sulfonilureas** se deberá vigilar por si aparecen signos que de advertencia de la hipoglucemia (taquicardia, temblores), aunque puede haber mayor sudoración.

- **Alcohol (ingesta aguda o crónica):** el alcohol puede exhibir una actividad hipoglucémica intrínseca esencialmente debido a la inhibición de la gluconeogénesis que produce. La ingesta aguda de alcohol en pacientes que reciben antidiabéticos conlleva el riesgo de hipoglucemia severa, especialmente cuando se ingiere sin alimentos en ayunas. La ingestión excesiva eleva las concentraciones de lactato sanguíneo especialmente en caso de ayuno o malnutrición y de insuficiencia hepática.

#### Idea clave

- *Los pacientes diabéticos controlados con insulina, antidiabéticos orales o dieta sola no necesitan abstenerse del alcohol, pero sólo podrán consumir bebidas alcohólicas con moderación y junto con alimentos. El alcohol enmascara los signos de hipoglucemia y puede producirse hipoglucemia tardía.*

- **Disopiramida:** Se ha descrito hipoglucemia grave con el uso de disopiramida en diabéticos tratados con **gliclazida**, o **metformina** y/o **insulina**. Estudios in vitro sugieren que la disopiramida y su principal metabolito favorecen la liberación de insulina por el páncreas. Pacientes con riesgo particular de hipoglucemia son los ancianos, desnutridos y los diabéticos, y factores predisponentes son la insuficiencia renal y la cardíaca<sup>3,6,7</sup>.

#### • Aumentan las concentraciones de glucosa

- **Glucocorticoides**<sup>6,7</sup>. Presentan actividad hiperglucémica intrínseca que se opone a los efectos hipoglucemiantes de los antidiabéticos. Se debe vigilar el efecto de los corticoides en los diabéticos y si es necesario se aumentará la dosis del antidiabético.
- **Agonistas Beta-2**. Como los **antiasmáticos** (salbutamol) y la **ritodrina** pueden ejercer una potente acción hiperglucémica que puede antagonizar el efecto hipoglucémico de algunos antidiabéticos. Debe vigilarse la alteración del control diabético cuando se inicia, discontinúa o se cambia la dosis del agonista-beta<sup>2,3</sup>.
- **Fenitoína**: altera la liberación de insulina (menor liberación pancreática de insulina). Se ha descrito que dosis altas (8 mg/Kg) y tóxicas (70-80 mg/Kg) de fenitoína provocan hiperglucemia, pero las dosis terapéuticas habituales no suelen afectar al control de la diabetes<sup>3,6</sup>.
- **Diuréticos**. Se ha descrito hiperglucemia y alteración del metabolismo de los hidratos de carbono durante el tratamiento prolongado de tiazidas y diuréticos del asa en una amplia variedad de pacientes. El mecanismo no está claro y parece implicar un descenso de la secreción de insulina y/o una disminución a la sensibilidad tisular a la insulina, que podría estar parcialmente ligado a la hipopotasemia inducida por el diurético. A pesar de la ausencia de evidencia que indica que los diuréticos interfieren en la acción clínica de las sulfonilureas, la posibilidad de que tal interacción ocurra en algunos pacientes no debe descartarse<sup>3</sup>.
- **Bloqueantes de los canales del calcio**<sup>3,6,7</sup>. Afectan a la secreción de insulina y la regulación de la glucosa, pero alteraciones significativas en el control de la diabetes son infrecuentes, aunque se han descrito casos aislados de mal control de la glucemia en pacientes insulino dependientes que recibieron nifedipino, diltiazem y nicardipino. No es necesario evitar la asociación, pero debe prestarse especial atención a cualquier deterioro del control de la diabetes.
- **Anticonceptivos orales**<sup>3,6,7</sup>. Aquellos con altas dosis de etinilestradiol y un progestágeno con alta actividad androgénica pueden causar un deterioro, tanto en el control glucémico como en los parámetros lipídicos. Sin embargo, estos efectos metabólicos no se evidenciaron tras un año de tratamiento con combinaciones de etinilestradiol a dosis bajas y ciproterona. Algunas pacientes diabéticas pueden requerir ajustes en la dosis del tratamiento hipoglucemiante mientras reciban anticonceptivos orales.
- **Fenotiazinas**<sup>3</sup>. Principalmente la clorpromazina a dosis superiores a 100 mg/día

pueden causar en una pérdida del control de la glucosa en pacientes con diabetes. El mecanismo por el que actuaría sería por activación del mecanismo adrenérgico.

#### 2.1.1. Interacciones de las insulinas

Actualmente en el mercado están disponibles diversas insulinas y análogos de insulinas<sup>8</sup>. Su objetivo es inducir un efecto metabólico similar al producido por la secreción de insulina endógena, que en condiciones normales, consiste en una secreción basal y en picos cortos de secreción durante las comidas.

Existen varios tipos de insulinas convencionales o "humanas": de acción rápida (insulina regular), de acción intermedia (NPH o isofánica), de acción prolongada (obtenidas mediante la cristalización con protamina tipo NPL) y bifásicas (mezclas de insulina regular y NPH en diferentes concentraciones). En los últimos años se han desarrollado los denominados análogos de la insulina, que son moléculas similares a la insulina humana, modificadas por bioingeniería genética en las que se ha cambiado la secuencia de aminoácidos. Estas insulinas presentan características farmacocinéticas que potencialmente permiten mejorar el perfil de utilización de las insulinas convencionales.

La semivida de eliminación plasmática de la insulina es de pocos minutos. En consecuencia, el perfil temporal de acción de un preparado de insulina solamente está determinado por sus características de absorción. Este proceso depende de varios factores, incluyendo dosis de insulina, vía y lugar de inyección, espesor del tejido adiposo subcutáneo, tipo de diabetes) Por lo tanto, la farmacocinética de los productos de insulina presenta una considerable variabilidad intra e interindividual.

Con los distintos preparados de insulina no es probable que aparezcan interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes, sin embargo, existe un número de medicamentos que afectan al metabolismo de la glucosa<sup>9</sup>. Estas interacciones puede potenciar o reducir el efecto hipoglucemiante de la insulina, por lo que su administración combinada puede reducir o aumentar los requerimientos de insulina.

Un ejemplo de interacción farmacodinámica la tenemos con la combinación de **insulina** y **pioglitazona** que podría causar insuficiencia cardíaca, sobre todo en pacientes ancianos tratados con dosis de pioglitazona superiores a 15-30 mg/24 horas o con una DM antigua<sup>4,9,10</sup>.

La terapia combinada de **insulina con sulfonilurea** puede tener un riesgo de hipoglucemia dosis-dependiente, pudiendo ser necesaria una reducción de la dosis de la sulfonilurea o de insulina.

### 2.1.2. Interacciones de las biguanidas

El único representante del grupo, actualmente comercializado en España, es la metformina (fenformina y butformina han sido retiradas por su relación con la acidosis láctica). A raíz de la publicación de los resultados del estudio UKPDS en 1998, se constituye como el fármaco de elección en la DM2 asociada o no a obesidad<sup>11</sup>.

**Metformina** es una biguanida con efectos antihiper glucemiantes, que reduce la glucosa en plasma postprandial y basal. No estimula la secreción de insulina, por lo que no provoca hipoglucemia.

La magnitud del descenso de la glucemia es similar al de las sulfonilureas, tanto en presencia como en ausencia de obesidad. Además, tienen efectos favorables sobre los lípidos (reducción de triglicéridos, LDL y colesterol total) y no produce aumento de peso (incluso pueden producir pérdida de peso), hiperinsulinemia ni hipoglucemia<sup>12,13</sup>.

#### Idea clave

- *Dada la capacidad para reducir la glucemia sin producir incremento de peso y su acción beneficiosa sobre los lípidos plasmáticos, metformina es el fármaco de elección para pacientes obesos o dislipémicos con DM2, mientras no existan contraindicaciones.*

La metformina presenta una biodisponibilidad del 50-60% en sujetos sanos. La alimentación reduce y retrasa ligeramente la absorción de los comprimidos de metformina. La unión a proteínas plasmáticas es insignificante y se excreta inalterado en orina. Se elimina por filtración glomerular y por secreción tubular. En caso de insuficiencia renal, el aclaramiento renal de metformina disminuye proporcionalmente al de la creatinina, con lo que se prolonga su semivida de eliminación, dando lugar a un aumento de sus niveles plasmáticos y riesgo de toxicidad, especialmente acidosis láctica, una complicación metabólica rara, pero grave (alta mortalidad en ausencia de un tratamiento precoz). Los casos descritos de acidosis láctica en pacientes tratados con metformina han aparecido principalmente en pacientes diabéticos con una insuficiencia renal marcada<sup>1,13</sup>. La incidencia de la acidosis láctica puede y debe reducirse evaluando también otros factores de riesgo asociados como una diabetes mal controlada, cetosis, ayuno prolongado, consumo excesivo de alcohol, insuficiencia hepática y cualquier estado asociado con hipoxia.

Hay que tener especial precaución si se asocia a:

- **Agentes de contraste iodados**<sup>1,11,13</sup>. La administración intravascular de medios de contraste

yodados en exploraciones radiológicas puede desembocar en un fallo renal que puede dar lugar a una acumulación de metformina e inducir acidosis láctica. En pacientes que van a someterse a exploraciones radiológicas que requieran la administración intravascular de medios de contraste iodado se debe hidratar adecuadamente al paciente, monitorizar la función renal y observar los posibles síntomas de acidosis láctica. Se debe suspender la metformina 48 horas antes de la administración del contraste y no iniciarse hasta dos días después, o hasta que se normalice la función renal<sup>14</sup>.

Debe tenerse en cuenta el riesgo de acidosis láctica en caso de signos inespecíficos como calambres musculares con trastornos digestivos como dolor abdominal y astenia grave. Esto puede ir seguido de disnea acidótica, dolor abdominal, hipotermia y coma. Los resultados diagnósticos de laboratorio incluyen la reducción del pH sanguíneo, unos niveles de lactato en plasma superiores a 5 mmol/l, y un incremento del desequilibrio aniónico (anión gap) y de la relación lactato/piruvato<sup>13</sup>. Si se sospecha acidosis metabólica, debe interrumpirse el tratamiento con metformina y el paciente debería ser hospitalizado inmediatamente.

#### Idea clave

- *La administración intravascular de medios de contraste iodados puede causar insuficiencia renal, lo que podría producir acidosis láctica en pacientes que toman metformina.*
- *Se debe suspender la metformina 48 horas antes de la administración del contraste y no iniciarse hasta dos días después, o hasta que se normalice la función renal.*

- **Medicamentos que puedan producir un deterioro de la función renal (antihipertensivos, AINE, diuréticos, tenofovir)**: La insuficiencia renal es frecuente y asintomática en pacientes de edad avanzada. Debe tenerse especial cuidado en situaciones en las que pueda producirse un deterioro de la función renal, por ejemplo, al iniciar una terapia con los fármacos descritos.

#### CASO CLÍNICO

##### Interacción entre metformina y tenofovir<sup>15</sup>

- *Se ha descrito fallo renal agudo y acidosis láctica en un paciente de 74 años en tratamiento con metformina, 850 mg 3 veces al día, a los pocos días de iniciar una pauta de tenofovir de 300 mg al día.*
- *Se recomienda monitorizar la función renal, especialmente cuando la metformina se asocia con fármacos que pueden ser nefrotóxicos como el tenofovir.*

## Discusión

- Asociado al tratamiento con tenofovir pueden presentarse alteraciones renales (insuficiencia renal incluyendo casos agudos, tubulopatías incluyendo síndrome de Fanconi, diabetes insípida nefrogénica). Estas potenciales reacciones adversas se describen en la ficha técnica de Viread® y de Truvada®, en las cuales también se incluyen recomendaciones concretas sobre la vigilancia de la función renal de pacientes tratados con tenofovir. No obstante, a pesar de esta información se han notificado casos de alteraciones renales en pacientes en los que no se habían puesto en práctica las referidas recomendaciones de la ficha técnica<sup>16</sup>.
- Los autores recomiendan una cuidadosa monitorización de la función renal en pacientes a tratamiento con metformina, especialmente cuando se administre de forma concomitante terapia potencialmente nefrotóxica.
- **Fármacos catiónicos:** los fármacos catiónicos como **amilorida, digoxina, morfina, procainamida, quinidina, quinina, cimetidina, triamtereno, trimetoprim o vancomicina**, que son eliminados por secreción tubular renal, teóricamente interactúan con metformina al competir por los sistemas de transporte tubular renal comunes<sup>4</sup>.

### 2.1.3. Interacciones de las tiazolidindionas (o glitazonas)

La **pioglitazona** es el único hipoglucemiante de este grupo comercializado. Tiene un mecanismo de acción parecido al de las biguanidas. Disminuye la neoglucogénesis hepática y aumenta la sensibilidad del músculo y del tejido adiposo a la insulina, y no aumenta la secreción de insulina. Reduce la producción de glucosa hepática y aumenta la utilización de glucosa periférica en casos de resistencia a la insulina sin aumentar su secreción, de ahí que no produzca hipoglucemias<sup>11,17,18,19</sup>.

La pioglitazona presenta una alta biodisponibilidad (>80%) y una elevada unión a proteínas plasmáticas (>99%). Se metaboliza principalmente en el hígado mediante la hidroxilación de los grupos metileno alifáticos. Esto se produce principalmente por medio del CYP2C8, aunque también pueden intervenir en menor escala otras isoformas. No es inductor ni inhibidor de ninguno de los subtipos del citocromo P450. Se elimina por heces (55%) y la orina (45%).

- **Insulina.** Se debe controlar la aparición de signos y síntomas de insuficiencia cardiaca, ganancia de peso y edema cuando se utilice **pioglitazona** en combinación con **insulina**. Como insulina y pioglitazona están asociados a retención hídrica, su administración concomitante puede aumentar el riesgo de edema. Se debe interrumpir el tratamiento con pioglitazona si se produce cualquier empeoramiento de la función cardiaca. En Estados Unidos recomiendan reducir la dosis de insulina un 10-25%. En ensayos clínicos controlados, la incidencia de

insuficiencia cardiaca durante el tratamiento con pioglitazona fue el mismo que con los grupos de tratamiento placebo, metformina y sulfonilurea, pero aumentó cuando se utilizó en terapia combinada con insulina. En un estudio de variables cardiovasculares en pacientes con enfermedad macrovascular importante previa, la incidencia de insuficiencia cardiaca grave fue de 1,6% mayor con pioglitazona en comparación a placebo, cuando se añadía al tratamiento que incluía insulina. Sin embargo, esto no produjo un aumento de la mortalidad en este estudio. Raramente se ha notificado la aparición de insuficiencia cardiaca tras la comercialización de pioglitazona, pero más frecuentemente cuando se utilizó pioglitazona en combinación con insulina o en pacientes con historia de insuficiencia cardiaca<sup>10</sup>.

- **Digoxina, warfarina y metformina** Los estudios sobre interacciones han demostrado que pioglitazona no afecta de forma relevante la farmacocinética ni la farmacodinamia de digoxina, warfarina, fenprocumón o metformina<sup>19</sup>.
- **Inductores e inhibidores del CYP2C8.** La pioglitazona se metaboliza a nivel hepático, principalmente por el CYP2C8. Se ha notificado que la administración conjunta de pioglitazona con **gemfibrozilo** (inhibidor del CYP2C8) o con **rifampicina** (inductor del CYP2C8) origina un incremento o disminución, respectivamente, de las concentraciones plasmáticas de **pioglitazona**, por lo que debe controlarse la glucemia estrechamente<sup>19</sup>. La administración conjunta de **pioglitazona y gemfibrozilo** produjo un incremento de tres veces el AUC de pioglitazona. Debido a que existe la posibilidad de un incremento dosis-dependiente de las reacciones adversas, puede ser necesaria una disminución en la dosis de pioglitazona cuando se administre conjuntamente con gemfibrozilo. En pacientes que reciben gemfibrozilo parece razonable limitar la dosis de pioglitazona a 15 mg/día<sup>19</sup>. La administración conjunta de **pioglitazona y rifampicina** produjo una reducción del 54% del área bajo la curva de pioglitazona. Puede ser necesario un aumento en la dosis de pioglitazona cuando se administre conjuntamente con rifampicina y una reducción cuando se suspenda la rifampicina<sup>19</sup>.

**Idea clave**

- La pioglitazona puede producir retención hídrica; esto puede exacerbar o precipitar una insuficiencia cardíaca.
- La combinación de insulina y pioglitazona se asocia con una mayor incidencia de insuficiencia cardíaca grave.
- Cuando se traten pacientes que presenten al menos un factor de riesgo para desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva (ej. infarto de miocardio previo o enfermedad arterial coronaria sintomática), se debe iniciar con la dosis más baja y aumentar la dosis gradualmente. Se deben controlar los signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, aumento de peso o edema, especialmente en casos con disminución de la reserva cardíaca.

**2.1.4. Interacciones de las sulfonilureas**

Las sulfonilureas son los medicamentos de elección en el paciente con DM2 no obeso que no tolera metformina y que no tenga un riesgo especial de hipoglucemias.

Las sulfonilureas tienen un efecto hipoglucemiante agudo actuando sobre la célula beta del páncreas estimulando la secreción de insulina, por lo que se requiere cierta reserva insulínica<sup>20</sup>.

Su acción se inicia tras unión a un receptor específico, provocando el bloqueo de los canales de salida de potasio ATP-dependientes<sup>1,11,21</sup>. Esto lleva a una disminución del flujo de potasio y despolarización de la membrana celular, lo que incrementa el flujo de calcio al interior de la célula, activando un sistema celular que causa desplazamiento de los gránulos secretores a la superficie celular, con expulsión de insulina a través de exocitosis<sup>21</sup>.

Las sulfonilureas más utilizadas en España son **glibenclamida**, **gliclazida** y **glimepirida**<sup>1</sup>.

Los efectos secundarios más frecuentes e importantes y comunes a todo el grupo son hipoglucemia y aumento de peso<sup>1,11,22,23</sup>. La hipoglucemia deriva del propio efecto secretagogo de insulina por parte de la célula Beta y es el efecto secundario más característico de las sulfonilureas frente a otros antidiabéticos orales, como metformina, glitazonas o acarbosa. **Glibenclamida**, debido a su duración de acción relativamente larga, es la sulfonilurea que produce más hipoglucemias, más severas y más prolongadas en comparación a las sulfonilureas de acción corta. Hipoglucemias leves-moderadas ocurren en 14% de los pacientes-año e hipoglucemias graves en 0,6 % pacientes-año. **Glimepirida** y **gliclazida** de liberación modificada presentan menos

hipoglucemias y, **glipizida** por una menor duración<sup>23</sup>.

Se deben administrar antes de las comidas, ya que la ingesta disminuye su absorción (glimepirida y gliclazida de liberación modificada se pueden administrar antes o con las comidas)<sup>1</sup>. Se unen extensamente a proteínas plasmáticas (>90%) y son metabolizadas en el hígado y sus metabolitos, más o menos activos, son eliminados por vía renal, salvo en el caso de la gliquidona que se eliminan preferentemente por vía biliar y glimepirida, que en un 40% lo hace vía biliar, por lo que puede utilizarse en insuficiencia renal leve-moderada<sup>23</sup>. La eliminación renal es muy variada, pero en general la insuficiencia renal prolonga e incrementa la acción hipoglucemiante de manera notable. Las sulfonilureas deben darse con cautela en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

**Tabla 2.**  
Características farmacocinéticas de las sulfonilureas

Sulfonilurea	Vida media (horas)	Excreción renal (%)
Glisentina ó Glipentina	2 - 7	Renal (60%)
Glibenclamida	10	Renal (50%) y biliar
Gliclazida	12 - 24	Renal (60-70%)
Glipizida	2 - 4	Renal (85%) y biliar
Glimepirida	8 - 24 h	Renal (60%) y biliar (40%)
Gliquidona	6 - 12	Biliar

Adaptado de Fármacos secretagogos de insulina (J. Salvador Rodríguez, Escalada Sanmartín, J.).  
En: La diabetes mellitus en la práctica clínica. Buenos Aires; Madrid: Medica Panamericana, 2009.

La acción hipoglucemiante de las sulfonilureas puede verse afectada por la administración de otros medicamentos que interfieran en su unión a proteínas plasmáticas, en su metabolismo y/o en su eliminación, aumentando o reduciendo el riesgo de hipoglucemia.

**Tabla 3.**  
Fármacos que aumentan el riesgo de hipoglucemia<sup>18,23</sup>

Medicamentos	Descripción
Salicilatos, fibratos, sulfamidas, pirazonas y trimetoprim	Sustancias que desplazan a las sulfonilureas de los sitios de unión a la albúmina
Alcohol, fluconazol, sulfamidas y anticoagulantes	Inhiben competitivamente el metabolismo de las sulfonilureas
Fenilbutazona, probenecid y alopurinol	Inhiben la eliminación urinarias de sulfonilureas
Beta-bloqueantes y simpaticolíticos	Efecto antagonista sobre las hormonas de contrarregulación

- Los **anticoagulantes orales antagonistas de la vitamina K y las sulfonilureas** inhiben su metabolismo de forma recíproca, debiendo reducir la dosis de ambos si se administran conjuntamente<sup>23</sup>.
- **Sulfamidas.** Las sulfamidas pueden potenciar el efecto hipoglucemiante de las sulfonilureas por inhibición de su metabolismo, mediado por los isoenzimas CYP2C8/9, y por el desplazamiento de la unión a proteínas plasmáticas. Se ha observado aumento del riesgo de hipoglucemia en pacientes tratados con cotrimoxazol y glipizida o glibenclamida (OR 3,4 y 2,68, respectivamente).

**CASO CLÍNICO****Interacción entre sulfametoxazol y sulfonilureas<sup>7</sup>**

- **Descripción:** Se ha descrito un caso de coma hipoglucémico en un anciano tratado con gliclazida, cuatro días después de iniciar tratamiento con cotrimoxazol, y un caso de hipoglucemia en una mujer de 54 años en tratamiento con glimepirida y rosiglitazona, dos días después de iniciar el cotrimoxazol.
- **Bibliografía:** Schelleman H, Bilker WB, Brensinger CM, Wan F, Hennessy S. *Anti-Infectives and Risk of Severe Hypoglycemia in Glipizide or Glyburide Users.* 111th Annual Meeting of the American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics: abstr. P1-04, 17 Mar 2010. Disponible en: <http://www.ascp.org/annualmeeting2010/index.cf>.  
Kawji H, John-Kalarickal J. *Unexpected hypoglycemia in a diabetic patient.* 90th Annual Meeting of the Endocrine Society: abstr. P1-309.

**Discusión**

- Esta interacción es más significativa con glipizida y gliclazida.
- Se requiere controlar la glucemia y vigilar la posible aparición de signos y síntomas de hipoglucemia. Pueden requerirse ajustes de dosis del antidiabético.
- **Inhibidores del CYP2C9.** El uso concomitante de inhibidores del CYP2C9, como los **azoles**, resulta en un efecto farmacológico exagerado de las sulfonilureas y aumenta el riesgo de hipoglucemia en pacientes diabéticos en tratamiento con **glibenclamida, glimepirida o glipizida**.

**CASO CLÍNICO****Interacción entre fluconazol y glimepirida<sup>7</sup>**

- **Descripción:** El fluconazol puede aumentar el efecto hipoglucemiante de las sulfonilureas por inhibición de su metabolismo mediado por los isoenzimas CYP2C8/9.
- **Recomendación:** Controlar la glucemia, sobre todo la aparición de signos y síntomas de hipoglucemia. Pueden requerirse ajustes de dosis del antidiabético.
- **Observaciones:** Esta interacción se ha descrito con glimepirida, glipizida y glibenclamida.
- **Bibliografía:** Tirkkonen T, Heikkilä P, Huupponen R, Laine K. *Potential CYP2C9-mediated drug-drug interactions in hospitalized type 2 diabetes mellitus patients treated with the sulphonylureas glibenclamide, glimepiride or glipizide.* J Intern Med. 2010 Oct;268(4):359-66. doi: 10.1111/j.1365-2796.2010.02257.x.

**Discusión**

- El uso concomitante de inhibidores del CYP2C9 resulta en un efecto farmacodinámico exagerado de las sulfonilureas y aumenta el riesgo de hipoglucemia en pacientes diabéticos a tratamiento con glibenclamida, glimepirida o glipizida.
- Los resultados descritos en la literatura de un estudio de interacción in vivo mostraron que el AUC de glimepirida se incrementaba aproximadamente 2 veces por el fluconazol, uno de los más potentes inhibidores del CYP2C9<sup>24</sup>.
- La combinación de Gliclazida y miconazol (vía sistémica, gel oral) esta contraindicada por aumento del efecto hipoglucemiante con posible aparición de síntomas hipoglucémicos o incluso de coma<sup>25</sup>.

**Tabla 4.**  
Fármacos que disminuyen el riesgo de hipoglucemia<sup>18,23</sup>

Medicamentos	Descripción
Sustancias que aumentan el metabolismo de las sulfonilureas.	Barbitúricos y rifampicina (inductor del CYP2C9).
Sustancias que tienen efecto antagónico sobre las sulfonilureas.	Bloqueadores beta (interfieren la respuesta de las hormonas de la contrarregulación en el curso de una hipoglucemia).

- **Bosentán.** Se ha observado un incremento en la incidencia de la elevación de las enzimas hepáticas en pacientes que toman glibenclamida concomitante con bosentán<sup>23</sup>.

## A DESTACAR

### Interacción glibenclamida - bosentán<sup>7</sup>

- En un ensayo clínico en pacientes con fallo cardíaco crónico, se observó un mayor riesgo de aumento de las transaminasas hepáticas en pacientes tratados con bosentán y glibenclamida.

Van Giersbergen P. *et al* realizaron un estudio para evaluar la posible interacción farmacocinética entre bosentán y glibenclamida. La administración simultánea de 125 mg de bosentán dos veces al día durante 5 días, disminuyó las concentraciones plasmáticas de glibenclamida (un sustrato del CYP3A4) en un 40%, con una posible disminución significativa del efecto hipoglucemiante. Las concentraciones plasmáticas de bosentán también disminuyeron en un 29%.

- Bibliografía:
  - Ficha técnica de Tracleer®, bosentan. Actelion Pharmaceuticals US, Inc., 5/2007.
  - Van Giersbergen P, Trieber A, Clozel M *et al*: In vivo and in vitro studies exploring the pharmacokinetic interaction between bosentan, a dual endothelin receptor antagonist, and glyburide. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 71:253-62.

### Discusión:

- Los niveles plasmáticos de bosentán y glibenclamida fueron reducidos tras la administración concomitante. Este hallazgo es consistente con una inducción del CYP3A4 entre ambos medicamentos. Sin embargo, esta interacción farmacodinámica en pacientes con fallo cardíaco crónico no puede ser explicada por una interacción farmacocinética.
- Glibenclamida junto con bosentán inhiben la bomba de liberación de sales biliares, provocando la acumulación intracelular de sales biliares citotóxicas, lo cual podría explicar la elevación de las aminotransferasas. Por lo tanto, esta combinación debe evitarse.
- Hay que tener en cuenta que una reducción del 40% en el AUC de glibenclamida posiblemente tiene importancia clínica.
- No se dispone de datos de interacción farmacológica con otras sulfonilureas.

Respecto a las interacciones con otros antidiabéticos, es importante destacar:

- **Sulfonilureas con metformina:** presenta un efecto antihiper glucémico aumentado y riesgo de episodios hipoglucémicos (la SU estimula la secreción de insulina y metformina aumenta la sensibilidad a la insulina). Si embargo, esta combinación puede incrementar el riesgo de enfermedad cardiovascular, cuantificado por la hospitalización y muerte por esta causa, en pacientes con DM2, según los resultados de un meta-análisis de 9 estudios observacionales<sup>27</sup>. La combinación del tratamiento de **metformina y repaglinida** se ha asociado a un aumento del riesgo de hipoglucemia.
- La combinación de **sulfonilureas con metformina y glitazonas** se ha asociado a menos efectos adversos gastrointestinales que metformina en monoterapia (metformina + SU 1%-35%, metformina + glitazonas 17%, metformina en monoterapia 2%-63%), siempre que metformina se administre a dosis inferiores a las que se utilizan en monoterapia<sup>20</sup>.
- **Sulfonilureas con glitazonas:** Como consecuencia de un aumento de la sensibilidad a la insulina, los pacientes que reciban pioglitazona en doble o triple terapia oral con una sulfonilurea o terapia combinada con insulina pueden tener un riesgo de hipoglucemia dosis-dependiente, pudiendo ser necesaria una reducción de la dosis de sulfonilurea o de insulina.
- En ensayos clínicos con pacientes tratados con **sulfonilurea y exenatida** (con o sin **metformina**), la incidencia de hipoglucemia aumentó en comparación con placebo (23,5 % y 25,2 % frente a 12,6 % y 3,3 %) y pareció ser dependiente de la dosis tanto de exenatida como de la sulfonilurea. Los laboratorios fabricantes recomiendan *considerar una reducción de la dosis de la sulfonilurea para reducir el riesgo de hipoglucemia*<sup>37</sup>.
- **Sulfonilureas con inhibidores de la alfa-glucosida (acarbose), metformina o insulina,** los valores de la glucemia pueden descender hasta hipoglicemia, por lo que puede ser necesario un ajuste de la dosis de estos medicamentos.

### 2.1.5. Interacciones de la metiglinida y análogos

**Repaglinida y nateglinida**, derivados de meglitínida (también llamadas glinidas), se han desarrollado para mejorar la secreción de insulina de los pacientes con DM2. Como las sulfonilureas, actúan estimulando la secreción de insulina, por inhibición de los canales de potasio dependientes de ATP de las células beta pancreáticas, aunque parece que difieren en las zonas de unión a estas<sup>1,11,28</sup>. A diferencia de las sulfonilureas, su acción se ve condicionada por la presencia de glucosa en sangre, de forma que la secreción de insulina disminuye a medida que baja la glucemia, y por ello la posibilidad de provocar una hipoglucemia es menor que con las sulfonilureas. En comparación con las sulfonilureas, las glinidas han demostrado proporcionar un mejor control de

la hiperglucemia postprandial, superar algunos efectos adversos, como hipoglucemia y tener un perfil de seguridad más favorable, especialmente en pacientes con insuficiencia renal.

Se utilizan en monoterapia o en combinación con otros agentes antihiper glucémicos orales para el tratamiento de la DM2.

Tienen un comienzo de acción rápido (30 minutos) y de corta duración, circunscrito al periodo postprandial (4 horas), por lo que facilita el horario de las ingestas<sup>28</sup>. La repaglinida se une altamente a proteínas plasmáticas (>98%). Se metaboliza casi totalmente y no se ha identificado ningún metabolito con efecto hipoglucemiante clínicamente relevante. Los datos *in vitro* indican que repaglinida se metaboliza principalmente por el CYP2C8, pero también por el CYP3A4. Los datos clínicos en voluntarios sanos apoyan a CYP2C8 como el enzima más importante que participa en el metabolismo de repaglinida, con CYP3A4 jugando un papel menor, pero la contribución relativa de CYP3A4 puede aumentar si CYP2C8 está inhibido. En base a los datos obtenidos *in vitro*, parece que la repaglinida es sustrato de la captación hepática activa (proteína transportadora de aniones orgánicos OATP1B1). Sus metabolitos se excretan principalmente por medio de la bilis. La nateglinida se une ampliamente (97–99%) a las proteínas séricas, principalmente a la albúmina y, en menor medida, a la alfa1-glicoproteína ácida. Se metaboliza ampliamente. Nateglinida y sus metabolitos se eliminan de forma rápida y completa. Los datos disponibles de los estudios *in vitro* e *in vivo* indican que nateglinida se metaboliza predominantemente por el CYP2C9 y en menor extensión, por el CYP3A4<sup>29</sup>.

La mayor parte de nateglinida se excreta en la orina (83%) y un 10% adicional se elimina en las heces. Aproximadamente el 75% de la nateglinida administrada se recupera en la orina en las seis horas siguientes a la dosificación. Aproximadamente el 6–16% de la dosis administrada se excreta en la orina sin modificar<sup>29</sup>.

#### Idea clave

- Debido a que las glinidas se metabolizan vía CYP3A4, están expuestos a interacciones farmacocinéticas. Además del CYP3A4, repaglinida se metaboliza mediante el CYP2C8, mientras que el metabolismo de nateglinida implica predominantemente el CYP2C9.

Las interacciones farmacocinéticas descritas en la literatura parecen ser más frecuentes y más importantes con repaglinida que con nateglinida. Estas interacciones se producen fundamentalmente debido a su metabolismo a través de las citocromo P450. En consecuencia, el metabolismo y el aclaramiento de repaglinida y nateglinida puede estar alterado por medicamentos que influyen en los enzimas citocromo P450, vía inhibición o inducción<sup>30</sup>.

**Tabla 5.**  
Cambios en el AUC y Cmax de repaglinida después de la coadministración de otros medicamentos

Concentraciones de repaglinida	AUC (%)	Cmax (%)	Principal isoenzima CYP implicada
<b>Reducidas</b>			
Rifampicina	-32 a -85	-26 a -85	CYP3A4*
<b>Aumentadas</b>			
Ketoconazol	+15	+8	CYP3A4
Itraconazol	+41	+47	CYP3A4
Gemfibrozilo	+712	+140	CYP2C8
Itraconazol + Gemfibrozilo	+1839	+175	CYP3A4 + CYP2C8
Claritromicina	+40	+67	CYP3A4
Telitromicina	+77	+38	CYP3A4
Trimetopirim	+61	+41	CYP2C8
Ciclosporina	+144 (+19 a +433)	+75	CYP3A4*

\*Otras isoenzimas y/o transportadores están implicados

**Tabla 6.**  
Cambios en el AUC y Cmax de nateglinida después de la coadministración de otros medicamentos

Concentraciones de nateglinida	AUC (%)	Cmax (%)	Principal isoenzima CYP implicada
<b>Reducidas</b>			
Rifampicina	-24	-20	CYP3A4 + 2C9
<b>Aumentadas</b>			
Fluconazol	+48	+2	CYP2C9
Sulfipirazona	+28	-2	CYP2C9
Itraconazol + Gemfibrozilo	+47	+30	CYP2C8 + 3A4

Aumentos en el AUC con la coadministración de medicamentos que inhiben isoenzimas CYP450 nunca superaron el 80% para **repaglinida** (excepto con **ciclosporina** y con **gemfibrozilo**) y 50% para **nateglinida**. Aunque la interacción no aumentó de forma significativa el efecto de repaglinida sobre la concentración de glucosa, el posible aumento del riesgo de hipoglucemia

debe considerarse con el uso concomitante de **claritromicina, telitromicina o trimetoprim y repaglinida**.

- **Rifampicina** redujo el AUC de **repaglinida** entre un 32-85% y la de **nateglinida** en casi un 25%<sup>30</sup>. La rifampicina, un potente inductor de CYP3A4, pero también de CYP2C8, actúa tanto de inductor como de inhibidor del metabolismo de repaglinida. Siete días de pre-tratamiento con rifampicina (600 mg), seguido por la co-administración de repaglinida (una dosis única de 4 mg) al séptimo día dio lugar a un valor AUC 50% inferior (efecto combinado de inducción e inhibición). Cuando repaglinida se administra 24 horas después de la última dosis de rifampicina, se observó un valor AUC de repaglinida con un 80% de reducción (efecto de inducción, solamente)<sup>31</sup>.

El uso concomitante de rifampicina y repaglinida puede, por lo tanto, requerir el ajuste de la dosis de repaglinida, en base a una cuidadosa monitorización de las concentraciones de glucosa en sangre, tanto al iniciarse el tratamiento con rifampicina (inhibición aguda), con la dosificación siguiente (mezcla de inhibición e inducción), así como en la retirada (solamente inducción) y hasta aproximadamente dos semanas después de retirar la rifampicina, cuando el efecto inductor de rifampicina ya no está presente. No se puede excluir que otros inductores, por ej. **fenitoina, carbamacepina, fenobarbital, hierba de San Juan**, puedan tener un efecto similar<sup>31</sup>.

- **Ciclosporina** aumentó más del doble el AUC de repaglinida (+ 144%), un hallazgo que debería plantear precaución al utilizar estos dos fármacos en combinación<sup>30</sup>.

## A DESTACAR

### Interacción entre ciclosporina y repaglinida<sup>7</sup>

- En un ensayo realizado en 12 voluntarios sanos, la administración concomitante de repaglinida (en una única dosis de 0,25 mg) y de ciclosporina (dosis repetidas de 100 mg), aumentó el AUC y la Cmax de la repaglinida en unas 2,5 y 1,8 veces respectivamente [la Cmax de repaglinida fue 175% (rango, 56%-365%; P = .013) y el AUC fue del 244% (rango, 119%-533%; P < .001) para repaglinida]. La cantidad de repaglinida inalterada y sus metabolitos M2 y M4 excretados en orina aumentaron 2,7, 7,5 y 5 veces respectivamente, por ciclosporina.
- **Bibliografía:** Kajosaari LI, Niemi M, Neuvonen M, Laitila J, Neuvonen PJ, Backman JT. Cyclosporine markedly raises the plasma concentrations of repaglinide. *Clin Pharmacol Ther.* 2005 Oct;78(4):388-99.  
Koenen A, Kroemer HK, Grube M, Meyer S, Henriette E. Current understanding of hepatic and intestinal OATP-mediated drug-drug interactions. *Expert Review of Clinical Pharmacology* 2011;4:729-742.  
Ficha técnica de Repaglinida. <https://agemed.es/consaem> (consultado el 8 de febrero de 2012).

## Discusión:

- La ciclosporina puede aumentar las concentraciones plasmáticas de la repaglinida al inhibir el transportador hepático OATP1B1 y el isoenzima CYP3A4, de los que el antidiabético es sustrato, y, aumentar también el riesgo de hipoglucemia.

- Aunque la ciclosporina puede inhibir el transporte mediado por la glicoproteína-P, tal interacción parece improbable, ya que la repaglinida no es un conocido sustrato de la glicoproteína-P.

- Como esta interacción no se ha comprobado con dosis mayores de 0,25 mg de repaglinida, si es posible, se debe evitar esta asociación. Si la combinación parece necesaria, se debe realizar una cuidadosa monitorización de los niveles de glucosa y, sobre todo, de la aparición de signos y síntomas de hipoglucemia. Puede requerirse ajustes de dosis del antidiabético.

- **Gemfibrozilo.** La administración combinada de gemfibrozilo (un potente inhibidor del CYP2C8) y **repaglinida** mostró un aumento de 8 veces el AUC de repaglinida<sup>30</sup>. La vida media se prolongó desde 1,3 a 3,7 horas, dando lugar a un posible aumento y una prolongación del efecto hipoglucemiante, y la concentración de repaglinida en plasma a las 7 horas aumentó 28,6 veces con gemfibrozilo. El uso concomitante de gemfibrozilo y repaglinida está contraindicado<sup>32</sup>. El itraconazol administrado simultáneamente con gemfibrozilo y repaglinida incrementó más estos efectos al inhibir el CYP3A4, mostrando un aumento en el AUC de repaglinida de 19,4 veces<sup>33</sup>. Debe tenerse especial cuidado cuando ambos inhibidores de CYP2C8 y 3A4 se coadministran simultáneamente con repaglinida.

A diferencia de gemfibrozilo, el **bezafibrato y fenofibrato** no tienen efectos significativos sobre la farmacocinética y farmacodinámica de **repaglinida** y pueden ser usados de forma segura en pacientes diabéticos que requieran tratamiento hipolipemiante<sup>30</sup>.

Aunque la combinación de gemfibrozilo e itraconazol aumentó un 47% el AUC de nateglinida, fue inferior al observado con repaglinida, lo que sugiere que gemfibrozilo y sus metabolitos son más potentes inhibidores del CYP2C8 (implicado en el metabolismo de repaglinida) que del CYP2C9 (implicado en el metabolismo del CYP2C9<sup>33</sup>).

**A DESTACAR****Interacción entre lapatinib y repaglinida<sup>7</sup>**

- **Descripción:** El lapatinib a concentraciones clínicamente relevantes inhibe el CYP2C8, por lo que si se asocia con fármacos de estrecho margen terapéutico que se metabolizan por este isoenzima, como la repaglinida, pueden aumentar sus concentraciones plasmáticas y la toxicidad.
  - **Recomendación:** El laboratorio fabricante del lapatinib advierte de este riesgo y recomienda evitar esta asociación.
  - **Bibliografía:** Ficha técnica de Tyverb. En: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000795/WC500044957.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000795/WC500044957.pdf) (consultado el 10 de marzo de 2012).
- **Inhibidores de la enzima CYP2C9.** Se recomienda especial precaución cuando **nateglinida** se administra conjuntamente con inhibidores potentes de la enzima 2C9 (p. ej. **fluconazol, gemfibrozilo o sulfonpirazona**), o en pacientes en los que se conoce que son metabolizados lentos para la enzima 2C9.

Con **sulfonpirazona** (potente y selectivo inhibidor del CYP2C9), en un ensayo de interacción en voluntarios sanos, se observó un ligero incremento en el AUC de **nateglinida** (28% aproximadamente), sin cambios en la Cmax media y semivida de eliminación<sup>29</sup>.

Con **fluconazol** se observó un aumento en el AUC de **nateglinida** del 48% y un incremento en la semivida de nateglinida de 1,6 a 1,9 h en un estudio aleatorizado, cruzado, doble ciego en 10 voluntarios sanos a los que se administró una dosis única de 30 mg de nateglinida. Pese a estos cambios farmacocinéticos, el fluconazol no potenció los efectos hipoglucemiantes de nateglinida<sup>34</sup>. Hay que destacar que, en este estudio, se administró una dosis subterapéutica a individuos sanos, de manera que en la práctica clínica es posible que se produzca un mayor efecto hipoglucémico.

No se puede excluir en los pacientes un efecto más prolongado y un posible riesgo de hipoglucemia cuando nateglinida se administra conjuntamente con inhibidores de la enzima 2C9.

**2.1.6. Interacciones de los Incretin miméticos**

Las incretinas son un grupo de hormonas endógenas secretadas en el intestino tras la ingesta de alimentos por las células L del intestino delgado y que actúan sobre las células Beta del páncreas estimulando la secreción de insulina<sup>1,11,35,36</sup>. Las incretinas más representativas son el Glucagón-Like Peptide-1 (GLP-1) y el Glucose dependent Inhibitory Peptide (GIP). Actúan de

manera glucosadependiente, estimulan la secreción pancreática de insulina -son responsables de entre el 50-70% de la secreción postprandial de insulina- y suprimen la secreción hepática de glucagón, enlentecen el vaciado gástrico y provocan sensación de saciedad. Ambas incretinas son degradadas rápidamente (en 1-2 minutos) por la enzima DPP-4.

Actualmente hay 2 tipos de fármacos reguladores de las incretinas, los incretín miméticos o agonistas del GLP-1 (péptido análogo al Glucagón-1) y los potenciadores de las incretinas o inhibidores de la DPP-4 (Dipeptidil Peptidasa IV).

**2.1.6.1. Análogos de GLP-1**

Son péptidos con una secuencia homóloga a los GLP-1, pero con una vida media más larga. Actúa como el GLP-1, es decir, se unen a los receptores GLP-1 de las células beta del páncreas estimulando la secreción de insulina en caso de hiperglucemia, disminuye la secreción de glucagón y mejora la sensibilidad periférica a la insulina. Los dos representantes de este grupo son **exenatida** y **liraglutida**, y se utilizan en combinación en pacientes mal controlados con dosis máximas de antidiabéticos orales, principalmente en obesos, en terapia dual con metformina, sulfonilurea o con glitazonas o en terapia triple con metformina y sulfonilurea o glitazonas.

Cuando se añaden al tratamiento con una **sulfonilurea** se debe considerar una reducción de la dosis de la sulfonilurea para reducir el riesgo de hipoglucemia<sup>37,38</sup>.

**Exenatida y liraglutida** se administran por vía subcutánea. Tras la administración subcutánea a pacientes con DM2, la mediana del pico de concentraciones plasmáticas de exenatida se alcanza en 2 h, mientras que con liraglutida la absorción es más lenta y se alcanza al cabo de 8-12 h de su administración. Liraglutida se encuentra ampliamente ligada a proteínas plasmáticas (>98%) y se metaboliza de un modo similar al de las grandes proteínas sin que se haya identificado un órgano específico como ruta principal de eliminación. La vida media de eliminación de liraglutida es de aproximadamente 13 h.

Estudios no clínicos han mostrado que exenatida es eliminada principalmente por filtración glomerular y consiguiente degradación proteolítica. Su vida media terminal es de 2,4 h.

El enlentecimiento del vaciado gástrico producido por exenatida y liraglutida puede reducir el grado y velocidad de absorción de medicamentos administrados por vía oral<sup>37,38</sup>.

Se debe realizar un seguimiento cercano de aquellos pacientes que puedan presentar interacciones farmacológicas si se administran con:

- **Medicamentos de estrecho margen terapéutico o medicamentos que requieran una**

**cuidadosa monitorización clínica.** Estos medicamentos se deben tomar de forma estandarizada en relación con la inyección de **exenatida**<sup>37</sup>. Si dichos medicamentos son administrados con comida, se debe informar a los pacientes que, si es posible, los tomen con una comida en la que no se administre exenatida.

- **Medicamentos orales cuya eficacia es particularmente dependiente de su umbral de concentración, como antibióticos.** Los pacientes deben ser informados que deben tomar esos medicamentos al menos 1 hora antes de la inyección de **exenatida**<sup>37</sup>.
- **Las formulaciones gastroresistentes que contengan sustancias susceptibles de ser degradadas en el estómago,** como inhibidores de la bomba de protones, se deben tomar al menos 1 hora antes o al menos 4 horas después de la inyección de **exenatida**<sup>37</sup>.
- **Anticoagulantes orales, digoxina y lisinopril**<sup>37,38</sup>. Se observó un retraso en el t<sub>max</sub> de aproximadamente 2 h cuando se administró digoxina, lisinopril o warfarina 30 min después de la administración de **exenatida**. No se observaron efectos clínicamente relevantes sobre la C<sub>max</sub> o el AUC. En el caso de **liraglutida**, la administración de una única dosis de 1 mg de digoxina con liraglutida redujo un 16% en la AUC de digoxina, un 31% la C<sub>max</sub> y se produjo un retraso en el t<sub>max</sub> medio de la digoxina de 1 h a 1,5 h. La administración de una única dosis de 20 mg de **lisinopril con liraglutida** mostró una reducción de un 15% en la AUC de lisinopril, una disminución del 27% de la C<sub>max</sub> y un retraso en el t<sub>max</sub> medio del lisinopril que pasó de 6 h a 8 h con liraglutida. No es necesario un ajuste de dosis de digoxina o de lisinopril en base a estos resultados.

En relación a los anticoagulantes orales, desde su introducción en el mercado, se ha comunicado un aumento de INR durante el uso concomitante de **warfarina** y **exenatida**<sup>37</sup>. Con **liraglutida** no se han hecho estudios de interacción. Se debe monitorizar frecuentemente el INR al inicio y durante el aumento de la dosis de exenatida y liraglutida en pacientes en tratamiento con warfarina y/o derivados de cumarol.

- **Inhibidores de la Hidroximetilglutaril Coenzima A (HMG CoA) reductasa**<sup>37,38</sup>. Cuando **exenatida** (10 µg dos veces al día) fue administrado concomitantemente con una dosis única de **lovastatina** (40 mg), los valores de AUC y C<sub>max</sub> de lovastatina disminuyeron aproximadamente un 40% y un 28 %, respectivamente, y el T<sub>max</sub> se retrasó unas 4 h. En los ensayos clínicos controlados con placebo de 30 semanas, el uso concomitante de exenatida y de inhibidores de la HMG CoA no se asoció a cambios consistentes en los perfiles lipídicos. Aunque no se requiere un ajuste predeterminado de dosis, se deben tener en cuenta posibles cambios en LDL-C o colesterol total. Se debe evaluar regularmente el perfil lipídico. **Liraglutida** no modificó la exposición general de atorvastatina hasta un grado clínicamente significativo tras la administración de una dosis única de 40 mg de **atorvastatina**. Por lo tanto,

no es necesario un ajuste de dosis de atorvastatina cuando se administra con liraglutida. Se produjo una disminución del 38% en la C<sub>max</sub> de atorvastatina y el t<sub>max</sub> medio se retrasó de 1 h a 3 h con liraglutida.

- **Anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel)**<sup>37,38</sup>. La administración de una combinación de anticonceptivo oral (30 µg de etinilestradiol y 150 µg de levonorgestrel) una hora antes de **exenatida** (10 µg dos veces al día) no alteró el AUC, la C<sub>max</sub> ni la C<sub>min</sub> de etinil estradiol ni de levonorgestrel. La administración de un anticonceptivo oral 30 minutos después de exenatida provocó una reducción de la C<sub>max</sub> de etinil estradiol en un 45%, una reducción de la C<sub>max</sub> de levonorgestrel en un 27-41% y un retraso en el t<sub>max</sub> de 2-4 h debido a un retraso en el vaciamiento gástrico. La reducción en la C<sub>max</sub> es de limitada relevancia clínica y no se requiere ajuste de la dosis de los anticonceptivos orales. Tras la administración de una única dosis de un anticonceptivo oral (etinilestradiol y levonorgestrel) se produjo un retraso en el t<sub>max</sub> de alrededor de 1,5 h del anticonceptivo oral. No se observó ningún efecto clínicamente significativo sobre la exposición general ni al etinilestradiol ni al levonorgestrel. Se prevé, por lo tanto, que el efecto anticonceptivo permanezca inalterado cuando se coadministran con liraglutida.

#### 2.1.6.2. Inhibidores de la DPP-4

Los potenciadores de las incretinas o **inhibidores de la DPP-4** (también llamados gliptinas) disponibles en España son: **sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina y linagliptina**. Las gliptinas inhiben la DPP-4 y el resultado es que aumentan los niveles posprandiales de GLP-1 y GIP, disminuye la resistencia a la insulina y disminuyen los triglicéridos posprandiales. Estimulan la secreción de insulina, suprimen la secreción de glucagón (inhibe la producción hepática de glucosa), mejora la sensibilidad de insulina, enlentece el vaciamiento gástrico, reduce el apetito y a largo plazo mejora la función y el número de células beta pancreáticas (aumenta la proliferación y disminuye la apoptosis de las mismas). Dado que el efecto de las incretinas es glucosa-dependiente, no suelen producir hipoglucemias<sup>39</sup>. Esta característica y el hecho de no producir ganancia de peso en monoterapia se consideran sus mayores ventajas. La biodisponibilidad de las gliptinas es de alrededor del 85% (30% para linagliptina), siendo de absorción más rápida la vildagliptina.

La **saxagliptina** presenta un metabolismo hepático mediado, principalmente, por el CYP3A4/5. El principal metabolito de la saxagliptina es también un inhibidor selectivo, reversible competitivo de la DPP-4, la mitad de potente que la saxagliptina<sup>40</sup>.

La **sitagliptina** se metaboliza principalmente por el CYP3A4, con participación de la CYP2C8. La saxagliptina y su metabolito no inhiben/inducen las enzimas del CYP450. La eliminación de sitagliptina se produce principalmente por excreción renal (79%) y comporta secreción tubular

activa (requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal). La sitagliptina también es sustrato de la Gp-P, y un ligero inhibidor de la Gp-P, pero las interacciones con inhibidores o sustratos de este transportador son clínicamente poco relevantes<sup>41</sup>.

La **vildagliptina** se metaboliza por hidrólisis en su metabolito LAY 151, farmacológicamente inactivo. No se metaboliza por las enzimas del CYP450 y no inhibe ni induce las enzimas del CYP450<sup>42</sup>.

La **linagliptina** se caracteriza por presentar una eliminación no renal. Tras la administración de una dosis oral de linagliptina a sujetos sanos, aproximadamente el 85 % se eliminó en heces (80 %) o en orina (5%)<sup>43</sup>.

Debido a las propiedades farmacocinéticas de las gliptinas existe un bajo riesgo de interacciones de importancia clínica, a excepción de las saxagliptina, la cual se transforma en un metabolito activo a través del CYP3A4/5<sup>39</sup>.

- **Saxagliptina e inductores potentes del CYP3A4**<sup>39</sup>. La administración concomitante de saxagliptina y el potente inductor del CYP3A4/5, rifampicina, disminuyó la C<sub>max</sub> y el AUC de la saxagliptina en un 53% y 76%, respectivamente. La exposición del metabolito activo y la inhibición de la actividad del DPP-4 plasmático a lo largo del intervalo de dosificación no fueron afectados por la rifampicina. A pesar de los datos de seguridad, se recomienda precaución y controlar la glucemia. La administración concomitante con otros inductores del CYP3A4/5 distintos de la rifampicina, (tales como carbamazepina, dexametasona, fenobarbital y fenitoína) no se ha estudiado y puede producir una reducción de las concentraciones plasmáticas de la saxagliptina y un aumento de la concentración de su principal metabolito, con la consiguiente disminución del efecto reductor de la glucemia de saxagliptina. El control glucémico debe evaluarse con atención cuando se emplee saxagliptina de forma concomitante con un inductor potente de este isoenzima.

- **Saxagliptina e inhibidores del CYP3A4**<sup>39</sup>. La administración concomitante de saxagliptina y el inhibidor moderado del CYP3A4/5, diltiazem, aumentó la C<sub>max</sub> y el AUC de la saxagliptina en un 63% y 2,1 veces, respectivamente y los valores correspondientes para el metabolito activo disminuyeron en un 44% y 34%, respectivamente. No se recomienda un ajuste de la dosis de saxagliptina. Se debe administrar con precaución y controlar la glucemia. Similares aumentos en las concentraciones de saxagliptina se esperan ante la presencia de otros inhibidores moderado del CYP3A4/5 (ej. amprenavir, eritromicina, aprepitant, zumo de pomelo, ...). Con ketoconazol, potente inhibidor del CYP3A4/5, la C<sub>max</sub> y el AUC de la saxagliptina aumentaron un 62% y 2,5 veces, respectivamente y los valores correspondientes para el metabolito activo disminuyeron en un 95% y 88%, respectivamente. Administrar con precaución y controlar la glucemia. Un ajuste de la dosis de saxagliptina puede ser necesario cuando se administra con ketoconazol.

- **La sitagliptina e inhibidores del CYP3A4**. En pacientes con función renal normal, el metabolismo, incluyendo la vía de la CYP3A4, sólo tiene un pequeño papel en el aclaramiento de sitagliptina. Sólo es significativo en el curso de insuficiencia renal grave o enfermedad renal terminal. Por esta razón, es posible que los inhibidores potentes de la CYP3A4 (p. ej. ketoconazol, itraconazol, ritonavir, claritromicina) puedan alterar la farmacocinética de sitagliptina. Los efectos de los inhibidores potentes de la CYP3A4, en caso de insuficiencia renal, no se han evaluado en un ensayo clínico.

#### CASO CLÍNICO

##### Interacción entre sitagliptina y simvastatina<sup>7</sup>

- **Descripción:** *Un paciente de 76 años, con diabetes mellitus tipo 2 y dislipemia, en tratamiento con 80 mg de simvastatina al día, desarrolló fallo renal mientras recibía sitagliptina, 100 mg al día (doble de dosis que la recomendada para su función renal). Posteriormente desarrolló rhabdmiolisis secundaria al aumento de las concentraciones plasmáticas de simvastatina. Este aumento, incrementado por el deterioro previo de la función renal, precipitó la rhabdmiolisis.*
- **Recomendación:** *Controlar la función renal. Puede ser necesario suspender uno de los dos fármacos. En el caso descrito, la simvastatina se sustituyó por lovastatina sin observarse rhabdmiolisis.*
- **Bibliografía:** *Kao DP, Kohrt HE, Kugler J. Renal failure and rhabdomyolysis associated with sitagliptin and simvastatin use. Diabetic Medicine 2008, 25: 1229–1230. doi: 10.1111/j.1464-5491.2008.02536.x.*

#### Discusión:

- La rhabdmiolisis no fue descrita en ensayos clínicos con sitagliptina, aunque está documentada como efecto adverso de las estatinas. La reacción es dosis-dependiente, y cualquier factor que aumente los niveles de estatinas, incluyendo empeoramiento de la función renal, puede aumentar el riesgo de miopatía.
- Altas dosis de sitagliptina pueden haber empeorado la insuficiencia renal del paciente y precipitar en rhabdmiolisis por aumentar las concentraciones plasmáticas de simvastatina.
- En el caso descrito, se sustituyó simvastatina por lovastatina sin observarse rhabdmiolisis, sin embargo, se ha publicado otro caso de rhabdmiolisis relacionado con el uso conjunto de sitagliptina y lovastatina<sup>44</sup>.

- El mecanismo de esta interacción farmacológica podría darse a través del sistema enzimático del citocromo P450, vía de eliminación que comparte con estas estatinas.
- Dada la probabilidad de que sitagliptina sea coadministrada con estatinas y medicamentos que afectan la función renal, son necesarios más estudios para evaluar la seguridad a largo plazo de sitagliptina en insuficiencia renal<sup>44</sup>.
- **Orlistat.** Con **sitagliptina** se han notificado, post-comercialización, reacciones adversas de pancreatitis aguda, que desaparecieron tras la interrupción del antidiabético (con o sin tratamiento de apoyo). Raramente han sido notificados casos de pancreatitis necrosante o hemorrágica y/o muerte.

### CASO CLÍNICO

#### Interacción entre orlistat y sitagliptina<sup>7</sup>

- **Descripción:** *Se ha descrito un caso de pancreatitis aguda en una mujer de 53 años en tratamiento con sitagliptina, 100 mg al día y orlistat, por un mecanismo no establecido.*
- **Observaciones:** *La paciente había tomado estos fármacos por separado y fueron bien tolerados, por lo que se atribuye la toxicidad observada a su asociación.*
- **Bibliografía:** *Garg R, Hussey C, Ibrahim S. Pancreatitis associated with the use of sitagliptin and orlistat combination: A case report. Diabetic Medicine 2010; 27: 485-486. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-5491.2010.02950.x>.*

### Discusión:

- En el caso descrito, la suspensión de ambos medicamentos y la terapia de soporte, con hidratación endovenosa, revirtieron la toxicidad.
- Los pacientes deben ser informados de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda: dolor abdominal grave y persistente.
- Se deben controlar los enzimas pancreáticos y si hay sospecha de pancreatitis, tanto la administración de sitagliptina como la de otros medicamentos potencialmente sospechosos debe ser interrumpida.

#### 2.1.7. Interacciones de los Inhibidores de la alfa glucosidasa

**Acarbosa** y **miglitol** actúan inhibiendo las alfa-glucosidasas intestinales (maltasas, sacarasas, dextrinasas, glucoamilasas) presentes en las vellosidades intestinales, que son las enzimas que

actúan en el desdoblamiento de la sacarosa, maltosa y otros oligosacáridos en monosacáridos (glucosa, fructosa, galactosa). El resultado es una demora en la digestión de los hidratos de carbono con reducción de los picos glucémicos postprandiales. También actúan disminuyendo la secreción de polipéptidos intestinales. Sus efectos adversos derivan de que los carbohidratos no absorbidos son objeto de fermentación bacteriana en el colon: meteorismo, distensión abdominal, diarrea, etc. No producen hipoglucemia *per se*, pero cuando se dan asociados a insulina o sulfonilureas hay que tener en cuenta que si se produce una hipoglucemia, ésta no puede tratarse con disacáridos (lactosa de la leche, o sacarosa del azúcar) sino que debe utilizarse glucosa pura.

Los inhibidores de las alfa-glucosidasas tienen interés terapéutico (solos o asociados a otros antidiabéticos) en los casos recientemente diagnosticados de DM2, así como en aquellos otros casos de pacientes mal controlados con otros tratamientos, o incluso como una alternativa a los otros antidiabéticos orales convencionales en pacientes bien controlados pero con riesgos elevados de hipoglucemia (sulfonilureas) o de acidosis láctica (biguanidas).

Las fichas técnicas de estos medicamentos alertan del riesgo de interacción si se administran con una serie de fármacos<sup>44,45</sup>:

- **Laxantes.** Pueden potenciar el efecto de los laxantes ya que producen síntomas gastrointestinales, incluyendo heces blandas y diarrea. Al igual que con otros agentes causantes de diarrea, deben considerarse los efectos potenciales sobre medicamentos concomitantes, especialmente los preparados de liberación sostenida, debido a la posibilidad de modificación de los tiempos de tránsito gastrointestinal.
- **Digoxina.** La **acarbosa** puede afectar la biodisponibilidad de **digoxina**, pudiendo ser necesario ajustar las dosis de digoxina. La administración concomitante de **miglitol** y **digoxina** en voluntarios sanos reduce las concentraciones plasmáticas de digoxina. Sin embargo, este efecto no fue observado en pacientes que padecen diabetes no insulino dependientes y fueron tratados previamente con digoxina durante un mínimo de cuatro semanas. Por tanto, esta interacción farmacocinética puede no ser clínicamente relevante.
- Se debe evitar la administración simultánea de **antiácidos**, **colestiramina**, **adsorbentes intestinales (carbón activo)** y **medicamentos con enzimas digestivos que fraccionan carbohidratos** (ej. amilasa, pancreatina), puesto que existe la posibilidad de que disminuyan la eficacia de acarbosa y miglitol.
- **Propranolol.** La administración de **miglitol** puede reducir la absorción de propranolol, puede ser necesario el ajuste de dosis del mismo cuando se administre en combinación con miglitol. Sin embargo, con respecto a propranolol, no se observó ninguna modificación de los parámetros hemodinámicos en los estudios farmacológicos.

Las Interferencias potenciales entre los antidiabéticos y otros medicamentos, pueden tener importantes implicaciones clínicas. Determinados medicamentos interfieren de forma directa con la secreción o acción de la insulina o con procesos claves del metabolismo de la glucosa tales como la gluconeogénesis (fuente principal de producción de glucosa) y la oxidación o almacenamiento de la glucosa. Estas interacciones, en ocasiones beneficiosas y buscadas con las terapias combinadas, pueden originar una disminución o un aumento de los niveles sanguíneos de glucosa. El control de la glucemia nos puede alertar de los posibles riesgos y evitar situaciones que pueden comprometer la seguridad del paciente.

### 3. TERAPIA HORMONAL

El sistema hormonal está formado por un conjunto de glándulas responsables de la secreción de hormonas, que liberadas al torrente sanguíneo regulan un gran número de funciones del cuerpo.

El interés farmacológico de este conjunto de sustancias es evidente. En primer lugar, sirven para sustituir a la hormona endógena cuando ésta resulta deficitaria; en segundo lugar, es creciente la síntesis de análogos que imitan la acción de la hormona o que ejercen acciones inesperadas, pero no menos útiles; en tercer lugar, es posible producir fármacos antagonistas que resultan eficaces para contrarrestar una acción exagerada; por último, existen fármacos que interfieren en el control regulador hipotálamo-hipofisario y que pueden, por lo tanto, incrementar o disminuir la secreción de la hormona adenohipofisaria<sup>40</sup>.

Como cualquier otro agente farmacológico, las hormonas y los productos que intervienen en su acción son susceptibles a presentar interacciones farmacológicas con otros fármacos, que puede implicar consecuencias más o menos graves para el paciente.

Debido al gran número de fármacos que actúan en el sistema hormonal, en la descripción de las interacciones medicamentosas potenciales, nos vamos a centrar en aquellas que, por su magnitud, implican una consecuencia clínica relevante (tabla 7). Sin embargo, es importante recordar que pueden darse otras interacciones, consideradas en la bibliografía como de riesgo moderado, pero que en algunos pacientes son capaces de irrumpir con implicaciones clínicas graves.

#### Idea clave

- *La gran variedad de principios activos usados en terapia hormonal, su uso prolongado (en algunos casos crónicos), y sus múltiples mecanismos y lugares de acción, hace que con el uso concomitante con otros fármacos aparezcan frecuentes interacciones a nivel farmacocinético y farmacodinámico.*

**Tabla 7.**  
Fármacos utilizados en la terapia hormonal

Hormonas hipotalámicas	
Hormonas liberadoras de gonadotropinas (*)	Gonadorelina, nafarelina, histrelina
Hormonas liberadoras de antigonadotropinas (*)	Ganirelix, cetorelix
Inhibidores de la hormona de crecimiento	Somatostatina, octreótida, lanreótida
Hormonas neurohipofisarias y análogos	
Vasopresina y análogos	Vasopresina, desmopresina, lipresina, terlipresina, ornipresina, argipresina
Oxitocina y análogos	Oxitocina, carbetocina, demoxitocina
Hormonas adenohipofisarias y análogos	
ACTH (*)	Corticotropina, tetracosáctido
Tirotropina (*)	Tirotropina
Somatotropina y agonistas (*)	Somatotropina, somatrem, mecasermina, sermorelina
Gonadotrofinas (*)	Gonadotrofina, urofolitropina, folitropina, lutropina, coriogonadotropina alfa
Otras hormonas adenohipofisarias	Pegvisomant
Corticoides para uso sistémico	
Mineralcorticoides	Fludrocortisona
Glucocorticoides	Betametasona, dexametasona, flucortisona, metilprednisolona, parametasona, prednisolona, prednisona, triamcinolona, hidrocortisona, cortisona, prednilideno, rimexolona, deflazacort, cloprednol, meprednisona, cortivazol
Preparados de hormona tiroidea y antitiroideos	
Hormonas tiroideas	Levotiroxina sódica, liotironina sódica
Antitiroideos	Metiltiouracilo, propiltiouracilo, benciltiouracilo, carbimazol, tiamazol
Hormonas pancreáticas	
Hormonas glucogenolíticas (*)	Glucagón
Hormona paratiroidea y agentes antiparatiroideos	
Hormona paratiroidea y análogos (*)	Hormona paratiroidea, extracto de glándula paratiroidea, teriparátida
Agentes antiparatiroideos (*)	Calcitonina natural y sintética (**), elcatonina, cinacalcet
Hormonas sexuales	
Andrógenos y análogos	Testosterona, metiltestosterona, fluoximesterona, mesterolona, androstanolona, danazol
Inhibidores de la 5 $\alpha$ -reductasa	Finasterida, dutasterida

Continuación Tabla 7.

Tabla 7. Fármacos utilizados en la terapia hormonal	
Hormonas sexuales	
<b>Estrógenos</b>	Etinilestradiol, estradiol, estriol, clorotrianiseno, estrona, promestrieno, dienestrol, metalenestriol, moxestrol, dienestrol, dietilestilbestrol
<b>Progestágenos</b>	Progesterona, levonorgestrel, desogestrel, gestodeno, etonogestrel, gestoralona, medroxiprogesterona, hidroxiprogesterona, megestrol, dihidrogesterona, medrogestona, nomegestrol, demegestona, clormadinona, promegestona, alilestrenol, noretisterona, linestrerol, etisterona, tibolona, etinodiol, metilestrenolona, etinodiol, quingestanol

(\*) Los grupos marcados con asterísco no presentan interacciones consideradas clínicamente relevantes.

(\*\*) En abril de 2013 se retiraron del mercado los preparados intranasales de calcitonina y se limitó el uso de los parenterales a tratamientos de corta duración.

### 3.1. Interacciones de las hormonas hipotalámicas

Las únicas hormonas y análogos útiles en la terapéutica actual son las liberadoras de gonadotropinas y sus antagonistas, y las relacionadas con la hormona de crecimiento; sin embargo, básicamente se han descrito interacciones en éstas últimas.

Se han descrito aumentos de los enzimas hepáticos en pacientes tratados de forma concomitante con **inhibidores de la hormona de crecimiento y pegvisomant**<sup>41</sup>. La ficha técnica de pegvisomant recomienda controlar la función hepática antes y durante el tratamiento con ambos fármacos<sup>42</sup>. El riesgo de la interacción es grave y puede obligar a suspender alguno de los principios activos implicados.

Los inhibidores de la hormona de crecimiento pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de la **ciclosporina** al inhibir su absorción<sup>43</sup>. Se recomienda aumentar la dosis de ciclosporina si se decide iniciar el tratamiento con **octreótido** o **lanreótido** y controlar estrechamente las concentraciones plasmáticas del inmunosupresor.

### 3.2. Interacciones de las hormonas neurohipofisarias

La **vasopresina** y la **oxitocina** se sintetizan en neuronas hipotalámicas cuyos axones se extienden hasta la neurohipófisis, donde se almacenan en vesículas que liberan su contenido directamente a la circulación sistémica.

#### 3.2.1. Análogos de vasopresina:

- La **oxibutinina** puede aumentar el efecto antidiurético de la **desmopresina**, incrementando el riesgo de hiponatremia dilucional, que puede evolucionar a pérdida de consciencia y convulsiones. Aunque solo se ha documentado un caso de esta interacción<sup>44</sup>, su gravedad hace recomendable monitorizar al paciente durante el tratamiento con ambos fármacos. Se desconoce el mecanismo de la interacción.
- Todas las sustancias que tienen capacidad de inducir SIADH, es decir, la **clorpromazina**, **carbamazepina**, **antidepresivos tricíclicos** e **ISRS**, pueden potenciar el efecto antidiurético de la **desmopresina** e incrementar el riesgo de retención hídrica e hiponatremia. Los **AINE** son capaces de producir un efecto parecido<sup>45</sup>. En todos estos casos, el mecanismo de la interacción se conoce y es previsible por la farmacodinamia de cada principio activo.
- Las concentraciones plasmáticas de desmopresina pueden triplicarse por efecto de los **fármacos inhibidores del peristaltismo intestinal**. Esta interacción se ha descrito para **loperamida**<sup>46</sup>, pero podría extenderse a otros principios activos con efectos semejantes. Se recomienda evitar el uso de ambos fármacos.
- Otro análogo de hormona antidiurética es la **terlipresina**. El fármaco actúa aumentando la presión sanguínea, reduciendo la frecuencia cardíaca y el rendimiento cardíaco por un efecto reflejo a través del nervio vago. El tratamiento concomitante con **fármacos cronotrópicos negativos**, puede provocar episodios de bradicardia aguda<sup>47</sup>. La **terlipresina** también puede interaccionar con otros **fármacos que pueden prolongar el intervalo QT**<sup>48,49</sup> (ver tabla 3 del módulo 1). Como los antiarrítmicos o la eritromicina, la terlipresina puede inducir arritmias ventriculares incluyendo "torsada de pointes"<sup>8</sup>. Por lo tanto, se debe extremar la precaución en los pacientes tratados con ambos fármacos y monitorizar la función cardíaca.

#### CASO CLÍNICO

##### Interacción entre desmopresina y oxibutinina<sup>7</sup>

- *Varón de 6 años con enuresis nocturna inicia tratamiento con desmopresina sublingual (flas) al no observarse respuesta con el tratamiento de alarmas nocturno. Se restringe la ingesta de agua a 1 vaso (240 ml).*
- *Tras 8 semanas de tratamiento, se decide introducir 0,2 mg/kg diarios de oxibutinina.*
- *A los pocos días aparecen síntomas de hiponatremia dilucional (estado confusional, convulsiones, etc.), que se asocia al tratamiento conjunto con desmopresina y oxibutinina.*

**Discusión**

- La desmopresina es un análogo de vasopresina con acción antidiurética y sin efecto vasopresor. Reduce la formación de orina y aumenta su osmolaridad.
- La oxibutinina es un fármaco anticolinérgico que disminuye la contracción del músculo de la vejiga.
- Se desconoce el mecanismo de esta interacción. No puede descartarse que la sequedad de boca y el incremento en la sensación de sed asociada al uso de anticolinérgicos como la oxibutinina, indujera el incumplimiento de la restricción hídrica.

**3.2.2. Análogos de la Oxitocina**

- La administración de oxitocina con **agentes vasopresores** puede resultar en hipertensión arterial severa durante el posparto<sup>50</sup>. Incluso se han informado algunos casos de accidente vascular por esta causa. Aunque esta interacción se ha descrito para oxitocina, se puede extender a todos sus análogos por tener estructuras químicas semejantes.

**3.3. Interacciones de las hormonas adenohipofisarias**

La adenohipofisis humana secreta seis hormonas distintas que regulan las funciones de órganos diversos.

Cuando las hormonas liberadoras o inhibidoras son secretadas al sistema porta desde el hipotálamo, acceden a las células productoras de hormonas adenohipofisarias. Éstas secretan sus productos a la circulación sistémica, accediendo a los respectivos tejidos diana estimulando, en la mayoría de los casos, la formación y secreción de nuevas hormonas.

El único fármaco de este grupo usado en terapéutica con alguna interacción medicamentosa de interés es el **pegvisomant**. Presenta una interacción clínicamente significativa con los **inhibidores de la hormona de crecimiento**, como ya se ha descrito anteriormente.

**3.4. Interacciones que afectan a la terapia con corticoides sistémicos**

La ACTH se fija a las células de la corteza suprarrenal induciendo la síntesis de hormonas esteroideas: los glucocorticoides en la zona fasciculada, los mineralcorticoides en la zona glomerulosa y algunas hormonas gonadales en la zona reticular, las cuales están fuera del interés en este apartado.

La mayoría de interacciones descritas en la bibliografía para los corticoides son grupales, tengan o no significación clínica.

Es importante señalar que, en general, los preparados tópicos (cutáneos, oftálmicos, etc.) con corticoides no se ven afectados por la interacción descrita para los preparados que se administran por otras vías, como la oral o la parenteral<sup>7</sup>.

**Idea clave**

- *Que un fármaco pueda interactuar con otro depende en muchos casos de la vía de administración. Por ejemplo, los fármacos incluidos en preparados tópicos cutáneos o inhalados pueden interactuar con otros fármacos sólo si acceden a circulación sistémica de forma importante.*

**• Interacciones de grupo**

En el apartado se describen aquellas interacciones farmacológicas relevantes que afectan tanto a los mineralcorticoides como a los glucocorticoides.

Los corticoides sistémicos administrados por vía oral y parenteral presentan un gran número de interacciones, casi todas ellas ampliamente documentadas: con **antigúngicos imidazólicos**, **barbitúricos**, **bloqueantes de los canales de calcio**, **macrólidos**, etc. En todas ellas interviene el citocromo P450, alterando las concentraciones plasmáticas del corticoide y, por lo tanto, su toxicidad. Sin embargo, no se van a tratar por estar clasificadas como moderadas en diferentes fuentes de información.

El uso concomitante de fármacos **inmunosupresores** (fármacos antiproliferativos, anticalcineurínicos, inhibidores de la mTOR y anticuerpos monoclonales) y **corticoides sistémicos** favorece el desarrollo de infecciones generalizadas y potencialmente graves, en su mayoría virales<sup>51,52</sup>. Este efecto se puede explicar por su mecanismo de acción, pero también se debe destacar el papel que juega el citocromo P450 en el proceso. Así, la **ciclosporina A** y algunos corticoides como la **prednisona**, la **metilprednisolona** y la **prednisolona**, se metabolizan a través del CYP3A4, compitiendo por los lugares de unión. Este hecho implica un incremento de sus respectivas concentraciones plasmáticas y, por lo tanto, de sus efectos farmacológicos.

**Idea clave**

- *Los fármacos con estructura esteroidea se metabolizan a través de diferentes isoformas del citocromo P450. Por este motivo, sus efectos terapéuticos se ven afectados en mayor o menor intensidad por la acción de inductores e inhibidores enzimáticos. Los esteroides también pueden afectar al metabolismo de otros fármacos.*

La administración de **vacunas con virus vivos o atenuados** a pacientes tratados con pautas inmunosupresoras de corticoides favorece la aparición de infecciones generalizadas y muy graves como la fiebre amarilla, la poliomielitis, la rubeola, la varicela o el sarampión. Se recomienda posponer la vacunación hasta pasados, por lo menos, tres meses desde el final del tratamiento con corticoides sistémicos a altas dosis<sup>53</sup>.

Los corticoides se utilizan frecuentemente junto al **metotrexato** para el tratamiento de varias patologías. Sin embargo, esta combinación no está exenta de riesgos: se han descrito casos de toxicidad por metotrexato en pacientes tratados conjuntamente con corticoides sistémicos. También se han descrito casos de tuberculosis e infecciones oportunistas por el uso de ambos fármacos<sup>54,55</sup>.

- **Mineralcorticoides**

Los mineralcorticoides pueden inducir hipopotasemia e interactuar con fármacos que prolonguen el segmento QT, como la terfenadina, pudiendo provocar arritmias graves, "torsada de pointes" y paro cardíaco<sup>7</sup>. Se recomienda evitar el uso de cualquier fármaco que pueda alargar el segmento QT en pacientes tratados con fludrocortisona, especialmente si presentan hipomagnesemia o hipopotasemia.

- **Glucocorticoides**

Los glucocorticoides disminuyen el efecto tumoral de la **aldesleukina** por lo que debe evitarse su uso conjunto<sup>56</sup>. Sin embargo, el laboratorio fabricante recomienda administrar glucocorticoides en pacientes con signos de toxicidad grave al fármaco antitumoral.

La dexametasona es capaz de inducir el metabolismo de **irinotecan**, mediado por el citocromo P450 y poner en riesgo el efecto quimioterápico. La ficha técnica de irinotecan, recomienda el uso de otro glucocorticoide distinto<sup>57</sup>.

### 3.5. Interacciones de la terapia tiroidea

La levotiroxina (T4) funciona como una prohormona y es liberada en un 80% por la tiroides, frente al 20% liberado en el caso de la liotironina (T3). Sin embargo la T3 es la hormona biológicamente activa y se obtiene por monodesyodación de la T4 en los tejidos periféricos.

Existen diferentes fármacos capaces de modificar el metabolismo tiroideo, alterando los niveles normales de las hormonas tiroideas.

Se han descrito multitud de interacciones farmacológicas en las que interviene la **levotiroxina** que aparentemente podrían resultar peligrosas (con **hipoglucemiantes, anticoagulantes, inductores e inhibidores del citocromo P450**, etc.).

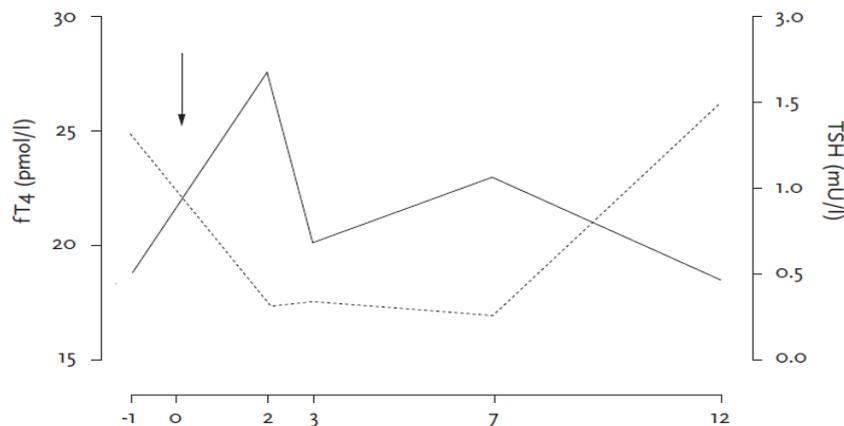
En cuanto a los preparados antitiroideos, la información es sumamente reducida y sólo hay datos para carbimazol.

#### 3.5.1. Hormonas tiroideas

La **goserelina** es capaz de aumentar las concentraciones plasmáticas de la **levotiroxina**, pudiendo inducir tirotoxicosis. Se trata de una interacción muy específica descrita en una publicación de 2008 en que el uso conjunto con levotiroxina y goserelina para el tratamiento de un hipotiroidismo de Hashimoto y metrorragias, respectivamente, desencadenó un caso grave de hipertiroidismo en una mujer de 41 años<sup>58</sup>. Es recomendable controlar estrechamente las concentraciones plasmáticas de los indicadores de la función tiroidea en estos pacientes, especialmente durante las primeras semanas de tratamiento combinado. Aunque esta interacción sólo se ha descrito para goserelina, parece que todos los agonistas análogos de GnRH podrían ser capaces de aumentar los niveles plasmáticos de la T4 libre. Por otro lado, la ficha técnica de la **midodrina** recomienda evitar el uso conjunto con **fármacos simpaticomiméticos y vasoconstrictores** como las hormonas tiroideas, por el riesgo de incrementos importantes de la tensión arterial<sup>59</sup>.

**CASO CLÍNICO****Interacción levotiroxina - goserelina<sup>62</sup>**

- *Mujer de 38 años afectada de hipotiroidismo de Hashimoto y tratada con 100 mcg de levotiroxina es atendida en urgencias por un episodio de metrorragia severa.*
- *Después de varios tratamientos hormonales destinados a mejorar los episodios hemorrágicos, se decide implantar goserelina subcutánea para inducir la castración química. Debido a la preocupación de la paciente por el control de su hipotiroidismo, se planifica un seguimiento semanal de la función tiroidea durante 12 semanas.*
- *Una semana después, la paciente regresa al centro médico con hiperhidrosis, enrojecimiento y cosquilleo en el cuello y los brazos. Se administra nitroglicerina por sospecha de un episodio vascular isquémico, remitiendo la sintomatología.*
- *Los niveles plasmáticos de los indicadores de la función tiroidea obtenidos durante las siguientes semanas de control son los siguientes:*



Valores de referencia: fT4 (10-23 pmol/l), TSH (0,4-4 mU/l)

**Discusión**

- La goserelina, agonista del receptor de GnRH, actúa suprimiendo la liberación de hormonas sexuales y es útil en el tratamiento de la endometriosis y en la miomatosis uterina.
- Durante las primeras semanas de tratamiento combinado se observa un incremento importante de la fracción libre de T4 y una disminución de la TSH plasmática.
- Los análogos de GnRH interactúan en la terapia tiroidea de reemplazo al disminuir los niveles plasmáticos de TBG (globulina transportadora de tiroxina), lo que supone un aumento de la fracción libre de T4.
- Puede ser necesaria la disminución de la dosis de levotiroxina en un 25-50%.

**3.5.2. Fármacos antitiroideos**

Se ha descrito un caso de muerte por fallo hepático en un paciente tratado con **carbimazol** y **bupropión**<sup>60</sup>. Aunque el mecanismo de la interacción se desconoce, los autores postulan que la administración crónica de carbimazol y propranolol pudo haber tenido un efecto nocivo en los hepatocitos, y que el bupropión habría precipitado el fallo hepático. Parece recomendable evitar esta combinación de fármacos.

**3.6. Interacciones de las hormonas sexuales**

El precursor de las hormonas gonadales es el **colesterol**. Cuando se sintetizan, presentan aspectos comunes que posteriormente se diversifican en función del tejido y su dotación enzimática. El resultado es la biosíntesis de tres grupos de hormonas: los andrógenos, los estrógenos y los progestágenos. Las gonadotropinas controlan todo el proceso.

Es importante destacar que las hormonas gonadales y sus derivados se metabolizan en el hígado a través del citocromo P450. Por este motivo, la eliminación puede verse afectada por fármacos capaces de inducir o de inhibir diferentes isoformas del citocromo que intervienen en los procesos de oxidación de estas moléculas.

La inmensa mayoría de las interacciones descritas para las hormonas sexuales y derivados se centran en los preparados farmacéuticos destinados a la anticoncepción. De éstos, los que combinan estrógenos y progestágenos están mucho más estudiados que los que contienen progestágenos solos.

**Idea clave**

- La mayoría de los preparados farmacéuticos destinados a la anticoncepción hormonal están compuestos de combinaciones entre estrógenos y progestágenos. Muchas de las interacciones medicamentosas están descritas para especialidades concretas y no es posible conocer si la interacción se debe al estrógeno, al progestágeno o a ambos.

En este apartado también se exponen las interacciones medicamentosas en que intervienen fármacos sin estructura esteroidea, pero que actúan directamente en diferentes puntos de la función gonadal o sexual.

**3.6.1. Andrógenos e inhibidores de la 5 $\alpha$ -reductasa**

La bibliografía describe interacciones entre los andrógenos o fármacos **anabolizantes**, y los **antidiabéticos**, **anticoagulantes orales** y **corticoides sistémicos**. Sin embargo, las consecuencias de estas interacciones (hiperglucemia, aumento del efecto anticoagulante e incremento del riesgo de edema, respectivamente), se consideran moderadas. La única interacción considerada clínicamente relevante se da con **ciclosporina**.

La **testosterona** y sus derivados pueden aumentar de forma importante las concentraciones plasmáticas de **ciclosporina**, incrementándose el riesgo de toxicidad hepática y renal<sup>60,61</sup>. No está bien establecido el mecanismo de la interacción, pero parece que el andrógeno podría interferir en la metabolización del inmunosupresor. Esta interacción se puede extender a otros fármacos inmunosupresores como **tacrólimus** y **sirólimus**. Sin embargo, en este caso el mecanismo es distinto (está mediado por la inhibición por parte del andrógeno de la Gp-P) y se considera de riesgo moderado<sup>63</sup>. Lógicamente, los efectos de la interacción dependerán del perfil de toxicidad de cada inmunosupresor.

Se recomienda evitar la asociación de los principios activos implicados. Si es imprescindible mantener el tratamiento, se deben controlar los síntomas de toxicidad por los fármacos inmunosupresores. En algunos casos, puede ser necesaria la disminución de la dosis.

Es especialmente interesante conocer las interacciones de **danazol**. Este fármaco es un agonista moderado del receptor androgénico y un agonista parcial del progestagénico. Es capaz de interactuar también con **ciclosporina**<sup>64,65,66</sup> y de inhibir el metabolismo de algunas **estatinas**, aumentando sus concentraciones plasmáticas<sup>67</sup>. Se han descrito casos de miopatía y rabdomiólisis. Así mismo, se publicó un caso de pancreatitis aguda en un paciente de 80 años tratado con esta combinación de fármacos<sup>68</sup>. Aunque los casos documentados afectan a **simvastatina** y a **lovastatina**, respectivamente, parece razonable tener precaución con cualquier estatina admi-

nistrada conjuntamente con **danazol** y controlar la posible aparición de sintomatología muscular como dolor o debilidad motora.

En cuanto a los **inhibidores de la 5 $\alpha$ -reductasa**, debemos destacar la interacción de dutasterida con los **inhibidores de la proteasa**. Estos fármacos son inhibidores potentes del CYP3A4 y actúan aumentando las concentraciones plasmáticas y, por tanto, la toxicidad de la **dutasterida**, que se metaboliza a través de la misma isoforma enzimática. No se considera una interacción con relevancia clínica.

**3.6.2 Estrógenos y análogos**

Representan un grupo de fármacos con interacciones farmacológicas abundantes y documentadas, siendo mayoritarias las que afectan al metabolismo oxidativo. Existen otras interacciones destacables con los estrógenos en que no interviene el metabolismo a través del citocromo P450. En ambos casos, las consecuencias de la interacción pueden ser importantes.

Los fármacos inductores potentes de las diferentes isoformas del citocromo P450 son capaces de potenciar su actividad, incrementando el metabolismo de otros de los sustratos de estas isoformas. Los estrógenos se unen competitivamente a las isoformas CYP1A2 y CYP3A4 y su actividad representa más del 60% de su metabolización. Por este motivo, el tratamiento conjunto con **inductores potentes CYP1A2 y CYP3A4** aumenta de forma significativa su eliminación. El resultado es una modificación en los efectos farmacodinámicos del estrógeno clínicamente relevante, disminuyendo así los efectos buscados con el tratamiento.

Los fármacos capaces de inducir intensamente la actividad de las isoformas CYP1A2 y CYP3A4 aparecen en la tabla 8.

**Tabla 8.**  
Inductores potentes del CYP3A4, CYP1A2 y CYP2C19 del citocromo P450

Isoforma del citocromo P450	Inductores potentes
Isoforma CYP3A4	Fenitoína, nevirapina, nafcilina, oxcarbazepina, pentobarbital, rifabutina, rifapentina, aminoglutetimida, carbamazepina, fenobarbital, primidona, rifampicina
Isoforma CYP1A2	Aminoglutetimida, carbamazepina, fenobarbital, primidona, rifampicina
Isoforma CYP2C19	Delavirdina, fluconazol, fluvoxamina, gemfibrozilo, isoniazida, miconazol, modafinilo, omeprazol, ticlopidina

Se recomienda considerar una alternativa terapéutica para alguno de los dos fármacos, con el objetivo de evitar el fracaso del tratamiento con estrógenos. Algunas combinaciones están incluso contraindicadas por los laboratorios fabricantes. Si no es posible evitar el uso conjunto, podría aumentarse la dosis del estrógeno y controlar la aparición de posibles reacciones adversas.

Los estrógenos y otros inhibidores de la isoforma CYP3A4 del citocromo P450 pueden disminuir el metabolismo de **tacrólimus**, aumentando sus concentraciones plasmáticas y, por lo tanto, su toxicidad (nefrotoxicidad, hiperglucemia, hiperpotasemia)<sup>70</sup>. A su vez, el inmunosupresor es capaz de disminuir, aunque de forma moderada, la eliminación de los estrógenos. Se debe evitar esta asociación, incluso si los estrógenos son administrados por vía vaginal. Si no es posible, se debe ajustar la dosis de tacrólimus para corregir las concentraciones plasmáticas.

#### CASO CLÍNICO

##### Interacción entre estradiol y tacrólimus<sup>70</sup>

- *Mujer de 65 años recibe un trasplante de riñón. El tratamiento inmunosupresor incluye los siguientes fármacos inmunosupresores: tacrólimus 9 mg/día, ácido micofenólico 540 mg/día y prednisona 4 mg/día. La evolución es adecuada, manteniéndose una función renal normal.*
- *Diez días después de una consulta ginecológica, la paciente presenta un deterioro muy importante de la función del injerto. Se observa un gran aumento en las concentraciones plasmáticas de tacrólimus (los niveles alcanzaron valores de 18,3 ng/ml; valores de referencia: 5-7,5 ng/ml).*
- *Tras evaluar la historia farmacoterapéutica, se descubre que la paciente ha iniciado un tratamiento con un gel transdérmico de estradiol a dosis bajas (0,5 mg/día).*

#### Discusión

- Aunque la dosis prescrita de estradiol transdérmico es tres veces inferior a la recomendada por vía oral en el tratamiento de los síntomas menopáusicos, la administración transdérmica evita el efecto de primer paso hepático, obteniendo concentraciones en plasma similares a las conseguidas por vía oral.
- El inmunosupresor es un potente inhibidor de la hidroxilación y glucuronización del estradiol, lo que disminuye su eliminación.

- Tanto estradiol como tacrólimus son sustratos de la isoforma CYP3A4 del citocromo P450, pero el primero es capaz de inhibir de forma importante su actividad. El resultado es un incremento en las concentraciones plasmáticas de tacrólimus.
- Es posible el uso concomitante de ambos fármacos, pero se debe ajustar la dosis de tacrólimus y controlar estrechamente sus concentraciones en plasma, así como la función renal.

La aromatasas es uno de los enzimas más importantes dentro de la biosíntesis endógena de estrógenos. Por este motivo, el aporte exógeno de estrógenos disminuiría la efectividad de los **inhibidores de la aromatasas**, como el letrozol o el exemestano, pues se oponen a su acción farmacológica. Aunque es poco probable que se de esta asociación, se recomienda evitarla.

Se debe tener en cuenta que el consumo de plantas medicinales junto a los fármacos estrogénicos no es inocuo. El **tabaco**, por ejemplo, tiene un efecto potenciador de los efectos adversos cardiovasculares de los anticonceptivos orales. Parece que el riesgo aumenta en pacientes de más de 35 años y que fuman más de 15 cigarrillos diarios<sup>71</sup>. Las mujeres que deciden no abandonar el hábito tabáquico deberían usar otros métodos anticonceptivos diferentes a los hormonales.

Otra interacción estrógeno-planta medicinal destacable es la que se da con la hierba de San Juan: el **hipérico** es un potente inductor del metabolismo hepático de varios fármacos, entre ellos los estrógenos, disminuyendo sus niveles plasmáticos y su eficacia<sup>72</sup>. Se recomienda evitar el uso de esta planta medicinal en pacientes que reciben estrógenos. Es importante tener en cuenta que el efecto inductor del hipérico se prolonga 4 semanas desde el final del tratamiento.

#### 3.6.3. Progestágenos y análogos

La variedad estructural de los progestágenos explica el gran número de interacciones farmacológicas en que pueden verse implicados.

Los fármacos **inductores potentes de las isoformas CYP3A4 y CYP1A2** (tabla 8) son capaces de potenciar la actividad del citocromo P450 y aumentar la eliminación de otros de los sustratos de estas isoformas, entre ellos los progestágenos. Hasta un 60% de la degradación metabólica de los progestágenos depende de éstas isoformas. La consecuencia es el fracaso terapéutico hormonal. Sin embargo, cabe destacar que los efectos de la inducción de la isoforma CYP2C19 en el tratamiento con progestágenos son menos importantes que los observados en la inducción de la isoforma CYP3A4. Se recomienda evitar el uso concomitante de los fármacos implicados en esta interacción, buscando otros principios activos que no intervengan en los procesos de degradación metabólica de los progestágenos. Si el efecto buscado con la terapia hormonal es la anticoncepción, se deben usar métodos anticonceptivos alternativos.

Es fundamental conocer las interacciones medicamentosas que tienen como resultado la progresión de tumores hormonodependientes y las que pueden implicar el embarazo por fracaso de la anticoncepción hormonal, especialmente cuando las pacientes reciben fármacos capaces de afectar a la embriogénesis.

Aunque la mayoría de los **derivados del ácido retinoico** aumentan las concentraciones plasmáticas de los progestágenos, la **acitretina** y el **bexaroteno** son capaces de inducir de forma moderada la actividad de la isoforma CYP3A4 del citocromo P450<sup>73</sup>. El fracaso en la anticoncepción hormonal y el embarazo no deseado consecuente es especialmente alarmante, pues ambos fármacos son altamente teratógenos. Se recomienda usar otros anticonceptivos fiables no hormonales, como los de barrera. Se debe recordar que cuando el paciente es un varón, el uso de preservativos también es necesario, pues el fármaco eliminado a través del semen puede absorberse a través de la mucosa vaginal.

Esta interacción no es extensiva a los preparados para uso tópico cutáneo que contienen derivados del ácido retinoico.

#### Idea clave

- *Los fármacos teratógenos capaces de inducir las isoformas del citocromo P450 responsables de la eliminación de los gestágenos son especialmente peligrosos. Si el progestágeno es usado como anticonceptivo, hay riesgo de fracaso terapéutico y de embarazo, lo que expondría al embrión a sus efectos tóxicos.*

Los progestágenos pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de la **ciclosporina** y sus efectos hepatotóxicos<sup>74</sup>. El mecanismo no está del todo dilucidado, pero se piensa que podría estar relacionado con la inhibición del metabolismo hepático del inmunosupresor. Se recomienda evitar esta asociación. Si no es posible, se deben monitorizar estrechamente las concentraciones plasmáticas de la ciclosporina y controlar la función hepática. Cuando el preparado hormonal tiene fines anticonceptivos, una buena alternativa son los profilácticos de barrera.

El **ulipristal** es un análogo de la progesterona que presenta las mismas interacciones que el resto de progestágenos. Sin embargo, al ser un agonista parcial, puede competir con éstos, actuando como un antagonista y disminuir, por tanto, sus efectos terapéuticos.

## 4. INMUNOSUPRESORES

El objetivo de la inmunosupresión farmacológica es reducir o evitar la actividad del sistema inmune a través de distintas acciones sobre los linfocitos (depleción, secuestro o inhibición de la respuesta). Su indicación terapéutica fundamental e inicial fue la prevención o reversión de rechazo en los trasplantes de órganos.

Este grupo ha experimentado una clara evolución que ha permitido su utilización en diversas patologías. En este capítulo incluiremos los usados en la Esclerosis Múltiple (EM).

### 4.1 Inmunosupresores en el trasplante de órganos

El éxito de los trasplantes ha estado ligado al desarrollo e implantación de los fármacos inmunosupresores ya que los receptores de un trasplante deberán recibir tratamiento inmunosupresor de por vida. Actualmente disponemos de un gran número de fármacos que permiten modular la respuesta inmune y elegir, para cada paciente, la pauta de inmunosupresión óptima (la que con menor cantidad de fármaco consigue prevenir el rechazo y evitar la toxicidad).

#### Idea clave

- *Los pacientes trasplantados requieren, con frecuencia, tratamientos concomitantes con fármacos susceptibles de interferir en los procesos cinéticos o dinámicos de anticalcineurínicos, inhibidores de mTOR y antiproliferativos.*

#### 4.1.1. Grupos de inmunosupresores

Los protocolos inmunosupresores se basan en la utilización de varios fármacos que actúan en fases secuenciales del ciclo celular para conseguir sinergismo en la eficacia y disminuir los efectos tóxicos. En la fase de inducción la terapia triple: anticalcineurínicos (AcN), ácido micofenólico (MPA) y corticosteroides, es la más habitual. Posteriormente, pasado el periodo de mayor riesgo inmunológico (3-6 meses post trasplante), la tendencia general es disminuir e incluso suspender el uso de corticoides y AcN, apoyando el tratamiento en MPA y en inhibidores de la proteína mTOR. Las pautas de baja intensidad permiten minimizar los problemas de la inmunosupresión a largo plazo, fundamentalmente, nefrotoxicidad, neoplasias y cardiopatías<sup>81</sup>.

**Idea clave**

- Los AcN constituyen la base del tratamiento inmunosupresor. Factores como edad del donante y del receptor, donación cadáver/vivo, riesgo inmunológico, tipo de trasplante o periodo post trasplante se valoran para instaurar una terapia individualizada “a la carta”. Por tanto,

**NO EXISTEN COMBINACIONES DE INMUNOSUPRESORES NI INTERVALOS TERAPÉUTICOS FIJOS**

**4.1.1.1. Anticalcineurínicos**

Pertencen a este grupo la ciclosporina (CsA) y el tacrolimus. Inhiben la proliferación del linfocito T de la fase G<sub>0</sub> a G<sup>1</sup>. El complejo fármaco- inmunofilina se une a la calcineurina e inhibe su actividad fosfatasa, por lo que ello bloquea las señales calcio dependientes que intervienen en la activación del linfocito T.

Presentan una biodisponibilidad extremadamente variable que puede oscilar entre el 3% al 77%. En cuanto a su metabolismo es fundamentalmente hepático (70-90%) utilizando la vía del CYP3A4. La eliminación se realiza mayoritariamente por vía biliar<sup>80,82,83</sup>.

**4.1.1.2. Inhibidores de la proteína mTOR:**

Son el sirolimus y el everolimus. El sirolimus es un macrólido de estructura química similar al tacrolimus. El everolimus posee un grupo hidroxilo en la posición 40 del sirolimus que facilita su aclaramiento. La semivida de eliminación del everolimus es significativamente menor que la del sirolimus.

Inhiben la señal de transducción de la división celular. El complejo fármaco-inmunofilina interactúa con la quinasa mTOR; su deplección detiene el ciclo de división celular a nivel de G1. Su farmacocinética es muy semejante a la de los AcN<sup>84,85</sup>.

**4.1.1.3. Antiproliferativos**

Es el ácido micofenólico (MPA). Inhibe de forma selectiva, no competitiva y reversible la enzima inosin monofosfato deshidrogenasa (IMPDH) en la vía *de novo* de la síntesis de purinas. Inhibe la expansión clonal de linfocitos T y B.

Farmacocinética: Su biodisponibilidad es superior al 90%. Puede producirse un pico secundario de reabsorción por circulación enterohepática de su principal metabolito inactivo, glucurónido

(MPAG) y posterior hidrólisis a MPA, activo. El grado de circulación enterohepática (que puede representar el 40 % de la exposición total del fármaco) es la principal causa de variabilidad cinética. Mayoritariamente se elimina en forma de MPAG por vía urinaria<sup>86</sup>.

**Tabla 9.**  
Características y vías metabólicas de los inmunosupresores

Inmunosupresor	GpP	CYP	Vía metabólica	Lugar metabolización
Ciclosporina	Subs/inhib	Subs /inhib 3A4	CYP3A4	Intestino, Riñón, Hígado
Tacrolimus	Subs/inhib	Subs 3 A4 y 3A5 (alelo *1)	CYP3A4	Hígado
Sirolimus	Subs	Subs 3 A4 y 3A5 (alelo *1)	CYP3A4	Intestino, Hígado
Everolimus	Subs	Subs 3A4	CYP3A4	Intestino, Hígado
Acido micofenólico	Subs/inhib	---	Glucuronotransferasas	Hígado

**Idea clave**

- Dada la amplia variabilidad farmacocinética intra e inter individual de ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, everolimus y ácido micofenólico, y su estrecho margen terapéutico, la monitorización de las concentraciones sanguíneas es fundamental para optimizar la pauta inmunosupresora.

Las prácticas habituales de monitorización de inmunosupresores detectan las alteraciones farmacocinéticas resultantes de la incorporación o retirada de fármacos del tratamiento y permiten adecuar rápidamente la pauta a las nuevas necesidades del paciente.

**4.1.2. Interacciones entre inmunosupresores**

Es importante conocer las interacciones entre los inmunosupresores ya que, como se ha dicho previamente, los protocolos inmunosupresores se basan en la utilización de varios fármacos que actúan en fases secuenciales del ciclo celular para conseguir sinergismo en la eficacia y disminuir los efectos tóxicos.

#### 4.1.2.1. Interacciones farmacocinéticas

##### • Corticosteroides - anticalcineurínicos.

Los corticosteroides son sustratos, inhibidores e inductores de Gp-P. Su efecto sobre el CYP3A4 es tiempo dependiente.

##### **Idea clave**

- *Al inicio de la terapia o inmediatamente después de un aumento significativo de dosis (tratamiento de un episodio de rechazo agudo) los corticoides inhiben el CYP3A4. El impacto de la inducción aumenta gradualmente con el tiempo.*

Se han descrito incrementos importantes de las concentraciones de ciclosporina (del orden del 50%), tras la administración endovenosa de metilprednisolona. Por otro lado, la disminución progresiva de la dosis de corticoides es la causa (junto a la mejora del estado proteico del paciente) de que a los 6 meses post trasplante aumente el aclaramiento de tacrolimus y se requiera el doble de dosis para conseguir las mismas concentraciones sanguíneas<sup>87</sup>.

##### • Anticalcineurínicos - mTOR.

Las interacciones son significativas en ambos sentidos, presentan una variabilidad interindividual importante y requieren una estrecha monitorización de las concentraciones sanguíneas de los fármacos implicados. La magnitud del efecto de CsA sobre sirolimus y everolimus es muy superior a la de los m-TOR sobre CsA. Aunque todos son sustratos de Gp-P y CYP3A4, la concentración de CyA en los puntos de interacción es 50-100 veces superior a la de los mTOR<sup>87</sup>.

**Tabla 10.**  
Interacciones ACN - mTOR<sup>77,78,80</sup>

CsA vs Sir	Administración simultánea: puede triplicar las concentraciones pre dosis de Sirolimus Si Sirolimus se administra transcurridas 4 h. : incremento menor (aproximadamente 1.8 veces)
CsA vs Ever	Incrementa la exposición global y la concentración máxima de Ever (2 a 3 veces)
Sir vs_CsA	Incrementa las concentraciones pre dosis de CsA (aproximadamente un 15%)
Sir vs Tac	Inducción dosis dependiente: disminución de la exposición global de Tac (16-31%)
Ever vs Tac	Disminuye la biodisponibilidad de Tac (efecto dosis dependiente)

##### • Anticalcineurínicos - ácido micofenólico.

Las concentraciones plasmáticas de MPA en los pacientes tratados con dosis equivalentes de micofenolato mofetilo (MMF) asociado a ciclosporina, son significativamente más bajas (del orden de un 40%) que las observadas en monoterapia o asociado a tacrolimus<sup>87</sup>.

##### **Idea clave**

- *Mecanismo de interacción MPA-CsA: la CsA inhibe la secreción biliar de MPAG, disminuye su circulación entero-hepática y su posterior hidrólisis a MPA.*

##### **Idea clave**

- *Debe evitarse la administración conjunta de inmunosupresores del mismo grupo farmacológico:*
  - CsA y Tacrolimus: *nefrotoxicidad aditiva.*
  - Sirolimus y Everolimus: *sinergia del efecto dislipémico.*

#### 4.1.3. Interacciones con otros fármacos

La mayoría de las interacciones son farmacocinéticas. Existen pocos datos sobre interacciones farmacodinámicas de los inmunosupresores. De los numerosos fármacos que "a priori" pueden aumentar la toxicidad de los AcN, solo anfotericina B e ibuprofeno se han documentado en pacientes. En ambos casos se ha observado un efecto aditivo o sinérgico de la nefrotoxicidad.

Se ha postulado que aciclovir podría potenciar la neurotoxicidad de tacrolimus, pero no existen datos concluyentes al respecto.

##### • Azoles Antifúngicos.

Todos los derivados azólicos disminuyen el metabolismo de AcN y m-TOR. Sus principales características se resumen en la tabla 11.

**Tabla 11.**  
Antifúngicos e inmunosupresores. Características y potencia inhibitora <sup>88,89,90,91</sup>

Azoles	Características	Severidad Interacción	Acciones sugeridas
Ketoconazol	Inhibidor y sustrato de CYP3A4. Inhibidor/sustrato de Gp-P. Inhibición no selectiva del CYP3A4 fúngico vs el mamario.	+++ Se resuelve de 7 a 10 días después de la retirada de ketoconazol	Utilizar antifúngico alternativo, si es posible
Voriconazol	Inhibidor potente y sustrato de CYP3A4.	+++	Reducir dosis CsA: 1/2 Reducir dosis Tacrolimus: 2/3 Sirolimus: evitar comedicación (niveles pueden incrementarse 10 veces)
Posaconazol	Inhibidor de CYP 3A4 Inhibidor y sustrato de Gp-P.	+++	Reducir dosis CsA: 1/4 Reducir dosis Tacrolimus: 2/3
Itraconazol	Inhibidor de CYP 3A4 Inhibidor y sustrato de Gp-P	++ Se mantiene varias semanas después de la retirada de itraconazol	Reducir dosis CsA: 1/2
Fluconazol	Inhibidor (menos potente que los anteriores) de CYP3A4 Sustrato de Gp-P	++	Reducir dosis CsA: 1/2 Reducir dosis Tacrolimus: 1/2

#### • Antibióticos macrólidos.

Los macrólidos, con excepción de la azitromicina, son inhibidores de CYP3A4. Eritromicina y claritromicina son los inhibidores más potentes. En todos los casos el efecto de la interacción es rápido y se manifiesta con incrementos muy importantes (del orden de 3 a 10 veces) de la concentración del inmunosupresor. Sirolimus es el que muestra el mayor incremento de concentraciones y CsA el que menos. La coadministración de eritromicina con AcNs y, fundamentalmente con m-TOR, debería evitarse. Si se utiliza, se recomienda una reducción del 50% de la dosis de AcN al inicio del tratamiento<sup>92, 93</sup>.

#### CASO CLÍNICO

##### Interacción entre claritromicina y tacrolimus

- Varón de 12 años portador de un trasplante renal. Tratamiento inmunosupresor con terapia triple: prednisona, mofetilmicofenolato y tacrolimus
- A los 3 años del trasplante, precisa claritromicina oral (15 mg/Kg) por infección por *staphylococcus*. En aquel momento, la dosis de tacrolimus era de 10 mg / 12 h. La concentración pre dosis del fármaco (8-10 ng/mL), así como la función renal se mantenían estables (creatinina: 1,6 mg/dL). A los dos días de iniciarse el tratamiento con claritromicina, la concentración sanguínea de tacrolimus se elevó a 52 ng/mL, lo que obligó a suspender el AcN durante 24 h y posteriormente disminuir la dosis a 3 mg / 12 h. Las concentraciones disminuyeron progresivamente, pero la creatinina se elevó hasta 4.9 mg/dL. Posteriormente la función renal se recuperó. Una vez finalizada la pauta antibiótica las dosis de tacrolimus se volvieron a aumentar para mantener las concentraciones del AcN dentro del intervalo terapéutico.

#### Discusión

- Tacrolimus es sustrato e inhibidor de Gp-P y sustrato de CYP3A4. Sus principales vías metabólicas son hidroxilación y desmetilación a través del sistema enzimático CYP3A4.
- Claritromicina es inhibidor de Gp-P y sustrato e inhibidor de CYP3A4. El CYP3A4 es el responsable del metabolismo hepático del fármaco.
- Interacción por mecanismo competitivo.

#### • Antirretrovirales.

El tratamiento antirretroviral de gran actividad, con un mínimo de 3 principios activos, ha permitido convertir el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en un proceso crónico y a los pacientes infectados en candidatos a trasplante por fallo terminal hepático o renal. Con la excepción del tipranavir y lopinavir, los inhibidores de las proteasas (IP) son inhibidores potentes del CYP3A4, siendo el ritonavir el más activo<sup>94, 95, 96</sup>.

**CASO CLÍNICO****Interacción entre lopinavir/ritonavir y nelfinavir con tacrolimus<sup>96</sup>**

- *Paciente varón de 42 años con hepatitis C y VIH+ al que se efectúa un trasplante hepático. El tratamiento inmunosupresor consiste en metilprednisona y tacrolimus (4 mg/12h). Las concentraciones pre dosis del AcN oscilan entre 10 y 15 ng/mL.*
- *Al sexto día del trasplante se evalúa la cinética de tacrolimus. A las 12h de efectuarse el estudio, se inicia tratamiento con Kaletra (400 mg de lopinavir y 100 mg de ritonavir)/12h y se modifica la pauta de tacrolimus: dosis nocturna de 2 mg y suspensión durante 2 días.*
- *Tras la quinta dosis de Kaletra, el paciente recibe 1 mg de tacrolimus y se efectúa otro estudio cinético. A las 24 h post dosis la concentración de tacrolimus era de 49 ng/mL y a las 60 h de 20.6 ng/mL, sin ninguna dosis adicional. Durante 38 días, el paciente no requirió dosis de AcN (niveles alrededor de 7 ng/mL) y aparecieron picos de concentración.*
- *En este punto aparece ictericia, la bilirrubina se eleva a 5 mg/dL y se detecta recurrencia del virus C. Se suspende Kaletra por sospecha de toxicidad. Se adecua la pauta de tacrolimus en base a sus concentraciones sanguíneas (recibe aproximadamente 20 mg/semana).*
- *A los 17 días se inicia tratamiento con nelfinavir y se suspende tacrolimus durante 30 días manteniéndose sus concentraciones entre 3 y 10 ng/mL. Finalmente tacrolimus se reintroduce a dosis de 0.5 mg/semana.*

**Discusión**

- Los autores postulan que Kaletra inhibe totalmente el CYP3A4 y la acción de la GpP, aumentando la excreción biliar del fármaco y su reabsorción intestinal.
- El establecimiento de la circulación entero-hepática, que no se observa en ausencia de Kaletra, explicaría los picos de concentración que pueden producirse, incluso sin dosis adicionales de tacrolimus.

**• Rifampicina**

La rifampicina es un potente inductor del citocromo P450, de la Gp-P y de los mecanismos de glucuronidación. Su adición a la terapia requiere incrementos importantes de dosis que deben individualizarse para cada paciente<sup>97</sup>.

**Tabla 12.**  
Efecto de la rifampicina sobre los inmunosupresores<sup>97</sup>

CsA	Disminuye su concentración aproximadamente a la mitad. La interacción aparece hacia el 5º día del inicio de la terapia y desaparece hacia el 9º día de la suspensión de rifampicina.
Tacrolimus	Puede disminuir hasta 5 veces su concentración sanguínea
MPA	A través de la inducción de la uridilglucuronotransferasa intestinal, hepática y renal se describen incrementos del aclaramiento y disminución de las concentraciones plasmáticas (entre un 50 y un 70%)
Everolimus	En voluntarios sanos se constata: aumento aclaramiento: 172%, disminución semivida de eliminación: 26%, disminución AUC: 63%
Sirolimus	Aumento del aclaramiento (unas 5.5 veces) y reducción del AUC (superior al 80%) No se recomienda la coadministración de Sirolimus y rifampicina

**Idea clave**

- *En las asociaciones de inmunosupresores con antifúngicos, macrólidos, antirretrovirales y rifampicina, deben monitorizarse estrechamente las concentraciones sanguíneas de todos los inmunosupresores, fundamentalmente, al inicio y al final del tratamiento conjunto, dada la intensidad e importancia clínica que puedan tener las interacciones farmacocinéticas.*

**• Antiepilépticos**

Los antiepilépticos como fenobarbital, fenitoína, carbamazepina y oxcarbacepina son inductores del citocromo P450 y de la Gp-P. Su coadministración en la terapia con inmunosupresores puede requerir incrementos importantes de dosis que deben individualizarse para cada paciente<sup>80, 81, 83, 84, 85</sup>.

**• Antiviricos hepatitis C.**

Los antiviricos para el tratamiento de la hepatitis C crónica como boceprevir y telaprevir son potentes inhibidores del CYP3A4/5. Aunque no se ha estudiado la seguridad y eficacia de estos fármacos con inmunosupresores, se desaconseja su administración conjunta ya que la exposición de éstos puede verse incrementada con lo que podría aumentar o prolongar sus efectos terapéuticos y reacciones adversas<sup>98, 99</sup>.

- **Otras interacciones medicamentosas relevantes.**

Deberá tenerse precaución cuando se utilice **ciclosporina** y **tacrolimus** junto con otros **fármacos nefrotóxicos**: aminoglucósidos, ciprofloxacino, vancomicina, trimetoprim (con sulfametoxazol); fármacos antiinflamatorios no esteroideos (incluidos diclofenaco, naproxeno, sulindaco); melfalán, antagonistas del receptor H2 de la histamina (p. ej. ranitidina); metotrexato; asimismo, deberá realizarse una monitorización cuidadosa de la función renal (en particular de la creatinina sérica) si se administra simultáneamente ciclosporina con cualquiera de estos medicamentos. Si se produce un deterioro significativo de la función renal, deberá reducirse la dosis del fármaco coadministrado. Se han observado interacciones más débiles entre tacrolimus con clotrimazol, claritromicina, josamicina, nifedipino, nicardipino, diltiazem, verapamilo, danazol, etinilestradiol, omeprazol y nefazodona. Se ha demostrado *in vitro* que las siguientes sustancias son inhibidores potenciales del metabolismo de tacrolimus: **bromocriptina, cortisona, dapsona, ergotamina, gestodeno, lidocaína, mefenitoína, miconazol, midazolam, nilvadipino, noretisterona, quinidina, tamoxifeno, troleandomicina**. Se ha descrito que el **zum de pomelo** eleva el nivel sanguíneo de **tacrolimus**, y por lo tanto debe evitarse la administración conjunta. **Lansoprazol** puede inhibir potencialmente el metabolismo de tacrolimus mediado por CYP3A4, y por lo tanto aumentar las concentraciones de **tacrolimus** en sangre total<sup>100</sup>.

- **Plantas medicinales: Hipérico (Hierba de San Juan).**

Estudios observacionales realizados en nuestro entorno indican que más de un 20% de pacientes que siguen tratamientos crónicos consumen hierbas medicinales por propia iniciativa o por consejo de no especialistas. En numerosos ensayos y casos clínicos publicados se constata que el hipérico, utilizado en desordenes depresivos moderados, en la ansiedad y la fatiga nerviosa, interacciona con AcN y mTOR<sup>101,102,103</sup>.

#### CASO CLÍNICO

##### Interacción entre hipérico y CsA<sup>101, 103</sup>

- *En un ensayo clínico abierto 11 pacientes trasplantados renales recibieron 600 mg de hipérico durante 14 días asociado al régimen habitual de CsA (media: 2,7 mg/Kg/día). A las 2 semanas del tratamiento concomitante, las concentraciones de CsA descendieron de manera significativa en un 46%. Las dosis de CsA debieron incrementarse hasta un valor medio de 4,2 mg/Kg/día.*

#### Discusión

- El hipérico incrementa la expresión de Gp-P.
- El hipérico es inhibidor e inductor de CYP3A4 intestinal y hepático. Su efecto neto es tiempo dependiente. A largo plazo reduce significativamente las concentraciones sanguíneas del inmunosupresor.
- Se recomienda evitar la administración concomitante de hipérico con AcN y/o mTOR

#### 4.2. Inmunosupresores en esclerosis múltiple

Es este aparatado se incluyen los fármacos inmunosupresores indicados en el tratamiento de la EM y sus diferentes situaciones clínicas, destacando el fingolimod, natalizumab y acetato de glatirámico.

##### 4.2.1. Fingolimod.

Este fármaco se metaboliza de forma predominante por el isoenzima CYP4F2. Según datos de la ficha técnica no se descarta que también se metabolice por el CYP3A4. También, por sus efectos inmunomoduladores puede interactuar con fármacos inmunosupresores. Los principios activos que disminuyan el ritmo cardíaco también pueden generar IF<sup>105</sup>.

- **Fármacos cuya asociación debe evitarse.** En general los fármacos que puedan afectar la inmunidad como son los **antineoplásicos, inmunosupresores o inmunomoduladores**, deben evitarse, ya que pueden generar efectos aditivos sobre el sistema inmune. Se debe tener especial precaución cuando se cambia a los pacientes con EM de un tratamiento de larga duración con efectos inmunomoduladores, tales como natalizumab y mitoxantrona. Deben evitarse las **vacunas de virus vivos**, por el riesgo de infecciones y considerar que la vacunación, en general, puede ser menos efectiva durante y al menos dos meses después del tratamiento con el fármaco.

Tampoco debería administrarse de forma concomitante con **beta-bloqueantes** y otros fármacos que pueden reducir el ritmo cardíaco, como son; **antiarrítmicos de clase Ia y III, bloqueadores de los canales de calcio, ivabradina, verapamilo y diltiazem**, también la **digoxina**, y fármacos **anticolinesterásicos y pilocarpina** por su efectos en el ritmo cardíaco. La administración conjunta de estos fármacos durante el inicio del tratamiento con fingolimod puede asociarse con bradicardia grave y bloqueo cardíaco.

Hay datos sobre la asociación de fingolimod con atenolol y diltiazem, que puede causar bradicardia. Si se considera necesaria la administración conjunta con estos fármacos, la ficha técnica indica prolongar la monitorización cardíaca al menos durante toda la noche de inicio del tratamiento conjunto con fingolimod<sup>105</sup>.

No hay datos específicos de la administración conjunta con **fármacos que prolongan el intervalo QT**. Fingolimod lo puede incrementar aunque se desconoce la relevancia clínica. Según datos de la ficha técnica se debería evitar la administración conjunta con los fármacos que puedan prolongar el intervalo QTc en los pacientes con factores de riesgo relevante, por ejemplo con hipokalemia o prolongación congénita del intervalo QT.

- **Fármacos que potencialmente pueden interactuar:** Hay datos de que el isoenzima CYP3A4 puede metabolizar el fingolimod, por lo que debe tenerse especial precaución con fármacos que puedan inhibir este isoenzima como son: **inhibidores de proteasa, antifúngicos azólicos, y macrólidos como claritromicina eritromicina o telitromicina**. La administración conjunta con **ketoconazol** generó un incremento de 1,7 veces el AUC de fingolimod. No hay datos, hasta el momento, sobre los efectos en el metabolismo de fingolimod de los fármacos inductores potentes del isoenzima CYP3A4. Tampoco se espera IF con fármacos inductores o inhibidores de proteínas transportadoras así como posibles IF con anticonceptivos orales. La administración conjunta con ciclosporina no afectó la biodisponibilidad del inmunosupresor ni de fingolimod<sup>105</sup>.

#### Idea clave

- *Fingolimod genera principalmente interacciones de carácter farmacodinámico, debiéndose evitar la administración conjunta con fármacos inmunomoduladores, y fármacos que disminuyan la frecuencia cardíaca.*

#### 4.2.2. Natalizumab

Natalizumab es un anticuerpo humanizado recombinante con una actividad inmunomoduladora o inmunosupresora, que evita la migración de los leucocitos mononucleares a través del endotelio hacia el tejido parenquimatoso inflamado. Básicamente se esperan IF de carácter farmacodinámico, ya que no presenta un metabolismo mediado por el citocromo P450. El riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) producida por el virus JC, puede incrementarse por la administración previa de inmunosupresores<sup>106</sup>.

- **Fármacos cuya asociación debe evitarse:** Está contraindicado en combinación con **interferones beta** o con **acetato de glatirámero**. Debe considerarse que los pacientes que hayan estado tratados con fármacos inmunosupresores como mitoxantrona, ciclofosfamida, y azatioprina, pueden presentar una inmunodepresión prolongada, incluso después de suspender la administración y aumentar el riesgo de LMP. Los pacientes con mayor riesgo serán los que presentan anticuerpos anti-VJC positivos, han recibido más de 2 años de tratamiento con natalizumab y además han recibido tratamiento inmunodepresor previo.

- **Fármacos que potencialmente pueden interactuar:** **Se recomienda evitar la vacunación con vacunas vivas**, y precaución con las vacunas no vivas ya que puede alterarse la respuesta inmunitaria.

#### 4.2.3. Acetato de glatirámero

La evidencia disponible sobre las IF de este fármaco es muy escasa. Está contraindicada su administración conjunta con natalizumab. La administración conjunta con corticosteroides ha mostrado una incidencia elevada de reacciones en el lugar de la inyección. Según datos de estudios *in vitro* el acetato de glatirámero se une a proteínas plasmáticas, por lo que puede desplazar a otros fármacos de su unión. Se desconoce la relevancia clínica que pueda tener<sup>107</sup>.

### 5. TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR

El tratamiento inicial de la hipertensión pulmonar (HAP) debe ser dirigido a la causa subyacente de la HAP. Se debe considerar la utilización de varias terapias en todos los pacientes con HAP, que incluyen **diuréticos, oxígeno, anticoagulantes y digoxina**. Las interacciones más relevantes de estos fármacos ya han sido descritas en módulos anteriores.

Los pacientes con HAP persistente, cuya clase funcional es II, III o IV a pesar del tratamiento de la causa subyacente deben recibir terapia avanzada, que es la dirigida hacia la propia HAP, que incluye tratamiento con prostanoideos, antagonistas de los receptores de la endotelina, inhibidores de fosfodiesterasa 5 o, raramente, antagonistas del calcio<sup>102</sup>.

#### 5.1. Bloqueadores de los canales de calcio

Los bloqueadores de los canales de calcio (BCC) predominantemente utilizados en los estudios conocidos han sido el **nifedipino, el diltiazem y el amlodipino**, con un énfasis especial en los dos primeros. La elección de BCC se basa en la frecuencia cardíaca del paciente en la situación basal, con bradicardia relativa que favorece al amlodipino y al nifedipino y taquicardia relativa que favorece al diltiazem.

El **diltiazem** y el **nifedipino** son sustratos del CYP3A4 y susceptibles de interactuar con

numerosos fármacos metabolizados por esta vía. En algunos casos estas interacciones pueden conducir a una elevación plasmática de las concentraciones del antagonista del calcio y en otros pueden aumentar los niveles plasmáticos del competidor. **Amlodipino** es una excepción, porque, a pesar de su amplio uso, no se han descrito interacciones relevantes relacionadas con el CYP3A4.

**Nifedipino** tiende a aumentar la perfusión hepática, conduciendo potencialmente a un metabolismo de primer paso aumentado de sustancias como **propranolol**, reduciendo así sus niveles plasmáticos.

**Diltiazem** inhibe la oxidación hepática de algunos fármacos, y como consecuencia aumenta sus niveles en sangre. Ésto ocurre con sustancias como **ciclosporina**, **carbamazepina**, **algunas estatinas**, **inhibidores de proteasa** o **quinidina**.

Los bloqueantes de los canales del calcio pueden interactuar con inmunosupresores como **tacrolimus** y **ciclosporina** por inhibición de su metabolismo, incrementando sus niveles plasmáticos y sus efectos adversos.

## 5.2. Prostanoides

El uso clínico de la **prostaciclina** en los pacientes con HAP se ha extendido por la síntesis de análogos estables que poseen diferentes propiedades farmacocinéticas, pero que comparten efectos farmacodinámicos similares desde el punto de vista cualitativo.

Los **análogos de prostaciclina** pueden inhibir la agregación plaquetaria. El uso concomitante con **antiagregantes** o **anticoagulantes** puede incrementar el riesgo de sangrado, por lo que se debe tener precaución si se utilizan asociados.

La prostaciclina endógena (PGI<sub>2</sub>) es un potente vasodilatador, y los análogos de prostaciclina son capaces de producir una dilatación significativa a nivel de los vasos pulmonares y sistémicos. Por lo tanto, se debe tener precaución al administrar estos análogos con **fármacos antihipertensivos** ya que pueden exacerbar su acción hipotensora.

### 5.2.1. Epoprostenol

El epoprostenol (prostaciclina sintética) está disponible a modo de preparado liofilizado para infusión IV. Tiene una vida media corta (3-5 min) y se mantiene estable en temperatura ambiente durante sólo 8 h. Esto explica la necesidad de administrarlo continuamente por medio de una bomba de infusión y un catéter con túnel permanente.

Un estudio retrospectivo<sup>103</sup> de 31 pacientes con HAP que estaban recibiendo **anticoagulación y epoprostenol** registró 11 episodios de sangrado en 9 pacientes (29%). De los 11 episodios, 9 fueron de origen alveolar.

### 5.2.2. Lloprost

El iloprost es un análogo de la prostaciclina químicamente estable disponible para su administración IV, oral o en aerosol.

Los resultados de un estudio en humanos mostraron que **iloprost** no afecta la farmacocinética de dosis múltiples orales de **digoxina** en los pacientes y que iloprost no tuvo ningún impacto sobre la farmacocinética de la coadministración de t-PA<sup>104</sup>.

Aunque no se han realizado estudios clínicos, estudios "in vitro" en los que se ha investigado el potencial inhibidor de iloprost sobre la actividad enzimática del citocromo P-450 revelaron que no es de esperar una inhibición relevante del metabolismo de los fármacos por esta vía enzimática por iloprost.

### 5.2.3. Beraprost

El beraprost es el primer análogo de la prostaciclina químicamente estable y activo por vía oral. Todavía no está comercializado.

#### **Idea clave**

- *La prostaciclina endógena (PGI<sub>2</sub>) es un potente vasodilatador, por lo que se debe tener precaución al administrar estos análogos con fármacos antihipertensivos, ya que pueden exacerbar su acción hipotensora.*

## 5.3 Antagonistas del receptor de la endotelina.

Son sustancias que impiden la unión de la endotelina-1 con su receptor. La endotelina-1 es una molécula pequeña que produce cambios en los vasos sanguíneos y ayuda a regular la presión arterial. Los antagonistas de los receptores de la endotelina se han propuesto recientemente como una alternativa a los tratamientos tradicionales de la hipertensión arterial pulmonal.

### 5.3.1 Bosentán

El bosentán es un inductor de las isoenzimas CYP3A4 y CYP2C9. Las concentraciones plasmáticas de los fármacos metabolizados por estas isoenzimas se reducirán cuando se coadministran con bosentán. El bosentán también se metaboliza por estas isoenzimas, de manera que su inhibición puede aumentar la concentración plasmática del bosentán. Además de las interacciones que figuran en la tabla 13, una combinación de un **potente inhibidor del CYP3A4 (ketoconazol o ritonavir)** y/o un **inhibidor del CYP2C9** (p. ej., **amiodarona o fluconazol**) con **bosentán** puede causar un importante aumento potencialmente contraindicado en las concentraciones plasmáticas del bosentán. Teóricamente, las interacciones pueden ocurrir con **itraconazol, tacrolimus, sirolimus, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, dapsona y hierba de San Juan**<sup>102</sup>.

**Tabla 13.**  
Interacciones entre fármacos potencialmente importantes con bosentan<sup>106</sup>

Mecanismo de interacción	Fármaco que interactúa	Interacción
Inductor CYP3A4	Sildenafil	Las concentraciones de sildenafil se reducen un 50%; las de bosentan aumentan un 50%. El ajuste de dosis puede no ser necesario para ninguno de ellos.
Sustrato CYP3A4	Ciclosporina	Las concentraciones de ciclosporina se reducen un 50%; las de bosentan aumentan al cuádruple. Combinación contraindicada.
Sustrato CYP3A4	Eritromicina	Aumentan las concentraciones de bosentan. Puede no ser necesario un ajuste de la dosis de bosentan durante un proceso corto
Sustrato CYP3A4	Ketoconazol	Se duplican las concentraciones de bosentan
Sustrato CYP3A4 + inhibidores de la bomba de sal biliar	Glibenclamida	Mayor incidencia de aminotransferasas elevadas. Descenso potencial del efecto hipoglucémico de la glibenclamida. Combinación contraindicada.
Sustrato CYP2C9 y CYP3A4	Fluconazol, amiodarona	Las concentraciones de bosentan aumentan considerablemente. Combinación potencialmente contraindicada
Inductores CYP2C9 y CYP3A4	Rifampicina, fenitoína	Las concentraciones de bosentan disminuyen un 58%. La necesidad de un ajuste de la dosis es incierta.
Inductor CYP2C9	Inhibidores de la HMG-CoA reductasa	Las concentraciones de simvastatina se reducen un 50%; efectos similares probables con atorvastatina. Deberían supervisarse los valores de colesterol
Inductor CYP2C9	Warfarina	Aumentan el metabolismo de la warfarina, puede requerir el ajuste de la dosis de warfarina. Se recomienda intensificar la observación de la warfarina después del inicio, pero el ajuste de la dosis suele ser innecesario
Inductor CYP2C9 y CYP3A4	Anticonceptivos hormonales	Disminuyen los niveles hormonales. Anticoncepción poco fiable

#### Idea clave

- El bosentan es un inductor del citocromo P450 isoenzimas CYP3A4 y CYP2C9. Las concentraciones plasmáticas de los fármacos metabolizados por estas isoenzimas se reducirán cuando se coadministran con él.

#### Idea clave

- El bosentan también se metaboliza por estas isoenzimas, de manera que su inhibición puede aumentar la concentración plasmática del bosentan.

### 5.3.2. Sitaxentán

El sitaxentán es un inhibidor del CYP2C9 y un inhibidor débil del CYP3A4/5, CYP2C19 y CYP2C8. Se metaboliza por el CYP2C9 y el CYP3A4/5. El **sitaxentán** también puede ser un sustrato para las proteínas de transporte de anión orgánico, y las concentraciones en plasma del sitaxentán pueden elevarse a causa de los fármacos que interactúan con las proteínas de transporte de anión orgánico, como la **ciclosporina, algunas estatinas y fármacos para la tuberculosis**. El sitaxentán aumenta la exposición a estrógenos cuando se administra con agentes **anticonceptivos orales**, lo que puede resultar en un riesgo teóricamente mayor de tromboembolia.

En diciembre de 2010, debido a la aparición de varios casos de daño hepático agudo con desenlace mortal, el fármaco dejó de comercializarse.

**Tabla 14.**  
Interacciones entre fármacos potencialmente importantes con sitaxentan<sup>105</sup>

Mecanismo de interacción	Fármaco que interactúa	Interacción
Inhibidor CYP2C9	Warfarina	Inhibe el metabolismo de la warfarina, es necesario reducir la dosis de warfarina un 80% cuando se comienza con el sitaxentán y cuando se intensifica la observación del INR
Inhibición del transportador OATP <sup>a</sup>	Ciclosporina	Aumentan las concentraciones de sitaxentan; combinación contraindicada

<sup>a</sup> OATP: proteínas transportadoras de anión orgánico (*del inglés organic anion transporter proteins*).

### 5.3.3. Ambrisentán

Los resultados obtenidos en los estudios realizados sugieren que ambrisentán no tiene un efecto inductor sobre la isoenzima CYP3A4. No interacciona con sildenafil, tadalafil, ketoconazol, warfarina, digoxina, ni anticonceptivos orales. La **ciclosporina A** inhibe múltiples enzimas metabólicos y transportadores con lo que se ha de tener precaución en el momento de coadministración con **ambrisentán**.

**Tabla 15.**  
Interacciones entre fármacos potencialmente importantes con ambrisentán<sup>105</sup>

Mecanismo de interacción	Fármaco que interactúa	Interacción
(?)	Ciclosporina, ketoconazol	Prudencia al coadministrar ambrisentán con ciclosporina y ketoconazol.

### 5.4. Inhibidores de la fosfodiesterasa 5

A nivel fisiológico, el principal neurotransmisor responsable de la erección es el óxido nítrico (ON), y sus efectos están mediados por monofosfato de guanosa cíclico cuya actividad es regulada por la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5). La inhibición de la PDE5, con **sildenafil**, **tadalafil** y **vardenafile**, aumenta la calidad de la erección prolongando la bioactividad del ON.

#### 5.4.1. Sildenafil

El sildenafil se metaboliza por el CYP3A4 (vía principal) y por el CYP2C9 (vía secundaria).

El análisis de los datos farmacocinéticos de los ensayos clínicos en HAP, indicó una reducción del aclaramiento de **sildenafil** y/o un aumento de la biodisponibilidad oral cuando se administró concomitantemente con **sustratos del CYP3A4** y con la combinación de sustratos del CYP3A4 y **beta-bloqueantes**. Estos fueron los únicos factores con un impacto estadísticamente significativo sobre la farmacocinética de sildenafil en pacientes con HAP.

La exposición a sildenafil en pacientes que recibían sustratos del CYP3A4 y sustratos del CYP3A4 junto con beta-bloqueantes fue un 43% y un 66% mayor, respectivamente, comparada con la de pacientes que no recibían este tipo de medicamentos.

Su administración en HAP junto a **telaprevir** o a **boceprevir** está contraindicada, debido al riesgo de elevación de concentraciones de **sildenafil** y toxicidad (hipotensión, cambios visuales, síncope, priapismo), pero si se utiliza para la disfunción eréctil, se permite una dosis máxima de 25 mg cada 48 horas. El presunto mecanismo de esta interacción es la

inhibición por parte de telaprevir o beceprevir del CYP3A4 que media el metabolismo del sildenafil<sup>105</sup>.

En el caso de administración conjunta con **inhibidores del CYP3A4**, como **eritromicina** o **saquinavir**, debe considerarse una reducción de la dosis a 20 mg dos veces al día. Se recomienda una reducción de la dosis a 20 mg una vez al día en el caso de la administración concomitante con inhibidores del CYP3A4 más potentes como claritromicina, telitromicina y nefazodona.

Los **inductores CYP3A4**, como **carbamazepina**, **fenitoína**, **fenobarbital**, **rifampicina** y **hierba de San Juan** pueden disminuir las concentraciones de sildenafil de manera significativa.

#### Idea clave

- Puede requerirse un ajuste de la dosis de sildenafil cuando se administra conjuntamente con inhibidores o inductores del CYP3A4.

**Tabla 16.**  
Interacciones entre fármacos potencialmente importantes con sildenafil

Mecanismo de interacción	Fármaco que interactúa	Interacción
Sustrato CYP3A4	Bosentán	Las concentraciones de sildenafil disminuyen un 50%; las de bosentán aumentan un 50%. El ajuste de la dosis puede no ser necesario en ninguno de ellos
Sustrato CYP3A4	Inhibidores de la HMG-CoA reductasa	Las concentraciones de simvastatina / atorvastatina pueden aumentar a través de una competición por el metabolismo. Pueden aumentar los valores de sildenafil. Posible mayor riesgo de rhabdomiolisis
Sustrato CYP3A4	Inhibidores de la proteasa VIH	El ritonavir y el saquinavir aumentan notablemente los valores de sildenafil. Los ajustes de las dosis de sildenafil suelen ser necesarios
Inductor CYP3A4	Fenitoína	Las cifras de sildenafil pueden disminuir
Sustrato CYP3A4	Eritromicina	El aumento de las concentraciones de sildenafil puede no requerir un ajuste de la dosis en los procesos cortos
Sustrato CYP3A4	Ketoconazol	Aumentan las concentraciones de sildenafil. El ajuste de la dosis puede no ser necesario

Continuación Tabla 16.

Tabla 16. Interacciones entre fármacos potencialmente importantes con sildenafil		
Mecanismo de interacción	Fármaco que interactúa	Interacción
Sustrato CYP3A4	Cimetidina	Aumentan las concentraciones de sildenafil. El ajuste de la dosis puede no ser necesario
GMP	Nitratos, nicorandil	Hipotensión sistémica profunda; combinación contraindicada

#### 5.4.2. Tadalafilo

Los estudios realizados han confirmado que **tadalafilo** no inhibe ni induce a las isoformas del CYP450, incluyendo CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1 y CYP2C9.

Su administración en HAP junto a **telaprevir** o **boceprevir** está contraindicada, debido al riesgo de elevación de concentraciones de tadalafilo y toxicidad (hipotensión, cambios visuales, síncope, priapismo), pero si se utiliza para la disfunción eréctil, se permite una dosis máxima de 10 mg cada 72 horas<sup>105</sup>.

Tabla 17. Interacciones entre fármacos potencialmente importantes con tadalafilo		
Mecanismo de interacción	Fármaco que interactúa	Interacción
Sustrato CYP3A4	Bosentán	Las concentraciones de tadalafilo en plasma disminuyen un 42%; las de bosentán, sin cambios significativos. El ajuste de dosis puede no ser necesario
GMP	Nitratos, nicorandil	Hipotensión sistémica profunda; combinación contraindicada

#### 5.4.3. Terapia de combinación

Se ha propuesto que la combinación de agentes farmacológicos con diferentes mecanismos de acción puede producir un efecto aditivo o puede inducir el mismo efecto con dosis más bajas de cada agente:

- En el estudio BREATHE-2, la adición de **bosentán** a **epoprostenol** o **treprostinil** (no comercializado en España) mejoró los resultados comparados con la adición de placebo, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa<sup>106</sup>.

- En el estudio TRYUMPH, la adición de **treprostinil** inhalado a **bosentán** o **sildenafil** mejoró la distancia recorrida en la prueba de marcha de 6 minutos y la calidad de vida, pero no hubo diferencias en el tiempo hasta empeoramiento clínico, la disnea o la clase funcional<sup>107</sup>.
- En un estudio con 257 pacientes, la adición de **sildenafil** al tratamiento a largo plazo con **epoprostenol** mejoró la capacidad de ejercicio, los parámetros hemodinámicos, la calidad de vida y el tiempo hasta empeoramiento de la clínica. No hubo diferencias en cuanto a la disnea<sup>108</sup>.
- En un estudio prospectivo de cohorte, la adición de **sildenafil** a **bosentán** mejoró la capacidad de ejercicio y la clase funcional de la OMS<sup>109</sup>.
- En otro estudio prospectivo de cohorte, la combinación **iloprost-sildenafil** mejoró la capacidad de ejercicio, la clase funcional y la hemodinámica en aquellos pacientes con deterioro clínico a pesar del tratamiento en monoterapia con iloprost<sup>110</sup>.
- La adición de **iloprost** a **bosentán** es la combinación menos clara. En un estudio comparativo no se mejoró la distancia caminada en seis minutos con la adición de iloprost al tratamiento crónico con bosentán<sup>111</sup>.

## 6. TRATAMIENTO DE LA DISFUNCIÓN ERÉCTIL.

El tratamiento de hombres con disfunción eréctil tiene como objetivo la restauración de las dos funciones sexuales vitales: la capacidad de adquirir y mantener la erección del pene, y la reactivación de la libido. El tratamiento óptimo varía según la causa de la disfunción eréctil: inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (PDE-5), fármacos vasoactivos autoinyectables en el pene, bombas de vacío o prótesis de pene<sup>112</sup>.

### 6.1. Inhibidores de la fosfodiesterasa 5.

Para la terapia de primera línea de la disfunción eréctil, se recomiendan los inhibidores de la fosfodiesterasa 5, debido a su eficacia, facilidad de uso y perfil favorable de efectos secundarios: **sildenafil**, **vardenafilo** y **tadalafilo** parecen ser igual de eficaces, pero tadalafilo tiene una duración de acción más prolongada.

- La combinación de cualquiera de ellos con los **nitratos** está contraindicada, debido a que la vasodilatación que producen puede llevar a una hipotensión severa y síncope. Si un hombre que a tomado **sildenafil** o **vardenafilo** tiene un síndrome isquémico agudo, no debe recibir nitratos en el plazo de 24 horas (o más en el caso de disfunción renal o hepática). En el caso del **tadalafilo**, aunque el tiempo de la interacción no parece prolongarse a pesar de su vida media más larga, se aconseja aumentar este periodo a 48 horas<sup>113</sup>.

- Los **antagonistas alfa adrenérgicos**, que son comúnmente utilizados para el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata, también pueden causar hipotensión sintomática cuando se combinan con inhibidores de PDE-5. **Tamsulosina** es el menos propenso a causar hipotensión ortostática. Se recomienda que los pacientes en tratamiento con antagonistas alfa adrenérgicos estén estables antes de iniciar un inhibidor de PDE-5, y que se inicie con la dosis más baja. Del mismo modo, en pacientes que ya toman inhibidores de PDE-5, la terapia con **alfa bloqueantes** se debe iniciar con la dosis más baja.
- Los inhibidores de PDE-5 también deben evitarse en pacientes que toman medicamentos que pueden prolongar su vida media por bloqueo de la **CYP3A4** (como eritromicina, ketoconazol, inhibidores de la proteasa...). Si se usan, deben iniciarse con las dosis más bajas. Por otro lado, los fármacos que **inducen CYP3A4**, tales como rifampicina y fenitoína, pueden reducir la eficacia de los inhibidores de PDE-5.
- **Vardenafilo** produce una ligera prolongación del intervalo QT. Por lo tanto, no debe utilizarse en hombres con prolongación congénita de este intervalo o en tratamiento con **antiarrítmicos**, como quinidina, procainamida, amiodarona o sotalol.

#### Idea clave

- *La combinación de inhibidores de PDE-5 con los nitratos está contraindicada, debido a que la vasodilatación que producen puede llevar a una hipotensión severa y síncope.*

#### Idea clave

- *Los antagonistas alfa adrenérgicos, que son comúnmente utilizados para el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata, también pueden causar hipotensión sintomática cuando se combinan con inhibidores de PDE-5.*

## 6.2. Fármacos autoinyectables en el pene

**Alprostadilo**, **papaverina** y **fenolamina** también han sido utilizados para inducir la erección. Los tres son fármacos vasoactivos que se inyectan en el cuerpo cavernoso. A pesar de tener un efecto local, el riesgo de interacción no debe descartarse.

- Al parecer, no se han publicado informes de interacciones adversas entre el **alprostadil** intracavernoso (prostaglandina E1) y otros fármacos utilizados para tratar la disfunción eréctil, pero algunos laboratorios fabricantes afirman que los relajantes de músculo liso, como la **papaverina**, y como los antagonistas de los receptores  $\alpha$ -adrenérgicos (**fenolamina** intracavernosa) no deben utilizarse concomitantemente, dado el riesgo de que se produzca priapismo (erección anormal prolongada y dolorosa).
- En dos pacientes a los que se habían administrado 5 o 10 mg de **diazepam** por vía intravenosa como tratamiento de la ansiedad antes de una inyección intracavernosa de 60 mg de **papaverina** se presentaron erecciones demasiado prolongadas (duración de 5 y 6 h). La papaverina relaja las arteriolas que irrigan los cuerpos cavernosos, de manera que la presión aumenta. El aumento de la presión en los cuerpos cavernosos comprime las vénulas trabeculares, de manera que la presión sigue manteniendo la erección. El diazepam también relaja el músculo liso y, al parecer, esto se añade a los efectos de la papaverina. Los autores de la notificación aconsejan tener precaución al seleccionar la dosis de papaverina en pacientes en tratamiento con ansiolíticos, aunque parece que estos 2 casos en los que estuvo implicado el diazepam son los únicos registrados<sup>114</sup>.
- La administración concomitante de **papaverina y levodopa** no parece que vaya acompañada de complicaciones. Sin embargo, en vista de varias notificaciones sobre las interacciones adversas, sería prudente controlar de cerca la reacción del paciente. Los estudios bien comparados dan una idea satisfactoria de la situación general, pero no permiten identificar a los pacientes ocasionales que puedan verse afectados por una interacción<sup>115,116</sup>.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. del olmo E, Carrillo M, Aguilera S. Actualización del tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2. *Inf Ter Sist Nac Salud*, 2008; 32: 1-16.
2. Qassem Amir *et al.* Oral pharmacologic treatment of type 2 diabetes mellitus: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*, 2012; 156: 218-231.
3. Scheen AJ, Lefévre PJ. Antihyperglycaemic agents. *Drug Interactions of Clinical Importance. Drug Safety*, 1995;12 (1): 32-45.
4. Scheen AJ. *Drug Interactions of Clinical Importance with Antihyperglycaemic Agents: An Update. Drug Safety*, 2005; 28 (7): 601-631.
5. Ficha técnica de Actrapid. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/000424/WC500021658.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000424/WC500021658.pdf) [Consultado el 2 de abril de 2012].
6. Stockley IH. *Interacciones Farmacológicas*. 2ª ed. Barcelona: Pharma Editores; 2007.
7. Medinteract. Disponible en <http://www.medinteract.net> [Consultado el 3-6 de abril de 2012].
8. Becerril F, Prats M, Pata C, Torres R. Insulinas: ¿Cuándo Humanas, Cuándo Análogos? *El Comprimido*, 2008 (14). Disponible en: [http://www.elcomprimido.com/PDF/INSULINAS\\_cast.pdf](http://www.elcomprimido.com/PDF/INSULINAS_cast.pdf).
9. Ficha técnica de Actrapid. [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/000424/WC500021658.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000424/WC500021658.pdf) [Consultado el 2 de abril de 2012].
10. Ficha técnica de Actos. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000285/WC500021386.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000285/WC500021386.pdf) [Consultado el 3 de abril de 2012].
11. Llave Gomejo FJ, Actualización en el manejo de los antidiabéticos orales en Atención Primaria *Medicina de Familia*, 2008; 8 (2): 98-111.
12. Avila Lachica L. Biguanidas (Octubre 2010). Disponible en: <http://www.grupodiabetes.samfyc.cica.es/index.php/guia-clinica/guia-clinica/tratamiento/antidiabeticos-orales/152.html>

13. Ficha técnica de Metforminas. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima> [Consultado el 3 de abril de 2012].
14. Jain V, Sharma D, Prabhakar H, Dash HH. Metformin-associated lactic acidosis following contrast media-induced nephrotoxicity. *European Journal of Anaesthesiology*. 2008; 25: 166-167.
15. Aperis G, Paliouras C, Zervos A, Arvanitis A, Alivanis P. Lactic acidosis after concomitant treatment with metformin and tenofovir in a patient with HIV infection. *Journal of Renal Care* 2011; 37: 25-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1755-6686.2011.00209.x>.
16. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Comunicación sobre riesgo de medicamentos para profesionales sanitarios. Riesgo de alteraciones renales asociadas al uso de tenofovir Ref: 2006/02,. Disponible en: <http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/repaglinida.htm> [Consultado el 3 abril de 2012].
17. Avila Lachica L. Glitazonas (Octubre 2010). Disponible en: <http://www.grupodiabetessamfyc.cica.es/index.php/guia-clinica/guia-clinica/tratamiento/antidiabeticos-orales/149.html>.
18. Farmacología Básica y Clínica. Velázquez: (colaboradores). P. Lorenzo (*et al*)-18ª ed.- Buenos Aires; Madrid: Medica Panamericana (2008).
19. Scheen AJ. Pharmacokinetic interactions with thiazolidinediones. *Clin Pharmacokinetic*, 2007; 46 (1): 1-12.
20. Guía Práctica clínica sobre diabetes tipo 2. GUIASALUD: EN [http://www.guiasalud.es/egpc/diabetes/completa/apartado08/control\\_gluceamico.html](http://www.guiasalud.es/egpc/diabetes/completa/apartado08/control_gluceamico.html).
21. Avila Lachica L. Glitazonas (Octubre 2010). Disponible en: <http://www.grupodiabetessamfyc.cica.es/index.php/guia-clinica/guia-clinica/tratamiento/antidiabeticos-orales/153.html>
22. Fármacos secretagogos de insulina (J. Salvador Rodríguez, Escalada Sanmartin, J.). En: *La diabetes mellitus en la práctica clínica*. Buenos Aires; Madrid: Medica Panamericana, 2009.
23. Ávila Lachica L. Sulfonilureas (Octubre 2010) (<http://www.grupodiabetessamfyc.cica.es/index.php/guia-clinica/guia-clinica/tratamiento/antidiabeticos-orales/153.html>).
24. Ficha técnica de Amaryl. Disponible en: [www.agemed.es](http://www.agemed.es). [Consultado el 3 abril de 2012].
25. Ficha técnica de Diamicon. Disponible en: [www.agemed.es](http://www.agemed.es). [Consultado el 3 abril de 2012].
26. Ficha técnica de Tracleer. Disponible en: [www.agemed.es](http://www.agemed.es). [Consultado el 3 abril de 2012].
27. Rao AD, Kuhadiya N, Reynolds K, Fonseca VA. Is the combination of sulfonylureas and metformin associated with an increased risk of cardiovascular disease or all-cause mortality? A meta-analysis of observational studies. *Diabetes Care* 2008; 31: 1672-1678).
28. Ávila Lachica L. Meglitinidas (Julio 2010) <http://www.grupodiabetessamfyc.cica.es/index.php/guia-clinica/guia-clinica/tratamiento/antidiabeticos-orales/150.html>.
29. Ficha técnica de Starlix. Disponible en: [www.agemed.es](http://www.agemed.es). [Consultado el 3 abril de 2012].
30. Scheen AJ. Drug-drug and food-drug pharmacokinetic interactions with new insulinotropic agents repaglinide and nateglinide. *Clin Pharmacokinetic*. 2007; 46 (2): 93-108.
31. Ficha técnica de Novonorm. Disponible en: [www.agemed.es](http://www.agemed.es). [Consultado el 3 abril de 2012].
32. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Comunicación sobre riesgo de medicamentos para profesionales sanitarios. Contraindicación del uso concomitante de repaglinida y gemfibrozilo. Ref: 2003/07, 21 mayo 2003. Disponible en: <http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/repaglinida.htm> [Consultado el 4 abril de 2012].
33. Niemi M, Backman JT, Neuvonen M, Neuvonen PJ. Effects of gemfibrozil, itraconazole, and their combination on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of repaglinide: potentially hazardous interaction between gemfibrozil and repaglinide. *Diabetologia* 2003; 46: 347-351.
34. Niemi M *et al*. Effect of fluconazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of nateglinide. *Clin Pharmacol Ther*, 2003; 46: 347-351.
35. Bannasar ML. Interrogantes y lugar en la terapéutica de los nuevos antidiabéticos no insulínicos. El Comprimido, nº 19, Septiembre 2010. En: <http://elcomprimido-ibsalut.blogspot.com.es/2010/09/interrogantes-y-lugar-en-la-terapeutica.html> [Consultado el 4 de abril de 2012].
36. Cadime. Nuevos tratamientos para la diabetes mellitus tipo 2. ¿Qué aporta el efecto incretina? *Bol Ter Andal* 2009; 25 (2).

37. Ficha técnica de Byetta. [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000698/WC500051845.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000698/WC500051845.pdf) [Consultado el 5/4/2012].
38. Ficha técnica de Victoza. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001026/WC500050017.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001026/WC500050017.pdf) [Consultado el 5/4/2012].
39. Scheen J. Dipeptidylpeptidase-4 Inhibitors (Gliptins). *Clin Pharmacokinetic*, 2010; 49 (9): 573-88.
40. Ficha técnica de Onglyza. [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001039/WC500044316.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001039/WC500044316.pdf) [Consultado el 10 de enero de 2012].
41. Ficha técnica de Januvia. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000722/WC500039054.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000722/WC500039054.pdf) [Consultado el 14 de junio de 2012].
42. Ficha técnica de Galvus. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000771/WC500020327.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000771/WC500020327.pdf) [Consultado el 14 de junio de 2012].
43. Ficha técnica de Trajenta. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002110/WC500115745.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002110/WC500115745.pdf) [Consultado el 14 de junio de 2012].
44. Ficha técnica de Diastabol. Lab Sanofi-Aventis, S.A. [Consultado el 14 de febrero de 2012].
45. Ficha técnica de Acarbosa. En: [www.agemed.es](http://www.agemed.es) [Consultado el 9 de abril de 2012].
46. Fórez J *et al.* Farmacología humana. 4ª edición. Barcelona: Masson 2003.
47. Pfizer Canada Inc. Health Canada Endorsed Important Safety Information on Somavert. 2 Jun 2008. Disponible en: <http://www.hc-sc.gc.ca>.
48. Ficha técnica de Somavert. <http://www.agemed.es>. [Consultado el 14 de febrero de 2011].
49. Ficha técnica de Octreotida GP-Pharm. <http://www.agemed.es>. [Consultado el 14 de febrero de 2011].
50. Boetzk S, Hoeck KV, Verbrugghe W, Ramet J, Wojciechowski M, Jorens PG. Two unusual pediatric cases of dilutional hyponatremia. *Pediatric Emergency Care* 2010; 26: 503-505.
51. Garcia EBG, Ruitenber A, Madretsma GS, Hintzen RQ. Hyponatraemic coma induced by desmopressin and ibuprofen in a woman with von Willebrand's disease. *Haemophilia* 2003; 9: 232-234.
52. Ficha técnica de Minurin flas. <http://www.agemed.es>. [Consultado el 14 de febrero de 2011].
53. Ficha técnica de Glypressin. <http://www.agemed.es>. [Consultado el 14 de febrero de 2011].
54. Milián PM *et al.* Fármacos que prolongan en intervalo QT del electrocardiograma. *Medisur* 2006; 4 (3); 54-58.
55. <http://www.qtcdugs.org>. International Registry for Drug-Induced Arrhythmias. University of Arizona Health Sciences Center.
56. Ficha técnica de Syntocinon. <http://www.agemed.es>. [Consultado el 14 de febrero de 2011].
57. Ortiz M, Ulloa C, Troncoso P, Rabagliati R, Jara A. Hemorrhagic Cystitis secondary to adenovirus infection in a kidney transplant recipient: case report. *Transplantation Proceedings* 2009; 41: 2685-2687.
58. Omori N, Narai H, Tanaka T, Tanaka S, Yamadori I, Ichimura K, Yoshino T, Abe K, Manabe Y. Epstein-Barr virus-associated T/NK cell-type central nervous system lymphoma which manifested as a post-transplantation lymphoproliferative disorder in a renal transplant recipient. *Journal of Neuro-Oncology* 2008; 87: 189-191.
59. Kenneth *et al.* Drug Interactions Handbook. 2ª edición. Ohio: Lexi-Comp 2003.
60. Roddy K, Kao G, Dawn M, Bock J, Riedel D, Gilliam B. The arthritic fisherman. *American Journal of Medicine* 2008; 121: 287-289.
61. Jung N, Owczarczyk K, Hellmann M, Lehmann C, Fätkenheuer *et al.* Efficacy and safety of rituximab in a patient with active rheumatoid arthritis and chronic disseminated pulmonary aspergillosis and history of tuberculosis. *Rheumatology* 2008; 47: 932-933.
62. Ficha técnica de Proleukin. <http://www.agemed.es>. [Consultado el 14 de febrero de 2011].

63. Ficha técnica de Campto. <http://www.agemed.es>. [Consultado el 14 de febrero de 2011].
64. Van Bon AC, Wiersinga WM. Goserelin-induced transient thyrotoxicosis in a hypothyroid woman on L-thyroxine replacement. *Netherlands Journal of Medicine* 2008; 66: 256-258.
65. Ficha técnica de Gutron. <http://www.agemed.es>. [Consultado el 14 de marzo de 2011].
66. Ai-Leng K, Lai-San T, Kang-Hoe L, Gek-Kee L. Acute liver failure with concurrent bupropion and carbimazole therapy. *Annals of Pharmacotherapy* 2003; 37: 220-223.
67. Ficha técnica de Testopatch. <http://www.agemed.es>. [Consultado el 18 de marzo de 2011].
68. Moller BB, Ekelund B. Toxicity of cyclosporine during treatment with androgens. *N Engl J Med* 1985; 313: 1416.
69. Lin JH, Yamazaki M. Role of P-Glycoprotein in pharmacokinetics: Clinical implications. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42(1): 59-98.
70. Ross WB, Roberts D *et al*. Cyclosporine interaction with danazol and norethisterone. *Lancet* 1986, i:330.
71. Blatt J, Howrie C *et al*. Interaction between cyclosporine and danazol in pediatric patient. *J Ped Hematol/Oncol* 1996, 18: 95.
72. Koneru B, Hartner C *et al*. Effect of danazol on cyclosporine pharmacokinetics. *Transplantation* 1988, 45: 1001.
73. Stankovic I, Vlahovic-Stipac A, Putnikovic B, Cvetkovic Z, Neskovic AN. Concomitant administration of simvastatin and danazol associated with fatal rhabdomyolysis. *Clinical Therapeutics* 2010; 32: 909-914.
74. Hsieh C-Y, Chen C-H. Rhabdomyolysis and pancreatitis associated with coadministration of danazol 600 mg/d and lovastatin 40 mg/d. *Clinical Therapeutics* 2008; 30: 1330-1335.
75. Bjornsson TD, Callaghan JT *et al*. The conduct of in vitro and in vivo drug-drug interaction studies: a PhRMA perspective. *J Clin Pharmacol* 2003; 43 (5): 443-96.
76. Migali G, Tintillier M. Interaction between estradiol and tacrolimus in kidney-transplanted menopausal women. *NDT Plus* 2008; 1: 277-278.
77. Kroon LA. Drug interactions with smoking. *Am J Health Syst Pharm* 2007; 64: 1917-1921.
78. Skalli S, Zaid A, Soulaymani R. Drug Interactions with Herbal Medicines. *The Drug Monit* 2007; 29: 679-686.
79. Ficha técnica de Neotigason. <http://www.agemed.es>. [Consultado el 15 de abril de 2011].
80. Ficha técnica de Sandimmun Neoral. <http://www.agemed.es>. [Consultado el 2 de septiembre de 2013].
81. Manito N, Delgado JF, Arias M y col. "Problemática de la inmunosupresión a largo plazo y alternativas" en Aula sobre Trasplante de Órganos Sólidos 5. Cátedra de Trasplante UAM Roche. Ed. Drugs. Madrid 2005. 11-61.
82. Ficha técnica de Stada <http://www.agemed.es>. [Consultado el 2 de septiembre de 2013].
83. Ficha técnica de Advagraf. <http://www.ema.europa.eu> [Consultado el 2 de septiembre de 2013].
84. Ficha técnica de Rapamune. <http://www.ema.europa.eu> [Consultado el 2 de septiembre de 2013].
85. Ficha técnica de Certican. Consultado <http://www.ema.europa.eu> [Consultado el 2 de septiembre de 2013].
86. Ficha técnica de Micofenolato de mofetilo. Consultado <http://www.ema.europa.eu> [Consultado el 2 de septiembre de 2013].
87. Campana C, Regazzi MB, Buggia *et al*. Cyclosporin drug interactions. *Clin Pharmacokinet* 1999; 30: 141-179.
88. Saad AH, DePestel DD, Carver PL. Factors influencing the magnitude and clinical significance of drug interactions between azole antifungals and select immunosuppressants. *Pharmacotherapy* 2006; 26: 1730-1744.
89. Suroviec D, De Pestel DD, Carver PL. Concurrent administration of sirolimus and voriconazol: A pilot study assessing safety and approaches to appropriate management. *Pharmacotherapy* 2008; 28: 719-729.

90. Berge M, Chevalier P, benammar M *et al.* Safe management of tacrolimus together with posaconazole in lung transplant patients with cystic fibrosis. *Ther Drug Monit* 2009; 31: 396-399.
91. Capone D, Tarantino G, Gentile A *et al.* Effects of voriconazole on tacrolimus metabolism in a kidney transplant recipient. *J Clin Pharmacol and Ther* 2010; 35: 121-124.
92. Thomas LD, Miller GG and AST Infectious Diseases Community Practice. Interactions between antiinfective agents and immunosuppressants. *Am J Transpl* 2009; 9 (Suppl 4): S263-S266.
93. Kovarik JM, Beyer D, Bizot MN *et al.* Effect of multiple-dose erythromycin on everolimus pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 61: 35-38.
94. Marfo K, Greenstein S. Antiretroviral and immunosuppressive drug-drug interactions in human immunodeficiency virus-infected liver and kidney transplant recipients. *Trans Proc* 2009; 41: 3796-3799.
95. Jain AKB, Venkataramanan R, Shapiro R *et al.* The interaction between antiretroviral agents and tacrolimus in liver and kidney transplant patients. *Liver Transpl* 2002; 8: 841-845.
96. Jain AB, Venkataramanan R, Eghtesad B *et al.* Effect of coadministrated lopinavir and ritonavir (Kaletra) on tacrolimus blood concentration in liver transplantation patients. *Liver Transpl* 2003; 9: 954-960.
97. Baciewicz AM, Chrisman CR, Finch CK *et al.* Update on rifampin and rifabutin drug interactions. *Am J Med Sci* 2008, 335: 126-136.
98. Ficha técnica de Victrelis. <http://www.ema.europa.eu> [Consultado 2 de septiembre de 2013].
99. Ficha técnica de Incivo. <http://www.ema.europa.eu> [Consultado 2 de septiembre de 2013].
100. Christians U, Jacobsen W, Benet LZ *et al.* Mechanisms of clinical relevant drug interactions associated with tacrolimus. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41: 813-851.
101. Bauer S, Stormer E, Johne A *et al.* Alterations in cyclosporine A pharmacokinetics and metabolism during treatment with St John's wort in renal transplant patients B. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 55: 203-211.
102. Hebert mf, Park jm, Chen YL *et al.* Effects of St John's wort (*Hypericum perforatum*) on tacrolimus pharmacokinetics in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2004; 44: 89-94.
103. Cantarell C, Juarez JC, Montoro JB. Interacciones entre fármacos inmunosupresores y plantas medicinales. Fujisawa 2005. Pg 113-118.
104. Christians U, Jacobsen W, Benet LZ *et al.* Mechanisms of clinical relevant drug interactions associated with tacrolimus. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41: 813-851.
105. Ficha técnica de Gilenya. <http://www.aemps.gob.es/cima>. [Consultado 2 de septiembre de 2013].
106. Ficha técnica de Tisabri. <http://www.aemps.gob.es/cima>. [Consultado 2 de septiembre de 2013].
107. Ficha técnica de Copaxone. <http://www.aemps.gob.es/cima>. [Consultado 2 de septiembre de 2013].
108. Galiè N *et al.* Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar. *Rev Esp Cardiol.* 2009; 62(12):1464.e1-e58.
109. Ogawa A, Matsubara H, Fujio H, *et al.*, "Risk of Alveolar Hemorrhage in Patients with Primary Pulmonary Hypertension--Anticoagulation and Epoprostenol Therapy," *Circ J*, 2005, 69: 216-20
110. Ficha técnica de Ilomedin. <http://www.aemps.gob.es> [Consultado el 28/3/2012].
111. Lexi-Comp Online™ Interaction Monograph.
112. Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, *et al.* Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J* 2004; 24: 353.
113. McLaughlin VV, Benza RL, Rubin LJ, *et al.* Addition of inhaled treprostinil to oral therapy for pulmonary arterial hypertension: a randomized controlled clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:1915.
114. Simonneau G, Rubin LJ, Galiè N, *et al.* Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008; 149: 521.

115. Mathai SC, Girgis RE, Fisher MR, *et al.* Addition of sildenafil to bosentan monotherapy in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007; 29:469.
116. Ghofrani HA, Rose F, Schermuly RT, *et al.* Oral sildenafil as long-term adjunct therapy to inhaled iloprost in severe pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 158.
117. Hoeper MM, Leuchte H, Halank M, *et al.* Combining inhaled iloprost with bosentan in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2006; 28: 691.
118. Uptodate: Kathryn A Martin, MD. Treatment of male sexual dysfunction. [Consultado el 2/4/2012].
119. Kloner RA, Hutter AM, Emmick JT, *et al.* Time course of the interaction between tadalafil and nitrates. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:1855.
120. Vale JA, Kirby RS, Lees W. Papaverine, benzodiazepines, and prolonged erections. *Lancet* (1991) 337, 1552.
121. Montastruc JL, Rascol O, Belin J, Ane M, Rascol A. Does papaverine interact with levodopa in Parkinson's disease? *Ann Neurol* (1987) 22, 558–9.

---

**CAPÍTULO 14**  
**INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS DE LA FITOTERAPIA**  
**Juan Carlos Juárez Giménez**  
**y José Bruno Montoro Ronsano**

---

## 1. PRINCIPIOS BÁSICOS DE LA FITOTERAPIA: CONSUMO DE PLANTAS MEDICINALES Y MARCO LEGAL

En este capítulo se tratarán las plantas medicinales (PM) para las cuales se ha evidenciado algún tipo de interacción farmacológica (IF) o que potencialmente se puede producir por que incluyen en su composición algún principio activo que pueda generar interacciones farmacocinéticas y/o farmacodinámicas.

Cabe destacar que el empleo de PM para combatir enfermedades se remonta al propio origen de la humanidad. Los primeros testimonios escritos proceden del Código de Hammurabi -veinte siglos antes de nuestra era-, y del papiro de Ebers –encontrado en Egipto y datado alrededor de 1500 AC-. Dioscórides, médico del emperador Nerón, recogió en *De materia medica*, más de 600 PM, siendo texto de referencia en farmacología hasta bien entrado el siglo XVIII. En la actualidad, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que casi el 80% de la población del planeta sustenta el cuidado de su salud en métodos tradicionales, dentro de los cuales la fitoterapia es uno de los más importantes.

La mayor parte de los usos de las PM provienen de la tradición médica clásica. Otros proceden de la medicina moderna, conservando su significado científico o redefiniéndolo de nuevo en la cultura popular. Es sorprendente, en todo caso, cómo de algunas plantas de uso tradicional se han extraído nuevas propiedades – como, por ejemplo, la de reducir el colesterol sérico-. Finalmente, la cultura popular ha aceptado el empleo de plantas exóticas, algunas de las cuales son ya unos clásicos – café, té, eucalipto –, y otras de adquisición más reciente – ginseng, uña de gato –, que proceden de sistemas antropológicos médicos muy distintos al nuestro.

El interés por la fitoterapia ha crecido espectacularmente en las últimas décadas. Las razones de esta nueva irrupción habría que buscarlas en una crisis de confianza en que el racionalismo pueda aportar solución a todos los problemas de salud del individuo; en la consecuente revisión o reevaluación de estrategias, con la mirada puesta en la tradición clásica o en modelos culturales alternativos – que consideran la terapia botánica como un componente esencial de sus prácticas de salud –.

Y sobre todo en la preconcepción, en muchos casos errónea, de que los remedios naturales a base de plantas son inocuos e incluso ventajosos por su supuesto carácter *natural*. El razonamiento que relaciona natural con inocuo es, probablemente, el elemento más contradictorio que ofrece el actual renacer de la medicina natural y el empleo de las PM. La fitoterapia occidental basa su bondad en la seguridad de lo *natural*, pero justifica su eficacia, en último extremo, en base a un contenido concreto y detallado en principios activos con actividad farmacológica. Puesto que la OMS define PM como toda especie vegetal en la que el todo, o una parte de la

misma, está dotada de actividad farmacológica, se puede inducir que también estará dotada de los efectos adversos y contraindicaciones que la acompañan<sup>1</sup>.

### 1.1. Consumo de plantas medicinales

El mercado de PM en el ámbito mundial aumenta desde hace varios años, especialmente en Europa y Norteamérica, estimándose, según la Asociación Europea de Especialidades Farmacéuticas Publicitarias (AESGP), que en Europa este mercado alcanza el 25% del mercado de medicamentos sin receta médica. En nuestro entorno, uno de cada cinco pacientes tratado con medicamentos consume PM por automedicación. Según encuestas, el 40% de los pacientes en tratamiento para enfermedades crónicas también son consumidores de fitoterapia; de éstos, el 44% la consumen para el mismo problema de salud que la enfermedad crónica tratada<sup>2</sup>.

En este sentido, se ha descrito que los pacientes inician el consumo de plantas por consejo de un médico en un porcentaje llamativo pero limitado (29 %); el resto lo hace por propia iniciativa o por consejo de no especialistas. En cuanto a la adquisición de las PM, sólo un 25 % lo hacen en oficinas de farmacia; la mayor parte (52 %) lo hace en herbolarios. Se hace evidente, así, el escaso conocimiento que los profesionales sanitarios, responsables de la atención al paciente, tienen sobre el consumo de PM y la frecuencia con que éste se realiza: en muchos casos, el consumo de PM no se refleja en la historia clínica de los pacientes. En un estudio descriptivo de ámbito norteamericano, el 32 % de los pacientes de una consulta prequirúrgica ambulatoria admitieron, al ser activamente requeridos, que utilizaban PM; mientras que, más del 70% de pacientes no revelaron la utilización de PM durante la evaluación preoperatoria sistemática previa<sup>3</sup>.

#### Idea clave

- *El consumo más elevado de PM se realiza mayoritariamente en poblaciones de pacientes con patologías crónicas, con frecuencia sin ser prescrito por un profesional sanitario y sin que se destaque en la entrevista médica.*

### 1.2. Marco legal

En España, las PM se hallan reguladas por la Ley de Garantías y Uso Racional del Medicamento de 2006<sup>4</sup>, que establece una lista de plantas cuya venta al público queda prohibida o restringida por razón de toxicidad. Las plantas consideradas tradicionalmente como medicinales pueden venderse libremente, si se ofrecen sin referencia a sus propiedades terapéuticas, diagnósticas o preventivas. Por otro lado, los productos que se presenten con utilidad terapéutica y se obtengan por un proceso galénico de transformación de la planta –cápsulas, jarabes, gotas– tienen la consideración de medicamentos y deben prescribirse como fórmulas magistrales,

preparados oficinales, o registrarse como medicamentos, es decir, deben demostrar su calidad, seguridad y eficacia.

La aparición del nuevo Real Decreto 1345/2007, que regula el procedimiento de autorización, registro y dispensación de medicamentos de uso humano, cambia la regulación de los medicamentos de PM, con la transposición de la normativa europea correspondiente (Directiva 2004/24)<sup>5</sup>. La directiva europea establece un procedimiento especial y simplificado para el registro y comercialización de PM tradicionales para las que, en lugar de ensayos clínicos, es suficiente demostrar, mediante referencias bibliográficas o informes de experto, el uso medicinal del producto durante al menos 30 años. Si bien esto puede proporcionar ciertas garantías de seguridad, no garantiza el conocimiento sobre los efectos farmacológicos del producto o sus posibles reacciones adversas e interacciones. No parece comprensible establecer distintos raseros y que a unos principios activos de origen químico se les exijan estudios de farmacodinamia, farmacocinética, interacciones, búsqueda de dosis, demostración de eficacia terapéutica en ensayos clínicos controlados y seguimiento constante tras su autorización mediante programas de farmacovigilancia, mientras que a los productos a base de plantas, no sólo se les exima de eso, sino que además se les otorgue la misma calificación de medicamento que otros han obtenido tras demostrar unos estándares de calidad, eficacia y seguridad muy estrictos y para los que la Agencia Europea o Española del Medicamento han evaluado toda la documentación científica disponible, publicada y no publicada.

## 2. IMPACTO DE LA UTILIZACIÓN DE PLANTAS MEDICINALES EN PACIENTES POLIMEDICADOS

Las plantas medicinales utilizadas comúnmente en la práctica que están avaladas por estudios metodológicamente rigurosos, como pueden ser las propiedades terapéuticas del *Hypericum perforatum*, *Ginkgo biloba*, *Echinacea sp*, *Aesculus hippocastanum* o *Salix sp* son, desgraciadamente, una parte minoritaria. Además, los estudios clínicos con plantas medicinales adolecen habitualmente de una descripción inadecuada de aspectos metodológicos esenciales. Si bien la calidad ha mejorado con el tiempo, restan aún importantes lagunas como la composición exacta de la planta intervención. No obstante, recientemente la iniciativa CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials)<sup>6</sup> ha elaborado un guión de 22 puntos, para ayudar a los editores y autores a mejorar la presentación de las intervenciones terapéuticas con plantas medicinales.

La utilización de las PM puede presentar, además de las reacciones producidas por la propia naturaleza de los principios activos, otro tipo de problemas como: intoxicaciones como consecuencia de una identificación errónea de la planta medicinal en cuestión; contaminación por microorganismos, por otras plantas o por productos químicos (pesticidas, productos de fumigación); adulteración accidental o intencionada con metales, alcaloides, fármacos sintéticos; presencia de alérgenos no deseados que pueden ser de especial riesgo en personas con un

sustrato alérgico previo; efectos derivados de la mezcla de distintas plantas medicinales cuyos principios activos es difícil o imposible identificar ya que proceden de diferentes partes de la planta después de sufrir procesos como machacado, pulverización; efectos derivados de la marcada variabilidad del contenido de principios activos, incluso de especies definidas y conocidas, dependiendo de la estación en que la planta ha sido recogida, la zona, las condiciones de crecimiento y la parte de la planta utilizada (tallo, raíz, hojas, etc); y efectos indeseables por interacciones con medicamentos.

Puesto que no se dispone de un mecanismo de vigilancia post-comercialización, se desconocen la incidencia y la naturaleza exacta de los efectos adversos. Las pruebas empíricas obtenidas a partir de una larga historia de utilización de PM respaldan el concepto de que la mayoría son seguras. Sin embargo, algunos de estos remedios se han asociado con efectos deletéreos de gravedad. Antes de 1995 se documentaron a la OMS más de 5.000 sospechas de reacciones adversas de PM. Entre enero de 1993 y octubre de 1998, se documentaron a la FDA<sup>7</sup> 2.621 efectos adversos, incluyendo 101 muertes, asociadas con suplementos dietéticos. Sin embargo, los efectos adversos se comunican de manera insuficiente porque no se dispone de un mecanismo central para notificarlos obligatoriamente como se establece para las medicaciones convencionales. Las deficiencias en la monitorización de los efectos adversos para las PM indican que los perfiles de seguridad se limitan habitualmente a los estudios en animales, informes de casos o predicciones derivadas de resultados farmacológicos conocidos.

Para evitar o paliar la toxicidad de las PM se editó la Orden Ministerial del 28 de enero de 2004 en el que aparece un listado de 197 especies vegetales cuya venta al público queda prohibida o restringida. La Orden especifica que la utilización de estas 197 especies vegetales se restringe a: la elaboración de especialidades farmacéuticas, fórmulas magistrales, preparados oficiales, cepas homeopáticas y a la investigación<sup>8</sup>.

Por otro lado, el conocimiento sobre las interacciones farmacológicas (IF) entre PM y medicamentos es limitado. Existen muchos factores responsables de ello, algunos ya citados: la correcta identificación y caracterización de los agentes responsables, la falta de estandarización de los principios activos, la ausencia de estudios formales de interacciones, la falta de incorporación sistemática de las PM a los programas de farmacovigilancia, la falta de atención por parte de los médicos sobre el consumo de estos productos, la quizá poca relevancia clínica en la mayoría de las interacciones. Sin embargo, existen los suficientes casos documentados para recomendar una actitud vigilante, especialmente cuando los pacientes se tratan con medicamentos con potencial para provocar interacciones clínicamente relevantes (**anticoagulantes, antiepilépticos, antirretrovirales, inmunosupresores**). Además de las publicaciones y notificaciones de casos, existen múltiples compendios que pueden utilizarse como fuentes de información sobre PM, con un grado variable de aval científico para las distintas propiedades que se les atribuyen. Algunas de las fuentes reconocidas son las monografías sobre PM de la Agencia Alemana del Medica-

mento, las de la **ESCO**<sup>9</sup>. (European Scientific Cooperative on Phytotherapy), las monografías de la OMS o las que recientemente ha publicado la EMA<sup>10</sup>.

En la aproximación al campo específico del paciente polimedcado o con una enfermedad crónica, la posibilidad de IF entre PM y fármacos adquiere connotaciones especiales. El paciente crónico es más vulnerable o susceptible al empleo de remedios naturales, puesto que en él se condensan todos los motivos y razones, que llevan al individuo al empleo de opciones paliativo-curativas alejadas de la ortodoxia farmacológica: un estado de morbilidad continuado, más o menos evidente, que es únicamente revertido en parte por un tratamiento farmacológico no exento, a su vez, de complicaciones en su manejo y de efectos adversos. En una encuesta realizada recientemente en EEUU, aquellos que reconocían emplear PM, daban las siguientes razones para su uso: manejo de los síntomas, medicamentos y emociones; auto-experimentación para evaluar la progresión de la enfermedad; tener independencia de los regímenes de tratamiento farmacológico; y manejo del estigma asociado a la enfermedad<sup>11</sup>.

La administración de otras opciones terapéuticas –PM, por ejemplo-, junto con los fármacos, no está contraindicada en sí misma, puesto que ello invalidaría un importante grupo de opciones terapéuticas –en muchos casos esenciales-. En cualquier caso, el sistema de valores y creencias del paciente debe ser respetado. El elemento fundamental, en esta encrucijada, estriba en la conciencia del riesgo y en la diligencia con que se monitoriza el tratamiento farmacológico cuando se produce una incidencia de esta naturaleza, es decir cuando se introduce o se retira un fármaco del esquema terapéutico. El riesgo de interacción se hace más evidente cuando el paciente se automedica –a través del empleo de especialidades farmacéuticas publicitarias (EFP) o de otras alternativas terapéuticas, como las PM-. En este caso, la percepción del riesgo no es tan acentuada, y muchas veces es un factor desconocido para el propio médico responsable. Una buena educación al paciente, alertando de la necesidad de valorar y/o controlar los riesgos del empleo paralelo de fármacos, suplementos dietéticos, o PM, es esencial.

#### **Idea clave**

- *Los efectos adversos de las PM pueden ser provocados por causas diferentes a la propia naturaleza de los principios activos que contienen.*

### 3. MECANISMOS DE INTERACCIÓN DE LAS PLANTAS MEDICINALES CON LOS FÁRMACOS

Las IF entre las PM y los fármacos pueden ser, al igual que las IF entre fármaco – fármaco, de carácter farmacocinético y farmacodinámico.

Las de carácter farmacodinámico se caracterizan por un aumento o disminución del efecto farmacológico cuando se administra de forma concomitante un fármaco y una PM. Cabe destacar que básicamente, las IF provocadas por PM generan pérdidas de eficacia de los fármacos o toxicidad, pero en algunos casos, puede haber un efecto sinérgico positivo o disminución de la toxicidad, como la administración de preparados de **ajo** con **captoprilo** que incrementa el efecto antihipertensivo<sup>12</sup> o la administración concomitante de **silimarina** y **deferroxamina** en pacientes con talasemia y sobrecarga de hierro<sup>13</sup>.

Las IF de carácter farmacocinético son las más frecuentes, dando lugar a cambios en la absorción de los fármacos (modulación de los transportadores de flujo como la Gp-P, formación de complejos, alteraciones de la motilidad gastrointestinal y afectación del pH) y del metabolismo, sobre todo el hepático por inhibición o inducción de diferentes isoenzimas del citocromo P450 que metabolizan al fármaco. Las IF de carácter farmacocinético serán clínicamente relevantes cuando se producen cambios considerables en los parámetros farmacocinéticos AUC, Cmax o t<sub>1/2</sub>, que sin duda, se producirán en fármacos con estrecho margen terapéutico.

#### Idea clave

- Las IF más frecuentes entre PM y medicamentos son las de carácter farmacocinético, afectando sobre todo a la absorción y metabolismo de los fármacos. Además las IF clínicamente relevantes se producirán sobre fármacos de estrecho margen terapéutico.

#### 3.1. Inhibición enzimática del citocromo P-450 (CYP450)

Los diferentes compuestos de las PM, pueden producir inhibición tanto competitiva como no competitiva del isoenzima CYP450, e incluso una inhibición mixta, generando un aumento de las concentraciones plasmáticas de los fármacos. Cabe destacar que la inhibición irreversible causada por los diferentes compuestos presentes en los preparados fitoterapéuticos se caracteriza por ser dependiente del bloqueo del NADPH tiempo/concentración, de forma que esta inhibición bloquea el metabolismo de los fármacos de forma persistente incluso después de haber suspendido la administración de la PM<sup>14</sup>.

#### 3.2. Inducción enzimática del citocromo P-450 (CYP450)

Cabe recordar que la inducción enzimática se produce por la promoción del gen que activa la síntesis del ARNm o mediante la inhibición de la degradación de la proteína sintetizada o del propio ARNm<sup>15</sup>. A diferencia de la inhibición del CYP450, la inducción de este citocromo es un proceso lento y el principal mecanismo está basado en la activación de la transcripción ligando dependiente de los receptores nucleares como el receptor X pregnano (*pregnane X receptors PXR*), el receptor constitutivo del androstano (*constitutive androstane receptors CAR*) y el receptor de los hidrocarburos aromáticos (*aryl hydrocarbon receptors AhR*)<sup>16</sup>. Según se produzca la unión de los compuestos de las PM sobre el CAR o el PXR, se generará una inducción con manifestaciones clínicas diferentes, lo que genera dificultades para predecir el efecto final causado por la IF. Se ha evidenciado que la inducción causada en el CYP450 por los compuestos orgánicos de las PM se producirá sobre los isoenzimas CYP3A, CYP2B6 y CYP1A2, que generará concentraciones plasmáticas subterapéuticas de los fármacos con falta de eficacia y fallo del tratamiento.

#### 3.3. Inhibición e inducción de los transportadores de fármacos

El transportador más conocido, y ya estudiado en otros capítulos este curso, es la Gp-P, localizada en membranas celulares de diferentes partes anatómicas, como en el tracto gastrointestinal, hígado, riñón, pulmones, barrera hematoencefálica y placenta. La inducción de la Gp-P por parte de los compuestos de las PM generará una disminución de las concentraciones plasmáticas de los fármacos y su inhibición un aumento de las concentraciones plasmáticas. Se ha evidenciado que la inducción de la Gp-P está regulada por los receptores nucleares PXR y CAR, por lo que las PM con compuestos que sean sustratos, inductores o inhibidores del CYP3A4, lo serán también de la Gp-P<sup>17</sup>. Esta asociación entre el metabolismo y el transporte en la biodisponibilidad de los fármacos y su asociación con las IF ha generado el término anglosajón “*transport-metabolism interplay*”<sup>18</sup>.

### 4. EVALUACIÓN DE LAS INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS ENTRE PLANTAS MEDICINALES Y LOS FÁRMACOS

En este apartado se han seleccionado las especies vegetales para las cuales se ha descrito mayor evidencia de investigación hasta la actualidad en el área de conocimiento de las IF. En algunos casos se mostraran IF clínicamente relevantes y en otros prácticamente no se han notificado casos e incluso se han descartado IF mediante estudios en humanos. A pesar de estos datos, es interesante que el profesional conozca cuales son las PM más estudiadas en esta área de conocimiento para poder establecer o comprender futuras IF que puedan aparecer en la bibliografía o que se puedan presentar en la práctica clínica.

Cabe destacar que existe una complejidad en la interpretación de las IF entre las PM y los fármacos. Gran parte de la evidencia se basa en estudios *in vitro* que pueden mostrar resultados

contradictorios respecto a los estudios en humanos, en los cuales, la gran mayoría se han realizado en voluntarios sanos y no en pacientes. En este aspecto se ha considerado de interés aportar datos de los resultados tanto de los estudios *in vitro* como en humanos, con el objetivo de conocer toda la información disponible, ya que siempre es útil para la toma de decisiones.

Este capítulo puede servir de consulta para interpretar las IF entre PM y fármacos. Sin embargo, debido a la constante renovación de la evidencia, en el caso de interpretar alguna IF asociada a PM, siempre se hace necesario consultar fuentes primarias más recientes.

#### 4.1. Ajo [*Allium sativum* L. *Garlik* (Ingl.)]

**Farmacología e indicaciones:** contiene **alicina** un compuesto organosulfurado, cuyos productos de transformación, genera un efecto ligeramente hipolipemiente, antiagregante plaquetario, activador de la fibrinólisis, vasodilatador periférico, antimicrobiano y antihelmíntico, especialmente frente a oxiuros. También presenta efectos antioxidantes y nefroprotectores<sup>19</sup>.

##### Evidencia de IF:

- **Estudios in vitro y modelos animales:** En modelos animales ha potenciado la actividad antihipertensiva del **propranolol**, **hidroclorotiazida** y **captopril**<sup>20</sup>. *In vitro*, los **extractos de ajo** inhiben la expresión del ADN que codifica los CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4 y la actividad de la Gp-P. Sin embargo, en otro estudio, la exposición de hepatocitos humanos a extractos de esta planta, generó inhibición del CYP2C9 sin afectar el CYP3A4. Se ha realizado estudios de IF *in vitro* son **saquinavir**, **ritonavir** y **darunavir** con resultados controvertidos.

La utilización de **alicina** pura produjo inhibición del CYP3A4 y de la Gp-P para el RTV, pero, se produjo efecto inductor para **saquinavir** y **darunavir**. La utilización de **extractos de ajo** puede aumentar la actividad de la Gp-P, generando inducción para **saquinavir** y **darunavir**, aunque se inhibió el CYP3A4<sup>21</sup>. Otros compuestos desulfurados, pueden inhibir el isoenzima CYP2E1.

- **Estudios clínicos:** Se han realizado varios estudios clínicos en voluntarios sanos, y no se ha evidenciado IF con fármacos como **midazolam** y **cafeína**, por lo que *in vivo* no se ha mostrado efectos sobre los isoenzimas CYP3A4, CYP1A2 y CYP2D6<sup>20</sup>. Hay un caso descrito de disminución del aclaramiento sistémico del **docetaxel** (77% a un 66%) por posible inhibición del CYP3A4 tras la administración de 600 mg/12h de ajo. Cabe destacar que el extracto parece que no muestra actividad sobre el CYP3A4 intestinal ni hepático pero sí genera un efecto inductor de la Gp-P intestinal. Se ha mostrado una disminución del AUC de **saquinavir** en voluntarios sanos<sup>22</sup>. Paradójicamente, en otro grupo de voluntarios sanos tratados con **ritonavir**, no se alteró la farmacocinética del antirretroviral.

- Aunque clásicamente se le ha atribuido una cierta potencialidad de IF con **anticoagulantes** y **antiagregantes**, aumentando el riesgo de sangrado, la evidencia más reciente indica que la administración de hasta 4 g de ajo/24h de forma concomitante con warfarina no alteró ni la farmacocinética ni la farmacodinámica de este anticoagulante<sup>23</sup>. Así, la administración de ajo sería segura en pacientes monitorizados tratados con **warfarina**.

- **Recomendaciones:** Los efectos del ajo y sus diferentes componentes son controvertidos. Aunque cabría esperar inhibición de diferentes isoenzimas, también se puede producir inducción de la Gp-P. hasta el momento solo se recomienda especial precaución en pacientes VIH positivos tratados con **saquinavir** y **ritonavir**.

##### Idea clave

- *Con la evidencia disponible actualmente, el ajo debe ser administrado con precaución en pacientes tratados con fármacos sustratos de los CYP2E1, CYP3A4 y Gp-P y, sobre todo, con antirretrovirales, como saquinavir y ritonavir.*

#### 4.2. Cardo Mariano [*Silybum marianum* L, *Milk thistle* (Ingl.)]

**Farmacología e indicaciones:** Contiene **flavoligninas**; silimarina, silibilinas A y B, isosilibilinas A y B, silicristina y silidianina. También incluye **flavonoides** y **esteroides**. Presenta efecto hepatoprotector. Está indicado en dispepsia biliar, litiasis biliar, colestasis, hepatitis crónica, insuficiencia hepática, cirrosis hepática<sup>24</sup>, por lo que se ha utilizado en intoxicaciones por *Amanita phalloides*. También presenta efectos hipoglucemiantes.

##### Evidencia de IF:

- **Estudios in vitro y modelos animales:** *In vitro*, la **silimarina** y **silibina** producen inhibición de diversos isoenzimas del citocromo P-450: CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8 y la uridin difosfato glucuronosiltransferasa (UGT). Cabe destacar que la inhibición de CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 es dosis dependiente. Solamente concentraciones elevadas *in vitro* de **silimarina** producen inhibición, por lo que es de esperar que la administración sistémica de preparados de cardo mariano con silimarina no genere IF. No se ha demostrado que afecte la actividad de la Gp-P.
- **Estudios clínicos:** En estudios en humanos, los preparados con **cardo mariano** no afectaron la farmacocinética de la **cafeína**, **midazolam** y **nifedipina**<sup>20</sup>. En pacientes oncológicos tratados con **irinotecan**, tampoco generó alteraciones farmacocinéticas del antineoplásico<sup>25</sup>.

La administración de **silimarina** en voluntarios sanos tratados con **metronidazol** sí produjo IF, generando una disminución del AUC,  $t_{1/2}$  y  $C_{max}$  del antibiótico, sugiriéndose posible inducción del CYP3A4 y de la Gp-P. Otro estudio en voluntarios sanos tratados con **losartán**, mostró un aumento del AUC del antihipertensivo, disminuyendo las concentraciones plasmáticas de su metabolito, posiblemente por inhibición del CYP2C9 1/1 genotipo. Otros estudios en los que se co-administró silimarina con digoxina, rosuvastatina, indinavir y ranitidina no se produjo IF.

Un estudio clínico en 59 pacientes con beta-talasemia tratados con **deferoxamina** y **silimarina** (140 mg/8h) mostró que la combinación de ambos fármacos fue más eficaz en reducir los niveles de ferritina que la administración de deferoxamina sola<sup>13</sup>.

- **Recomendaciones:** Los preparados con esta planta pueden inhibir los isoenzimas CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, aunque solo a elevadas dosis. *In vitro* se ha descrito inhibición, no parece que afecte la Gp-P, pero los estudios en humanos muestran resultados controvertidos. Cabe destacar que se ha evidenciado IF para **deferoxamina**, **metronidazol** y **losartán**, por lo que la administración de este preparado, de forma concomitante con estos fármacos, debería realizarse con un estrecho seguimiento del paciente.

#### Idea clave

- *La evidencia actual muestra que el cardo mariano puede producir IF con deferoxamina, metronidazol y losartán.*

### 4.3. Cimífuga [Cimicifuga racemosa (L.) Nutt Black Cohosh (Ingl.) ]

#### Farmacología e indicaciones:

Contiene **heterósidos triterpénicos** derivados del cicloartano (saponósidos), derivados del ácido hidroxicinámico y ácidos cimicifúgicos A, B, E y F, taninos, ácido salicílico y una **isoflavona**; la formononetina. Usada principalmente para el tratamiento de los trastornos ginecológicos como dismenorrea, síntomas de la menopausia, osteoporosis y espasmos uterinos.

#### Evidencia de IF:

- **Estudios in vitro y modelos animales:** Los extractos hidroalcohólicos inhiben *in vitro* diversos isoenzimas como son: CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP3A4.

- **Estudios clínicos:** A pesar de la inhibición potencial *in vitro* de diferentes isoenzimas, estudios en voluntarios sanos a los que se les administró fármacos como el midazolam, cafeína y digoxina entre otros, no produjo alteraciones en la farmacocinética de alguno de los fármacos. Se evidenció una ligera inhibición del CYP2D6, pero sin relevancia clínica. La no alteración de la farmacocinética de la digoxina sugirió que la Gp-P tampoco se afecta por esta planta<sup>20</sup>. Cabe destacar que esta planta ha sido asociada a casos clínicos de toxicidad hepática<sup>26</sup>, por lo que podría generar un efecto aditivo con **fármacos hepatotóxicos**.
- **Recomendaciones:** Solo se ha descrito ligera inhibición del CYP2D6. Debería evitarse su administración con fármacos que generen toxicidad hepática<sup>27</sup>.

#### Idea clave

- *La evidencia disponible recomienda que el consumo de Cimífuga debería evitarse en pacientes tratados con fármacos potencialmente hepatotóxicos.*

### 4.4. Cúrcuma Canadiense [ Hydrastis canadensis (L.) Golden Seal (Ingl.) ]

**Farmacología e indicaciones:** Contiene principalmente tres alcaloides: la **hidrastina berberina** y **canadina**. Otros alcaloides son **coripalmina** y **reticulita**. Se ha usado en gastritis, enteritis, diarrea, úlcera péptica, antigripal, resfriados, colagogo e hipoglicemiante. Antiinfeccioso (antibacteriano, antifúngico y antiprotozoario), antiinflamatorio, carminativo y colagogo. Como uso externo y tópico se ha utilizado para laceraciones y abrasiones de la piel, en gargarismos para el tratamiento de faringitis, inflamaciones óticas y conjuntivitis. También se ha usado en vaginitis, uretritis, hemorroides y fisuras anales.

#### Evidencia de IF:

- **Estudios in vitro y modelos animales:** la Cúrcuma produce inhibición de los isoenzimas CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 y CYP3A4. *In Vitro* no se ha apreciado inhibición Gp-P. También se ha mostrado una inhibición potente, ligado a la concentración de alcaloides **hidrastina berberina** y **canadina** del CYP2E1.
- **Estudios clínicos:** Se han realizado varios estudios en voluntarios sanos mostrando que puede producir inhibición de los isoenzimas CYP3A4/5 y CYP2D6. Se ha mostrado IF con al **digoxina**, **ciclosporina** y **midazolam**.

- **Recomendaciones:** La evidencia sugiere que la Cúrcuma puede inhibir el **CYP3A4**, por lo que los fármacos que sean sustratos pueden verse afectados. Administrar con precaución.

#### Idea clave

- *La evidencia muestra que la Cúrcuma puede generar IF con fármacos que sean sustratos del CYP3A4.*

#### 4.5. Equinácea [*Echinacea* sp. (*E. purpurea* L. *E. pallida* Nutt, *Echinacea angustifolia* (DC) *Echinacea* (Ingl.)]

**Farmacología e indicaciones:** Se ha descrito tanto en modelos animales como en humanos que la equinácea por vía oral o parenteral actúa sobre el sistema inmunológico generando diversos efectos **inmunoestimulantes**: estimulación de la fagocitosis, inducción de la producción de citoquinas, estimulación de la proliferación linfocitaria, inhibición de la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos, e inhibición de la hialuronidasa, entre otros. Estos efectos son el resultado de la combinación de la actividad de varios constituyentes, en particular, polisacáridos y glicoproteínas, **alquilamidas** y ácido achicórico.

#### Evidencia de IF:

- **Estudios in vitro y modelos animales:** Los extractos de equinácea y sus alquilamidas pueden inhibir el isoenzima CYP3A4. Los extractos de *E. purpurea* muestran un efecto débil inhibitorio de los isoenzimas CYP1A2, CYPD6 y CYP2C9. El efecto inhibitorio dependerá del contenido en **alquilamidas**. Cabe destacar que los extractos etanólicos que incluían polifenoles, inhibían la expresión de los isoenzimas CYP3A1/2 e inducían los isoenzimas CYP1A1 y CYP2D1<sup>28</sup>. También se ha comprobado que *E. purpurea*, *E. pallida* y *E. angustifolia*, inhiben la actividad de la Gp-P<sup>29</sup>.
- **Estudios clínicos:** En estudios clínicos en voluntarios sanos, un extracto de raíz de *E. purpurea*, administrado por vía oral, no alteró la farmacocinética del dextrometorfano, tolbutamida, aunque sí afectó a la cafeína. Respecto al **midazolam**, se redujo el aclaramiento plasmático cuando se administró por vía intravenosa, pero no por vía oral. La actividad de los citocromos, fue controvertida. En otro estudio no se observó efectos sobre la farmacocinética de la digoxina ni en la actividad de los isoenzimas CYP1A2, CYPD6, CYP2E1 y CYP3A4. En pacientes VIH positivos, la administración conjunta no alteró la farmacocinética de **darunavir**, **ritonavir** y **lovinavir**. Un estudio en el que se administró **midazolam** y **extracto de E purpurea** ambos **por vía oral**, se produjo una reducción de las concentraciones plasmáticas de midazolam,

sospechándose una posible inducción del CYP3A4. La administración en voluntarios sanos de raíz de *E. angustifolia* y *E. purpurea* juntamente con **warfarina**, aunque incrementó ligeramente el aclaramiento, no produjo ningún efecto en su farmacodinamia.

- **Recomendaciones:** La evidencia mostrada hasta el momento no muestra que la inhibición de los distintos isoenzimas del citocromo P450 y la Gp-P puedan producir IF clínicamente relevantes. Con la información disponible, solo sería recomendable una monitorización estrecha de la eficacia y efectos adversos, en el caso de administrar fármacos sustratos de estos isoenzimas.

#### Idea clave

- *La evidencia más reciente muestra que la Equinácea puede administrarse de forma segura a pacientes tratados con otros fármacos.*

#### 4.6. Ginkgo [*Ginkgo biloba* L. *Ginkgo* (Ingl.)]

**Farmacología e indicaciones:** Contiene compuestos **flavónicos**: flavonoles libres como quercetina, kempferol, isorramnetol y proantocianidinas. También incluye **lactonas terpénicas** como los ginkgólidos de estructura diterpénica hexacíclica, y un sesquiterpeno. También se han aislado **fitosteroles**. El Ginkgo es una de las PM más conocidas a nivel mundial. Se ha utilizado en síndromes de demencia, incluidos demencia degenerativa primaria, demencia vascular y formas intermedias de ambas, que cursan con déficit de memoria, trastornos en la concentración, estados distímicos, enfermedad de Alzheimer y cefalea. Presenta actividad antiagregante y se han publicado hemorragias cerebrales, oculares y postquirúrgicas<sup>30</sup>.

#### Evidencia de IF:

- **Estudios in vitro y modelos animales:** Un estudio realizado en microsomas hepáticos humanos tratados con extractos de *G. biloba* mostró inhibición potente de los isoenzimas CYP1A2, CYP2C19 y CYP2C9, sin inhibir el CYP2D6 y CYP3A4. Otros estudios han mostrado cierta modulación del CYP1A2.
- **Estudios clínicos:** Se han realizado múltiples estudios con diferentes fármacos para evaluar el efecto de esta planta sobre los diversos isoenzimas del citocromo P-450. Básicamente se han mostrado efectos contradictorios sobre el isoenzima CYP3A4, con inducción e inhibición, sobre todo con el **midazolam**, que se han dado casos de aumento y disminución de concen-

tracciones plasmáticas. Hay evidencia de inducción del CYP2C19 sobre el **omeprazol**<sup>31</sup>. Datos recientes no muestra interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas con la warfarina y ticlopidina<sup>32</sup>. La posible inhibición o inducción de la Gp-P es controvertida. Por otro lado, la administración de extractos de **Ginkgo** con cilostazol o clopidogrel no aumentó la actividad antiagregante plaquetaria pero si alargó el INR en los pacientes tratados con **cilostazol**. La administración conjunta con aspirina, no aumenta el riesgo de sangrado. Se han descrito casos de aumento del **AUC del alprazolam** y disminución del AUC de la **tolbutamida** por posible inducción del CYP2C9.

- **Recomendaciones:** Los resultados de los estudios sobre la actividad del CYP3A4 y Gp-P son controvertidos. La asociación con fármacos **sustratos de los isoenzimas CYP2C9, CYP2C19** requiere una monitorización estrecha.

#### Idea clave

- *Los pacientes que reciben Ginkgo y se les administran fármacos sustratos de los isoenzimas CYP2C9, CYP2C19, requieren monitorización estrecha. Tampoco se puede descartar alguna IF con fármacos sustratos del CYP3A4.*
- *La administración conjunta con fármacos que afectan la coagulación también debería ser monitorizada.*

#### 4.7. Ginseng [*Panax ginseng C.A. Meyer, Asian ginseng (Ingl.)*]

**Farmacología e indicaciones:** Sus efectos farmacológicos se deben principalmente a sus componentes más activos como son las saponinas triterpénicas (**ginsenosidos**), también llamados panaxósidos. Presentan acción sobre el SNC, regulan la presión arterial, presentan acción inmoestimulante, hipolipemiente, hipoglucémica y anabólica. El ginseng incrementa la secreción de insulina y regula la formación de glucógeno hepático. Actualmente se utiliza como tónico, en la rehabilitación en el paciente geriátrico, diabetes, úlcera, edema, procesos oncológicos, hipercolesterolemia, infertilidad, fatiga, catarros e infecciones víricas respiratorias recurrentes, menopausia y anemias.

#### Evidencia de IF:

- **Estudios in vitro y modelos animales:** *in vitro* algunos estudios han mostrado que puede inhibir los isoenzimas CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4. Sin embargo otros estudios han mostrado resultados controvertidos.
- **Estudios clínicos:** En voluntarios sanos no produjo ningún efecto sobre los isoenzimas CYP3A4, CYP1A2, CYP2E1 y CYP2D6, no alteró la farmacocinética del midazolam ni de la cafeína, entre otros fármacos<sup>33</sup>. En un paciente adulto produjo inhibición del isoenzima CYP2D6, pero sin relevancia clínica<sup>34</sup>. Hay casos en los que ha disminuido la eficacia de la **warfarina**<sup>35</sup>, pero evidencia más reciente lo ha descartado<sup>36</sup>. Se ha notificado un caso de posible hepatotoxicidad en un paciente con leucemia crónica que estaba tratado con **imatinib** y **ginseng**. Se estableció una posible IF mediada por el isoenzima CYP3A4<sup>37</sup>.
- **Recomendaciones:** La evidencia clínica de IF del ginseng es escasa y es difícil establecer las IF potenciales que puede generar. En principio su administración no estaría contraindicada con ningún fármaco.

#### Idea clave

- *Según la evidencia clínica disponible, la posibilidad de IF de carácter farmacocinético con el Ginseng es escasa.*

#### 4.8. Ginseng Americano [*Panax quinquefolius, American ginseng (Ingl.)*]

**Farmacología e indicaciones:** Presenta efectos farmacológicos similares al *Panax Ginseng*, siendo los **ginsenosidos** sus principales principios activos. Difieren entre ellos por su composición cualitativa en cuanto al tipo de ginsenosido. En *Panax quinquefolius* está presente el **pseudoginsenosido F11** que parece darle propiedades farmacológicas diferentes. En voluntarios sanos incrementa la capacidad de memoria, a diferencia de *P. ginseng*<sup>38</sup>.

#### Evidencia de IF:

- **Estudios in vitro y modelos animales:** No se ha podido determinar hasta el momento capacidad de inhibición o inducción de algún isoenzima del citocromo P-450 ni de la Gp-P<sup>20</sup>.
- **Estudios clínicos:** Se han realizado estudios en paciente tratados con indinavir y zidovudina a los que se les administró *P. quinquefolius* durante dos semanas. En ambos casos no se alteró

la farmacocinética de los antirretrovirales<sup>39,40</sup>. Un estudio clínico en 20 voluntarios sanos, mostró una reducción del efecto anticoagulante de la warfarina después de 2 semanas de administración concomitante de *P quinquefolius*<sup>41</sup>.

- **Recomendaciones:** La evidencia clínica de IF del Ginseng americano es escasa y es difícil establecer las IF potenciales que se puedan generar. A diferencia de *P ginseng*, podría afectar la farmacocinética de la **warfarina**.

#### Idea clave

- Según la evidencia clínica disponible, la posibilidad de IF con el Ginseng americano es escasa, aunque podría afectar al efecto anticoagulante de la warfarina.

#### 4.9. Hipérico [*Hypericum perforatum* L. St. John's wort (Ingl.)]

**Farmacología e indicaciones:** Sin duda el hipérico es una de las especies vegetales más estudiadas. Contiene multitud de principios activos destacando principalmente derivados de naftodiantronas (**hipericina**, pseudohipericina). **Flavonoides** (hiperósido, rutósido, quercitrósido, isoquercitrósido), **bisflavonas**, derivados del ácido cafeico y derivados prenilados del floriglucinol (**hiperforina**, **adhiperforina**).

Diversos estudios clínicos han mostrado su eficacia frente a placebo en el tratamiento de las depresiones leves y moderadas, incluidos algunos metaanálisis. Por vía sistémica está indicado en el tratamiento de la ansiedad y de la depresión. Tópicamente se utiliza para el tratamiento de heridas, llagas, quemaduras y eczemas.

#### Evidencia de IF:

Se trata de una de las especies vegetales con mayor evidencia de IF. Se han descrito diversas interacciones farmacodinámicas, como cuando se utiliza con otros fármacos **serotoninérgicos**<sup>42</sup>. También se ha descrito que puede aumentar el **colesterol** y las **lipoproteínas LDL**, en pacientes tratados con **atorvastatina**, lo que ha obligado a aumentar la dosis del hipolipemiente<sup>43</sup>. También puede aumentar el efecto **antiagregante** del **clopidogrel**<sup>44</sup>. En lo que se refiere a las interacciones farmacocinéticas, son múltiples.

- **Estudios in vitro y modelos animales:** In vitro los extractos pueden inhibir los isoenzimas: CYP3A4, CYP2C9, CYP1A2, CYP2D6, CYP2C19 y CYP1B1. Así, la hiperforina es un inhibi-

dor potente del CYP2D6, CYP2C9 y CYP3A4. Sin embargo, la acción más sobresaliente es la inductora de sus extractos sobre el isoenzima CYP3A4, que se correlaciona con la concentración de **hiperforina**, pero no con la de los flavonoides o hipericina<sup>45</sup>. Esta inducción está mediada por el PXR<sup>46</sup>. También puede ejercer un efecto inhibitor e inductor, a altas dosis y bajas dosis respectivamente sobre los isoenzimas CYP2C19 y CYP2E1. También se ha demostrado que la administración crónica del hipérico, sobre todo debido a la hiperforina, induce la Gp-P<sup>47</sup>, aunque tanto la **hipericina** o **quercitina** también pueden inducirla. Cabe destacar que el tratamiento agudo con hipérico durante 2-3 días no ha mostrado capacidad inductora del isoenzima CYP3A4 y la Gp-P, solo el tratamiento prolongado es el que genera el efecto inductor<sup>20</sup>.

- **Estudios clínicos:** Existe amplia evidencia clínica de IF en diversos principios activos, que se resume en la tabla 1:

Tabla 1. Evidencia de los fármacos que han mostrado IF con hipérico <sup>20</sup>	
Mecanismo	Fármaco
Inducción del CYP3A4	Alprazolam, amitriptilina, atorvastatina, carbamacepina, ciclosporina, eritromicina, finasteride, imatinib, indinavir, irinotecan, ivabradina, metadona, midazolam, nevirapina, nifedipina, omeprazol, anticonceptivos orales, simvastatina, tacrolimus, verapamilo, warfarina, zolpidem
Inducción del CYP2B6	Bupropion
Inducción Gp-P	Amitriptilina, atorvastatina, ciclosporina, digoxina, fexofenadina, metadona, tacrolimus
Inducción del CYP2C19	Omeprazol, voriconazol (modulación)
Efecto serotoninérgico aditivo	Buspirona, fluoxetina
Inhibición del CYP3A4	Cimetidina (afecta a hipérico, incrementándose AUC de hipericina)

- **Recomendaciones:** Con la evidencia disponible, la **hiperforina** presente en los extractos de hipérico se muestra como el principal principio activo responsable de la **inducción del CYP3A4 y Gp-P**. Dada la elevada incidencia y potencialidad de causar de IF clínicamente relevantes, de forma general no se recomendaría la administración de hipérico con cualquier fármaco prescrito.

**Idea clave**

- La literatura científica disponible evidencia que existe un elevado número de IF con el Hipérico, por lo que se recomienda no utilizar concomitantemente Hipérico mientras se administra algún fármaco. Y en el caso de iniciar un tratamiento farmacológico nuevo en un paciente que lo utilice, el Hipérico debería suspenderse.

**4.10. Kava [*Piper methysticum*, Kava (Ingl.)]**

**Farmacología e indicaciones:** Contiene lactosas sesquiterpénicas (5-12%), **kavapironas** o **ka-valactonas** (kawaina, dihidrokawaina, metisticina y dihidrometisticina y charconas sus principios activos producen anestesia local similar a la cocaína. También inhibe la COX I y COX II. Las kavapironas inhiben el sistema límbico produciendo relajación y supresión de la excitabilidad. Así, los receptores responsables de la acción farmacológica de esta planta, son el  $\alpha$  del GABA, los D2 de la dopamina y los  $\mu$  y  $\delta$  de los opioides. Los efectos neurofarmacológicos incluyen analgesia, hiporeflexia y sedación. Se ha utilizado básicamente para el tratamiento de la ansiedad, nerviosismo, insomnio y depresión.

Cabe destacar que se han notificado diversos efectos adversos hepáticos, algunos de ellos muy graves, incluyendo la necesidad de trasplante hepático. En el año 2001 una nota informativa de la AEMPS (Nota informativa 5-12-2001. Agencia Española del Medicamento. Circular del Consejo N° 581/01) comunicaba el riesgo de toxicidad hepática y retiraba todos los productos con Kava. Además, se ha incluido como planta medicinal incluida en la Orden Ministerial del 28 de enero de 2004 que restringe y prohíbe su comercialización en nuestro país<sup>24</sup>. Cabe destacar, que a pesar de esta normativa, pueden obtenerse información de diferentes preparados en distintos portales de Internet, por lo que su consumo podría ser posible.

**Evidencia de IF:**

Produce inhibición, en microsomas hepáticos, de los isoenzimas CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 y CYP4A9/11<sup>48</sup>. También inhibe la Gp-P.

**Estudios in vitro y modelos animales:** Los extractos de esta PM producen:

- **Estudios clínicos:** En voluntarios sanos inhibe el isoenzima CYP2E1, sin actividad en el resto de isoenzimas. Se han notificado casos de IF farmacodinámica con alprazolam<sup>49</sup> y levodopa<sup>50</sup>.
- **Recomendaciones:** Por su acción depresora, puede interaccionar con fármacos depresores del SNC. Los casos de hepatotoxicidad han provocado su restricción de su uso en nuestro medio.

**Idea clave**

- El kava es una PM cuya venta está prohibida en nuestro país por toxicidad hepática. Debería de evitarse su consumo.

**4.11. Regaliz [*Glycyrrhiza glabra* L., Licorice (Ingl.)]**

**Farmacología e indicaciones:** Contiene saponósido, glicirricina, 24-OH-glicirricina, glabraninas A y B, glicirretol, glabrolido, isoglabrolido, flavonoides, flavanonas, chalconas, glabrol, isoflavonoides, triterpenos, esteroides y polisacáridos. La raíz de regaliz, que es la droga utilizada, contiene al menos un 4% de **ácido glicirricínico**. Se utiliza como digestivo en dispepsias hiposecretoras y flatulencia. El regaliz se ha utilizado tradicionalmente como antitúxico, mucolítico y expectorante. También como antiulceroso gástrico, antiinflamatorio, antivírico, antibacteriano antihepatotóxico, inmunoestimulante, citostático y cicatrizante. Presenta acción mineralcorticoide causando pseudoaldosteronismo y potencialmente puede generar IF de carácter farmacodinámico.

**Evidencia de IF:**

- **Estudios in vitro y modelos animales:** *In vitro* ha mostrado una ligera inhibición del CYP3A4 y CYP2D6<sup>51</sup> y de la Gp-P. En modelos animales, se ha visto que puede aumentar el AUC del **metotrexate**<sup>52</sup>.
- **Estudios clínicos:** Hay muy poca evidencia en humanos y prácticamente solo se han planteado IF potenciales de carácter farmacodinámico. Se han notificado algunos casos de alteración muscular con aumento de la creatininkinasa, y en algún caso rhabdomiolisis, en pacientes que tomaban cantidades elevadas de regaliz. El riesgo puede aumentar si se asocia con **fármacos puedan causar toxicidad muscular**<sup>53</sup>.
- **Recomendaciones:** Por el efecto mineralcorticoide, puede potenciar la reabsorción de sodio y pérdida de potasio, debería evitarse su administración con **diuréticos, digoxina, verapamil, diltiazem, suplementos de potasio** y otros fármacos utilizados en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca e hipertensión. Por su riesgo de rhabdomiolisis debería evitarse su asociación con fármacos del grupo de las **estatinas y fibratos**.

**Idea clave**

- *El regaliz puede generar efectos adversos relacionados con su actividad mineralocorticoide, además de producir toxicidad muscular a dosis altas. Debería evitarse su asociación con fármacos que potencien los efectos adversos originados por el desequilibrio electrolítico.*

**4.12. Sabal [*Serenoa repens*, *Saw palmetto* (Ingl.)]**

**Farmacología e indicaciones:** Contiene ácidos grasos libres saturados e insaturados (capríco, caprílico, caproico, láurico, palmítico y ácidos oléicos). Esteroides libres y conjugados, polisacáridos y flavonoides. Se utilizan preparados que contienen el extracto lipídico de *S repens* que contiene entre un 85-95 % de ácidos grasos y esteroides. La principal indicación es en el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata en estadios I y II<sup>20</sup>.

**Evidencia de IF:**

- **Estudios in vitro y modelos animales:** In vitro produce inhibición potente de las isoenzimas CYP3A4, CYP2D6 y CYP2C9<sup>54</sup>.
- **Estudios clínicos:** Los resultados de posibles IF en voluntarios sanos son inconsistentes. En 12 voluntarios tratados con la PM no se produjo ningún tipo de inhibición sobre las isoenzimas CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A4<sup>55</sup>, sin alterar la farmacocinética de la cafeína, midazolam, debrisoquina y clorzoxazona. En otro estudio mostró resultados parecidos sin actividad sobre el CYP2D6 y CYP3A4, sin alterar la biodisponibilidad de alprazolam y dextrometorfano.
- **Recomendaciones:** El sabal no ha producido IF destacables en humanos, por lo que el riesgo, con la evidencia disponible, es mínimo.

**Idea clave**

- *El Sabal no ha mostrado IF clínicamente relevantes mediadas por el citocromo P450.*

**4.13. Uña de gato [*Uncaria tomentosa* Willd, *Cats cloe* (Ingl.)]**

**Farmacología e indicaciones:** Principalmente contiene **alcaloides pentacíclicos** oxindólicos, alcaloides indólicos y heterósidos del ácido quinóico. Presenta acción inmunoestimulante, anti-

inflamatoria y antimutagénica. Los alcaloides pentacíclicos estimulan la fagocitosis y activan los linfocitos T y los macrófagos. También suprimen el crecimiento tumoral, estimulan la reparación de ADN, la respuesta mitogénica y la recuperación leucocitaria tras el tratamiento quimioterápico. Principalmente se utiliza como antiinflamatorio, antidiarreico e inmunoestimulante.

**Evidencia de IF:**

- **Estudios in vitro y modelos animales:** Los extractos de la uña de gato han mostrado efectos inhibidores en la isoenzima CYP3A4. Un estudio realizado in vitro<sup>56</sup> con más de 20 extractos etanólicos y tinturas de preparados comerciales de diversas PM mostró que *Uncaria tomentosa* era una de las especies que producía mayor inhibición.
- **Estudios clínicos:** Un caso clínico en un paciente VIH positivo tratado con los antirretrovirales **atazanavir**, **ritonavir** y **saquinavir** y que consumía un extracto de Uña de gato, presentó un incremento de las concentraciones plasmáticas de los antirretrovirales, sin que se generaran efectos adversos<sup>57</sup>.
- **Recomendaciones:** Hay muy poca evidencia de que la Uña de gato pueda causar IF, sin embargo potencialmente se ha visto que puede inhibir la isoenzima CYP3A4, así pacientes tratados con fármacos de estrecho margen terapéutico y sustratos de esta isoenzima, el balance beneficio riesgo para utilizar esta PM podría no ser adecuado.

**Idea clave**

- *La evidencia disponible muestra que el consumo de Uña de gato debería evitarse en pacientes tratados con fármacos de estrecho margen terapéutico y sustratos, a su vez, de la isoenzima CYP3A4.*

**5. RECOMENDACIONES**

Finalmente, para obtener una visión global en esta área de conocimiento, se hace necesario conocer un conjunto de recomendaciones o generalidades básicas dirigidas a profesionales y pacientes sobre la utilización en general de la fitoterapia<sup>58</sup>.

**5.1. Consideraciones sobre la calidad de las PM**

Los efectos de las PM se deben a la presencia de principios activos que actúan sobre el organismo desarrollando una serie de efectos con fines habitualmente curativos (laxantes, hipnóticos,

diuréticos, antidepresivos...). Estos principios activos se pueden aplicar en terapéutica en diversas formas:

1. Medicamentos con registro de especialidad farmacéutica (especialidad farmacéutica de prescripción médica o especialidad farmacéutica publicitaria) cuyo principio activo es de origen vegetal.
2. Medicamentos a base de PM a los que se reconoce una indicación terapéutica.
3. Productos o preparados de origen vegetal (sustancias vegetales trituradas o pulverizadas, tinturas, extractos, aceites esenciales, zumos exprimidos y exudados tratados).
4. PM o sustancias vegetales (plantas enteras, fragmentadas o cortadas, y partes de plantas, algas, hongos y líquenes).

Así pues, se puede consumir un mismo principio activo en diversas formas pero en cada caso los requisitos legales y controles que se les exigen son diferentes a los medicamentos. Consecuencia de este diferente marco legal (especialidad farmacéutica, medicamento a base de PM,...) el canal de venta también varía (farmacia, parafarmacia, herboristerías, venta libre). Así mismo, varían diversos aspectos relacionados con la calidad y seguridad de estos productos:

- **Contenido de principio activo.** Para los medicamentos se conoce la identidad y el contenido de principio activo, sin embargo, para el resto de productos existen problemas de identificación y estandarización de los principios activos responsables de la actividad farmacológica, y además el contenido del mismo o de los mismos puede ser variable debido a la variabilidad inherente al crecimiento, recolección, procesamiento y otras manipulaciones de las plantas.
- **Eficacia.** Los medicamentos responden a unos criterios de eficacia que no se les exigen al resto de productos de origen vegetal. El uso tradicional de estos productos se ha relacionado con una serie de efectos terapéuticos no demostrados o escasamente demostrados, frecuentemente con un nivel de evidencia y grado de recomendación escaso.
- **Seguridad.** También a los medicamentos se les exigen unos criterios de seguridad no aplicables a otros productos de origen vegetal. Para estos productos su supuesta seguridad se basa en la percepción de que su amplio uso no conlleva problemas, pero no se dispone de estudios sistemáticos ni tampoco se incorporan a los programas de farmacovigilancia.

Aunque la mayoría de los principios activos contenidos en las plantas presentan una baja actividad farmacológica, siendo bajo el riesgo de toxicidad, se han puesto de manifiesto diversas reacciones adversas, algunas de ellas graves, en pacientes que tomaban PM sin control sanitario. Así

pues, en relación con las PM pueden producirse diversos problemas de seguridad: reacciones adversas, reacciones alérgicas, intoxicaciones, problemas de confusión entre unas plantas y otras, contaminación por microorganismos patógenos, contaminación con pesticidas y metales pesados, contaminación con medicamentos, e interacciones.

Los problemas relacionados con la seguridad de las PM existen y deben tomarse en consideración aunque, habitualmente, los consumidores tienen la impresión de que lo natural es inocuo y toman estos productos o plantas sin ningún control e incluso en algunos casos sustituyendo la medicación prescrita. Además, en general, existe una falta de atención del profesional sanitario y médico sobre el uso de dichos productos. En este capítulo tratamos de aportar conocimiento para generar la cultura de que los tratamientos alternativos como la fitoterapia deben de considerarse dentro del escenario global del tratamiento del paciente.

## 5.2. Recomendaciones para el profesional sanitario

Existen una serie de recomendaciones para el profesional sanitario con el fin de reducir el riesgo de interacción farmacológica con fitoterapia:

- El profesional sanitario de la medicina convencional debe **conocer lo que toma el paciente**, tanto PM, como suplementos vitamínicos y medicamentos. Estos tratamientos deben constar en la historia clínica y se deben considerar como posibles causas de efectos indeseables o interacciones.
- **Evaluar el papel de la PM** en el contexto de la patología del paciente, considerando si es adecuada para tratar esa patología o si la terapia convencional podría ser una mejor alternativa.
- En caso de estar indicado el empleo de las PM, aconsejar siempre la utilización de los **preparados más sencillos**, evitando mezclas complejas de varias de ellas.
- Prestar especial atención en las **poblaciones más vulnerables** (ancianos, niños, mujeres embarazadas o madres lactantes), pacientes con patología crónica polimedicados (anti-coagulados,...), pacientes pendientes de cirugía y pacientes alérgicos a plantas, al polen, asmáticos y/o con dermatitis atópica.
- Tener precaución con los preparados a base de **plantas exóticas o poco conocidas** de las que no se dispone de información sobre su composición y efectos, tanto terapéuticos como adversos.
- Tener precaución con los productos cuya **seguridad a largo plazo** se desconoce.

- Informar a los pacientes de los **riesgos** para la salud y de las contraindicaciones de algunas PM.
- Tener en cuenta que, aunque el conocimiento sobre las IF es limitado, existen **fuentes de información** sobre ellas.
- Notificar las sospechas de reacciones adversas al **Sistema Nacional de Farmacovigilancia**.

#### Idea clave

- *La anamnesis debería incluir rutinariamente un interrogatorio a los pacientes respecto de la utilización de todas las terapias alternativas utilizadas en su tratamiento, que deberían formar parte de su historia clínica.*

### 5.3. Recomendaciones para el paciente

- El paciente debe tener conciencia de que el consumo de algunas PM puede **tener efectos perjudiciales** en el organismo especialmente si se consumen junto con medicamentos, y debe informar siempre del consumo de PM, de suplementos y de medicamentos a su médico.
- Las mujeres **embarazadas**, las madres **lactantes**, los **ancianos**, los **niños** y las personas con problemas de salud **no deben tomar fitoterapia** y suplementos sin autorización médica. Así mismo, los pacientes con enfermedades crónicas, en tratamiento farmacológico convencional continuado, no deberían utilizar PM sin conocimiento de su médico, ya que pueden producirse interacciones.
- Los pacientes **alérgicos** deben extremar las precauciones con el empleo de PM, ya que pueden producir fenómenos de sensibilización de efecto impredecible.
- Administrarse siempre la **dosis prescrita** por el profesional.
- **Consultar** cualquier tema sobre fitoterapia y medicinas alternativas a profesionales acreditados y con experiencia suficiente.
- Prestar atención a los **síntomas** que puedan aparecer tras el tratamiento fitoterapéutico y contactar con los profesionales si aparecen efectos adversos del tipo de dolor abdominal, sangrado, palpitaciones, arritmias, cambios en la visión, temblores, caída del cabello, alucinaciones, dificultad de concentración, picores, eritema cutáneo, reacciones alérgicas, pérdida de apetito y pérdida de peso.

- Conocer siempre claramente el **nombre del producto fitoterapéutico** o PM, la indicación para la cual se toma, la dosis, las recomendaciones, condiciones de conservación y almacenamiento, efectos adversos posibles y todas las instrucciones básicas para comprender el tratamiento y detectar posibles efectos adversos.
- **Adquirir** los preparados fitoterapéuticos en establecimientos legalmente autorizados. Las PM conseguidas por canales irregulares sin controles adecuados no ofrecen garantía de seguridad en cuanto a composición, contaminación, adulteración, etc.

#### Idea clave

- *Para asegurar la máxima eficacia y seguridad del tratamiento farmacológico, los profesionales sanitarios deben tener conocimiento, no solo de la terapéutica convencional del paciente, sino también la de la alternativa, como es la fitoterapia.*

### 6. RECURSOS PARA LA BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA DE LAS PM

A continuación se presentan algunos recursos de información de utilidad para poder consultar las IF entre medicamentos y PM.

- InteraccionesHIV.com <http://www.interaccioneshiv.com/>



Página Web en castellano específica del tratamiento de la infección por el VIH que incluye contenido sobre IF con PM. El acceso es libre, mediante una suscripción gratuita.

- Medinteract.net : <http://medinteract.net/>

medinteract.net es una base de datos de interacciones farmacológicas entre medicamentos y también con plantas medicinales, debido a su amplia utilización en la terapéutica actual.

medinteract.net ofrece un fácil y rápido acceso a la información a partir de principios activos o de marcas comerciales (<http://www.screenr.com/embed/lius>) y la posibilidad de chequear el tratamiento (<http://www.screenr.com/embed/qlus>), lo que la convierte en una herramienta de gran utilidad para médicos, farmacéuticos y personal sanitario en general.

medinteract.net clasifica las interacciones según su importancia clínica y la documentación disponible.

medinteract.net ofrece un resumen del efecto de la interacción, del mecanismo que la origina, de recomendaciones para ayudar en la toma de decisión farmacoterapéutica y de la bibliografía utilizada.

medinteract.net se desarrolla bajo la guía de un grupo de farmacéuticos con amplia experiencia en farmacia hospitalaria y comunitaria, que han seguido criterios exclusivamente científicos.

**INTERACCIONES DESTACADAS:**

- DEXMEETOMIDINA ⊕ ANESTÉSICOS GENERALES
- METADONA ⊕ TELAPREVIR
- CLOPIDOGREL ⊕ OMEPRAZOL
- RILPÍVRINA ⊕ INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES
- PALEPRIDONA ⊕ PARANAZEPINA

Portal de IF en general, que incluye las IF con PM y que permite chequear toda la prescripción del paciente, especialidades farmacéuticas y plantas medicinales. Con coste.

- EMA: Herbal medicines for human use [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=/pages/medicines/landing/herbal\\_search.jsp&mid=WC0b01ac058001fa1d](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=/pages/medicines/landing/herbal_search.jsp&mid=WC0b01ac058001fa1d)

EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE · MEDICINES · HEALTH

Herbal medicines for human use

This search allows you to find **herbal substances** that are designated for assessment by the European Medicines Agency's Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC).

Each substance is at a different stage of assessment and various documents are associated with the substance depending on where it is in the assessment process. The HMPC's conclusions on the herbal substance at the end of the assessment process can be found in the final Community herbal monograph and may also be found in Community list entry.

For more information, see herbal medicinal products.

**Status type**

- R:** Rapporteur assigned
- C:** ongoing call for scientific data
- D:** Draft under discussion
- P:** Draft published
- PF:** Assessment close to finalisation (pre-final)
- F:** Final opinion adopted

Browse A-Z | **Keyword search** | Browse by use | Browse by status | Browse by outcome

Browse for herbal medicines by the first letter of the Latin genus:

A B C D E F G H I J K L M N O P Q R  
S T U V W X Y Z View all

Enlace de la EMA que permite un acceso libre a las PM evaluadas con una ficha técnica propia que incluye IF.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. OMS Disponible en: [http://www.who.int/topics/traditional\\_medicine/definitions/es/index.html](http://www.who.int/topics/traditional_medicine/definitions/es/index.html) [Consultado agosto de 2013].
2. Busse JW, Heaton G, Wu P, Wilson KR, Mills E. Disclosure of natural product use to primary care physicians: a cross-sectional survey of naturopathic clinic attendees. *Mayo Clin Proc* 2005; 80: 616-623.
3. INFITO. Estudio sobre el consumo de plantas medicinales en España 2007. Centro de Investigación sobre Fitoterapia. Disponible en <http://www.fitoterapia.net/img/pdf/infito-estudio-consumo-2007.pdf> [Consultado agosto de 2013].
4. Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. B.O.E. núm 178, de 27 de julio de 2006. Capítulo 5, Artículo 51: Medicamentos de plantas medicinales.
5. Directiva 2004/24/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004, por la que se modifica, en lo que se refiere a los medicamentos tradicionales a base de plantas, la Directiva 2001/83/CE por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano.
6. Gagnier JL, Boon H, Rochon P, Moher D, Barnes J, Bombardier C. Reporting randomized controlled trials of herbal interventions. An elaborated CONSORT statement. *Ann Intern Med* 2006; 144: 364-367.
7. USA Department of Health and Human Services. Dietary Supplement and Education Act, 1994. Disponible en: <http://www.fda.gov>. [Consultado agosto 2013].
8. Orden SCO/190/2004, de 28 de enero, por la que se establece la lista de plantas cuya venta al público queda prohibida o restringida por razón de su toxicidad. B.O.E. núm 32 de 6 de febrero 2004.
9. ESCOP. Disponible en: <http://www.escop.com/> [Consultado agosto de 2013].
10. EMA: Herbal medicines for human use. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=/pages/medicines/landing/herbal\\_search.jsp&mid=WC0b01ac058001fa1d](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=/pages/medicines/landing/herbal_search.jsp&mid=WC0b01ac058001fa1d) [Consultado agosto de 2013].
11. Busse JW, Heaton G, Wu P, Wilson KR, Mills E. Disclosure of natural product use to primary care physicians: a cross-sectional survey of naturopathic clinic attendees. *Mayo Clin Proc* 2005; 80: 616-623.
12. Asdaq SM, Inamdar MN. Potential of garlic and its active constituent, S-allyl cysteine, as antihypertensive and cardioprotective in presence of captopril. *Phytomedicine* 2010 ; 17 (13): 1016-26.
13. Gharagozloo M, Moayedi B, Zakerinia M, et al. Combined therapy of silymarin and desferrioxamine in patients with beta-thalassemia major: a randomized double-blind clinical trial. *Fundam Clin Pharmacol* 2009 ; 23 (3): 359-65.
14. Tarirai C, Viljoen AM, Hamman JH. Herb-drug pharmacokinetic interactions reviewed. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2010; 6 (12): 1515-38.
15. Lin JH. CYP induction-mediated drug interactions: in vitro assessment and clinical implications. *Pharm Res* 2006 ; 23 (6): 1089-116.
16. Hewitt NJ, Lecluyse EL, Ferguson SS. Induction of hepatic cytochrome P450 enzymes: methods, mechanisms, recommendations, and in vitro-in vivo correlations. *Xenobiotica* 2007; 37 (10-11): 1196-224.
17. Marchetti S, Mazzanti R, Beijnen JH, et al. Concise review: clinical relevance of drug drug and herb drug interactions mediated by the ABC transporter ABCB1 (MDR1, P-glycoprotein). *Oncologist* 2007; 12 (8): 927-41.
18. Zhang L, Zhang Y, Huang SM. Scientific and regulatory perspectives on metabolizing enzyme-transporter interplay and its role in drug interactions: challenges in predicting drug interactions. *Mol Pharm* 2009 ; 6 (6): 1766-74.
19. Ackermann RT, Mulrow CD, Ramirez G, et al. Garlic shows promise for improving some cardiovascular risk factors. *Arch Intern Med* 2001; 161 (6): 813-24.
20. Saojun Shi and Ulrich Klotz. Drug interactions with Herbal Medicines. *Clin Pharmacokinet* 2012; 51 (2); 77-104.
21. Patel J, Buddha B, Dey S, et al. In vitro interaction of the HIV protease inhibitor ritonavir with herbal constituents: changes in P-gp and CYP3A4 activity. *Am J Ther* 2004; 11 (4): 262-77.

22. Hajda J, Rentsch KM, Gubler C, et al. Garlic extract induces intestinal P-glycoprotein, but exhibits no effect on intestinal and hepatic CYP3A4 in humans. *Eur J Pharm Sci* 2010; 41 (5): 729-35.
23. Mohammed Abdul MI, Jiang X, Williams KM, et al. Pharmacodynamic interaction of warfarin with cranberry but not with garlic in healthy subjects. *Br J Pharmacol* 2008; 154 (8): 1691-700.
24. Catálogo de Plantas Medicinales. Colección Consejo Plus 2012. Consejo General de Colegios oficiales de Farmacéuticos.
25. Van Erp NP, Baker SD, Zhao M, et al. Effect of milk thistle (*Silybum marianum*) on the pharmacokinetics of irinotecan. *Clin Cancer Res* 2005; 11(21): 7800-6.
26. Emea public statement on herbal medicinal products containing cimicifugae racemosae rhizoma (black cohosh, root) - serious hepatic reactions. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Public\\_statement/2009/12/WC500016766.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2009/12/WC500016766.pdf). [Consultado agosto de 2013].
27. Esteban Ribera, Juan Carlos Juárez, José Bruno Montoro. *Fitoterapia e Infección por el VIH: Bristol-Myers Squibb SA. Barcelona 2007.*
28. Mrozikiewicz PM, Bogacz A, Karasiewicz M, et al. The effect of standardized Echinacea purpurea extract on rat cytochrome P450 expression level. *Phytomedicine* 2010; 17 (10): 830-3.
29. Romiti N, Pellati F, Nieri P, et al. P-Glycoprotein inhibitory activity of lipophilic constituents of Echinacea pallida roots in a human proximal tubular cell line. *Planta Med* 2008; 74 (3): 264-6.
30. Haemorrhage due to Ginkgo biloba? *Prescrire Int* 2008; 17: 19.
31. Yin OQ, Tomlinson B, Wayne MM, et al. Pharmacogenetics and herb-drug interactions: experience with Ginkgo biloba and omeprazole. *Pharmacogenetics* 2004 ; 14 (12): 841-50.
32. Lu WJ, Huang JD, Lai ML. The effects of ergoloid mesylates and Ginkgo biloba on the pharmacokinetics of ticlopidine. *J Clin Pharmacol* 2006 ; 46 (6): 628-34.
33. Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA, et al. Cytochrome P450 phenotypic ratios for predicting herb-drug interactions in humans. *Clin Pharmacol Ther* 2002 ; 72 (3): 276-87.
34. Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA, et al. Clinical assessment of effects of botanical supplementation on cytochrome P450 phenotypes in the elderly: St John's wort, garlic oil, Panax ginseng and Ginkgo biloba. *Drugs Aging* 2005; 22 (6): 525-39.
35. Janetzky K, Morreale AP. Probable interaction between warfarin and ginseng. *Am J Health Syst Pharm* 1997 ; 54 (6): 692-3.
36. Lee YH, Lee BK, Choi YJ, et al. Interaction between warfarin and Korean red ginseng in patients with cardiac valve replacement. *Int J Cardiol* 2010 ; 145 (2): 275-6.
37. Bilgi N, Bell K, Ananthakrishnan AN, et al. Imatinib and Panax ginseng: a potential interaction resulting in liver toxicity. *Ann Pharmacother* 2010 May; 44 (5): 926-8.
38. Scholey A, Ossoukhova A, Owen L, et al. Effects of American ginseng (*Panax quinquefolius*) on neurocognitive function: an acute, randomised, doubleblind, placebo-controlled, crossover study. *Psychopharmacology (Berl)* 2010; 212 (3): 345-56.
39. Andrade AS, Hendrix C, Parsons TL, et al. Pharmacokinetic and metabolic effects of American ginseng (*Panax quinquefolius*) in healthy volunteers receiving the HIV protease inhibitor indinavir. *BMC Complement Altern Med* 2008 19; 8: 50.
40. Lee LS, Wise SD, Chan C, et al. Possible differential induction of phase 2 enzyme and antioxidant pathways by American ginseng, *Panax quinquefolius*. *J Clin Pharmacol* 2008; 48 (5): 599-609.
41. Yuan CS, Wei G, Dey L, et al. Brief communication: American ginseng reduces warfarin's effect in healthy patients: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2004 6; 141 (1): 23-7.
42. Bonetto N, Santelli L, Battistin L, et al. Serotonin syndrome and rhabdomyolysis induced by concomitant use of triptans, fluoxetine and Hypericum. *Cephalalgia* 2007; 27 (12): 1421-3.
43. Andre'n L, Andreasson A, Eggertsen R. Interaction between a commercially available St John's wort product (Movina) and atorvastatin in patients with hypercholesterolemia. *Eur J Clin Pharmacol* 2007 ; 63 (10): 913-6.
44. Lau WC, Welch TD, Shields T, et al. The effect of St John's wort on the pharmacodynamic response of clopidogrel in hyporesponsive volunteers and patients: increased platelet inhibition by enhancement of CYP3A4 metabolic activity. *J Cardiovasc Pharmacol* 2011; 57 (1): 86-93.

45. Goebel-Armbrust U, Metzger A, Kroll U, et al. Variability in PXR-mediated induction of CYP3A4 by commercial preparations and dry extracts of St John's wort. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2007; 375 (6): 377-82.
46. Liu YH, Mo SL, Bi HC, et al. Regulation of human pregnane X receptor and its target gene cytochrome P450 3A4 by Chinese herbal compounds and a molecular docking study. *Xenobiotica* 2011 Apr; 41 (4): 259-80.
47. Tian R, Koyabu N, Morimoto S, et al. Functional induction and de-induction of P-glycoprotein by St John's wort and its ingredients in a human colon adenocarcinoma cell line. *Drug Metab Dispos* 2005; 33 (4): 547-54.
48. Mathews JM, Etheridge AS, Black SR. Inhibition of human cytochrome P450 activities by kava extract and kavalactones. *Drug Metab Dispos* 2002; 30 (11): 1153-7.
49. Schelosky L, Raffauf C, Jendroska K, et al. Kava and dopamine antagonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 58 (5): 639-40.
50. Almeida JC, Grimsley EW. Coma from the health food store: interaction between kava and alprazolam. *Ann Intern Med* 1996 ; 125 (11): 940-1.
51. Pandit S, Ponnusankar S, Bandyopadhyay A, et al. Exploring the possible metabolism mediated interaction of Glycyrrhiza glabra extract with CYP3A4 and CYP2D6. *Phytother Res*. 2011 ;25(10):1429-34.
52. Lin SP, Tsai SY, Hou YC. Glycyrrhizin and licorice significantly affect the pharmacokinetics of methotrexate in rats. *J Agric Food Chem*. 2009 2011; 57 (5): 1854-9.
53. Lapi F, Gallo E, Bernasconi S, et al. Myopathies associated with red yeast rice and liquorice: spontaneous reports from the Italian Surveillance System of Natural Health Products. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2008; 66: 572-574.
54. Agbabiaka TB, Pittler MH, Wider B, et al. *Serenoa repens* (saw palmetto): a systematic review of adverse events. *Drug Saf* 2009; 32 (8): 637-47.
55. Markowitz JS, Donovan JL, Devane CL, et al. Multiple doses of saw palmetto (*Serenoa repens*) did not alter cytochrome P450 2D6 and 3A4 activity in normal volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 74 (6): 536-42.
56. Budzinski JW, Foster BC, Vandenhoeck S, et al. An in vitro evaluation of human cytochrome P450 3A4 inhibition by selected commercial herbal extracts and tinctures. *Phytomedicine*, 2000; 7 (4): 273-82.
57. López Galera RM, Ribera Pascuet E, Esteban Mur JI, Montoro Ronsano JB, Juárez Giménez JC. Interaction between cat's claw and protease inhibitors atazanavir, ritonavir and saquinavir. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008; 64 (12): 1235-6.
58. Agustí Sellas, Juan Carlos Juárez, José Bruno Montoro. Interacciones entre plantas medicinales y fármacos anti TNFalfa. *Abbot Immunology* 2008.

---

**CAPÍTULO 15**

**SISTEMAS DE DETECCIÓN Y PREVENCIÓN DE LAS INTERACCIONES  
FARMACOLÓGICAS. EXPERIENCIAS EN ATENCIÓN PRIMARIA Y HOSPITALARIA**

**Pilar Lalueza Broto, Teresa Eyaralar Riera  
y Lourdes Girona Brumós**

---

## 1. INTRODUCCIÓN

Las interacciones farmacológicas (IF) tienen un papel importante en la determinación del éxito o fracaso del tratamiento farmacológico especialmente en determinados grupos poblacionales polimedificados como son los pacientes ancianos y ciertos pacientes crónicos (pacientes transplantados, pacientes HIV positivos, pacientes psiquiátricos, etc.). Pero no todos los pacientes que reciben una combinación de fármacos determinada presentarán una IF, para que esto suceda deben aparecer manifestaciones clínicas que evidencien que la respuesta de uno de ellos se ha modificado. Y para que se produzcan manifestaciones clínicas, además de la combinación de los fármacos, pueden ser necesarios otros factores propios del paciente como patología de base, edad, otros fármacos, etc. Por ejemplo, la combinación de fármacos que pueden prolongar el segmento QT puede dar lugar, con mayor probabilidad, a una IF con significación clínica en mujeres de edad avanzada y con los niveles séricos de potasio disminuidos. También la probabilidad de presentar un **síndrome serotoninérgico** será mayor cuando se combinan varios **fármacos con propiedades serotoninérgicas** o que aumenten (mediante diferentes mecanismos) los niveles de serotonina.

Una buena parte de los ingresos hospitalarios se relacionan con reacciones adversas a los medicamentos entre los que se incluyen las IF. Las IF presentan la particularidad de que pueden ser prevenibles en una buena proporción debido a su conocimiento previo por estudios clínicos, publicaciones de casos o conocimientos farmacológicos.

A pesar de la importancia clínica de las IF, especialmente de las IF clínicamente relevantes, y de la creciente bibliografía sobre este tema publicada por la comunidad científica, su abordaje en la práctica clínica no ha sido suficientemente desarrollado. Sólo algunos sistemas de soporte para la decisión clínica (SSDC) incluyen capítulos de IF integrados en los programas de prescripción electrónica tanto en el ámbito hospitalario como de la atención primaria y solo en algunos casos se dispone del acceso a bases de datos de IF que el médico o farmacéutico consulta cuando considera necesario. Ambos escenarios son analizados en el presente capítulo.

Por otro lado, es importante considerar que los problemas relacionados con los medicamentos, entre los que se incluyen las IF también tienen implicaciones económicas. Así, en el año 1994 se gastaron 76,6 mil millones de dólares para tratar problemas relacionados con fármacos en USA<sup>1</sup> y en el año 2000, 177,4 mil millones de dólares<sup>2</sup>. En un estudio prospectivo realizado en UK que incluía 18.820 pacientes, un 6,5% de ellos ingresaron por reacciones adversas relacionadas con medicamentos representando un coste para *National Health Service* de 466 millones de libras (706 millones de euros)<sup>3</sup>.

## 2. SIGNIFICACIÓN CLÍNICA DE LAS INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Es importante diferenciar la **IF potencial** que es aquella que puede producirse al combinar dos o más fármacos y es debida a las características farmacológicas de los fármacos que se administran conjuntamente de la **IF clínicamente relevante** que se define como aquella que obliga a modificar la dosis de alguno de los fármacos u otro tipo de intervención médica y con posible presentación de efecto adverso<sup>4</sup>.

Janchawee y cols encuentran un 57,8% de IF potenciales pero sólo un 2,6% de IF clínicamente relevantes. Las IF clínicamente relevantes pueden ser causa de Reacción Adversa a Medicamento (RAM) y pueden ser en la mayoría de ocasiones, prevenibles. Así, las IF clínicamente relevantes son una causa de acontecimiento adverso por medicamentos que en muchos casos serán prevenibles y se estima que entre un 2,8 y un 4,6% de los ingresos hospitalarios son debidos a IF<sup>5,6</sup> y durante la hospitalización, hasta el 4,6% de las RAM se asocian a IF. En el trabajo francés de Doucet y cols, la mitad de los pacientes que ingresaban en Urgencias tenían al menos una IF potencial pero sólo el 25% de ellas condujo a un efecto adverso.

Se observa una gran variabilidad en la prevalencia de las IF entre diferentes estudios clínicos (entre 4-46% de los pacientes según estudios)<sup>7</sup>, debido a diferentes causas como son las diferencias metodológicas, población analizada, concepto IF, definición severidad, periodo de estudio, nivel asistencial, sistema de detección, base de datos de IF utilizada, etc. Además, algunas de las combinaciones incluidas en estos estudios podrían ser consideradas beneficiosas si se utilizaran las precauciones apropiadas. Tampoco se analiza en los diferentes estudios el contexto clínico en que han sido prescritas las IF, por ejemplo, si las combinaciones eran intencionadas tras balancear la relación beneficio/riesgo o bien eran resultado de un error de prescripción<sup>8</sup>.

### 2.1. Poblaciones vulnerables.

Un grupo importante de pacientes vulnerables a sufrir IF clínicamente significativas son los **ancianos**. El tratamiento farmacológico en el anciano se caracteriza por un elevado consumo de medicamentos (polifarmacia) y una elevada prevalencia de enfermedades (pluripatología). La polifarmacia definida como el uso de múltiples medicamentos y/o la administración de más medicamentos de los que están clínicamente indicados es frecuente en el anciano<sup>9</sup>. Diferentes estudios estiman que entre un 25% y un 50% de los ancianos en USA consumen 5 o más medicamentos al día<sup>10,11,12</sup>. Allard<sup>13</sup> en un estudio canadiense obtiene que los mayores de 75 años toman una media de 6 medicamentos diferentes. Estos resultados coinciden con los hallados en un estudio realizado en Europa en que el 51% de los pacientes consumía 6 o más medicamentos<sup>14</sup>. En cuanto a la pluripatología en el anciano, en el estudio reciente realizado por Garfinkel y Mangin<sup>15</sup> sobre una población ambulatoria con una edad media de 82,8 años, el 61% tenían 3 o más patologías asociadas y el 26% más de 5.

Además durante el envejecimiento se producen cambios fisiológicos en el organismo que pueden dar lugar a cambios en la respuesta a los medicamentos e incluso al estrés fisiológico y a las enfermedades. En general, son disminuciones funcionales de diferentes sistemas orgánicos y de los mecanismos de homeostasis con gran variabilidad interindividual e incluso intraindividual. Estos factores serán importantes en la presentación de IF clínicamente relevantes.

Datos de 1994 estiman que en USA aproximadamente unos 106.000 (95%, 76.000-137.000) pacientes mueren en el hospital como consecuencia de los efectos adversos a los medicamentos representando la 4ª o 6ª causa de mortalidad<sup>11</sup>. Los efectos adversos son responsables de un número significativo (0,3-11%) de los ingresos hospitalarios como consta en un metanálisis de 39 estudios prospectivos realizada por Lazarou y cols siendo el porcentaje superior para la población anciana<sup>16</sup>. Se estima que la frecuencia de reacciones adversas a los medicamentos aumenta con el consumo de fármacos y es aproximadamente del 6% en pacientes que toman 2 medicamentos, asciende al 50% en aquellos que toman 5 medicamentos y hasta al 100% si consumen 8 o más fármacos<sup>17</sup>. Del mismo modo la polifarmacia se relaciona con el riesgo de presentar interacciones farmacológicas, así se estima que los pacientes que toman 2 medicamentos presentan un riesgo del 13% de interacciones farmacológicas que se eleva al 38% cuando consumen 4 fármacos y al 82% cuando la utilización es de 7 o más medicamentos<sup>18</sup>.

En el estudio sueco de Johnell y Klarin<sup>7</sup> sobre una población de 600.000 ancianos (mayores de 75 años) se pudo demostrar una fuerte asociación entre el número de fármacos dispensados y la probabilidad de presentar IF potenciales, especialmente las graves. Los resultados del estudio también sugieren que la probabilidad de desarrollar IF potencialmente graves disminuye con el aumento de la edad (tras el ajuste por sexo y número de fármacos dispensados) y que las mujeres ancianas tenían una probabilidad menor de presentar IF potencialmente graves que los hombres ancianos (tras ajuste por edad y número de fármacos dispensados).

Por tanto, un elevado porcentaje de ancianos consumen muchos medicamentos para el tratamiento de múltiples condiciones clínicas lo que junto con las alteraciones fisiológicas que se producen en el envejecimiento, se incrementa el riesgo de presentar reacciones adversas entre las que se encuentran las interacciones farmacológicas.

Otro grupo importante son los pacientes con enfermedades agudas graves ya que reciben múltiples fármacos y además puede ser difícil diferenciar el efecto causado por una IF de los signos y síntomas de la enfermedad de base o de sus complicaciones.

En un estudio reciente de un grupo español realizado en tres centros de salud en que se evaluaron las IF de una población de pacientes pluripatológicos y polimedcados, casi la totalidad (96,5%) estaban expuestos a IF, de las cuales un 60% de las mismas requería algún tipo de intervención<sup>19</sup>.

Estos resultados coinciden con los de otros autores en que encuentran correlación entre número de fármacos recibidos y prevalencia de IF potenciales<sup>20</sup>.

Los pacientes con alteración de la función renal o hepática pueden presentar también mayor riesgo para el desarrollo de interacciones farmacológicas debido a que tienen concentraciones del fármaco más elevadas y presentan disminución de su eliminación.

Y, finalmente, como demuestran diferentes estudios, los pacientes tratados por diferentes equipos médicos presentan una mayor probabilidad de desarrollar IF debido a problemas de coordinación/comunicación/conciliación entre ellos.

### Idea clave

Los pacientes vulnerables a sufrir IF con significación clínica son:

- *Pacientes ancianos con polifarmacia*
- *Pacientes con enfermedad aguda grave*
- *Pacientes con enfermedades inestables*
- *Pacientes con alteración importante de la función renal o hepática*
- *Pacientes controlados por diferentes clínicos, especialmente de diferentes niveles asistenciales (problemas de conciliación)*

## 2.2. Fármacos de alto riesgo de interacción.

Algunos ingresos en hospital son producidos por IF conocidas y por tanto podrían ser evitadas<sup>21</sup>. Por ejemplo se sabe que los pacientes que ingresan por **toxicidad digitalica** tienen 12 veces mayor probabilidad de haber tomado **claritromicina** la semana anterior y que los pacientes que ingresan por **hiperkalemia** y toman **IECA** tienen 20 veces más probabilidad de haber tomado **diuréticos ahorradores de potasio** en la semana anterior.

Según el estudio de Grymonpre y cols<sup>22</sup> hasta un 23% de los ingresos en hospital de la población anciana pueden ser consecuencia de los efectos adversos causados por fármacos. En este estudio, los grupos farmacológicos implicados con mayor frecuencia fueron los anticoagulantes, los antipsicóticos, los antidiabéticos y los electrolitos y los fármacos más frecuentes fueron los AINE, diuréticos, warfarina, digoxina y opiáceos. Budnitz y cols en un seguimiento durante 2004-2005 de las visitas a urgencias en USA de pacientes mayores de 65 años reveló que el 33,3% de ellas correspondieron a tan sólo tres medicamentos (warfarina 17,3%; insulina 13% y digoxina 3,2%)<sup>23</sup>.

### Idea clave

Las características de los fármacos que se relacionan con un aumento del riesgo de presentar IF clínicamente relevantes son las siguientes:

- *Índice terapéutico estrecho (litio, vancomicina, digoxina, aminoglucósidos, anticoagulantes orales antivitaminas K, metotrexato, etc)*
- *Inhibidores/inductores potentes del CYP P-450*
- *Ruta metabólica única*
- *Efecto primer paso elevado*
- *Dependiente transportadores*
- *Competición por receptor*
- *Reacciones adversas dependientes de la dosis*

Ejemplos de IF que incluyen fármacos con estas características las hemos ido viendo en los capítulos anteriores.

Es importante recordar que las IF dependen del fármaco concreto, no del grupo terapéutico al que pertenecen.

En un proyecto multidisciplinar en que se evaluaron las interacciones farmacológicas de la población anciana residente en centros de larga estancia, se identificaron las 10 IF más frecuentes y más peligrosas en geriatría que fueron las siguientes<sup>24</sup>:

- Warfarina-AINEs
- Warfarina-sulfamidas
- Warfarina-macrólidos
- Warfarina-quinolonas
- Warfarina-fenitoina
- IECA-suplementos de potasio
- IECA-espironolactona
- Digoxina-amiodarona
- Digoxina-verapamilo
- Teofilina-quinolonas

En nuestro entorno, las interacciones de la **warfarina** podrían ser sustituidas por **acenocumarol** de mayor uso y perfil de IF equivalente.

El listado sirve para alertar a los clínicos de las IF potenciales con mayor frecuencia en ancianos con objeto de cambiar el medicamento, ajustar la dosis, monitorizar al paciente u otras intervenciones. Otros estudios identifican un número mayor de IF clínicamente significativas (entre 50-59 IF) obtenidos a partir de diferentes fuentes terciarias contrastadas<sup>25,26</sup>.

### 3. SISTEMAS DE IDENTIFICACIÓN

Es importante identificar con prontitud cualquier signo o síntoma que pueda deberse a un efecto adverso (incluyendo IF). Proteger a la sociedad de las RAM requiere identificación temprana, verificación válida y cuantificación del riesgo.

El sistema de identificación de las IF dependerá de la fase de utilización del medicamento. Así durante la fase preclínica se identifican las IF teóricas según datos farmacológicos, durante la investigación en los ensayos clínicos se identificarán aquellas de elevada prevalencia debido a la selección de los paciente en los EC pero la mayoría de las IF serán identificadas durante el proceso de post-comercialización.

#### • Durante la fase pre-clínica

Recientemente (junio 2012), la Agencia Europea del Medicamento (EMA) ha realizado una actualización de la Guía para la investigación de interacciones entre medicamentos (*"Guideline on the Investigation of Drug Interactions"*) en la que se incluyen las recomendaciones para la identificación de IF durante la fase pre-clínica mediante estudios tanto *"in vitro"* como *"in vivo"* y establecen las recomendaciones derivadas de las mismas<sup>27</sup>.

El potencial de IF para nuevos medicamentos debe ser evaluado antes de su incorporación al mercado farmacéutico. Normalmente son investigados mediante estudios *"in vitro"* seguido por estudios *"in vivo"*. Los resultados de estos estudios también permiten predecir otras interacciones con otros medicamentos basadas en el mismo mecanismo de interacción. También en esta fase se investigan interacciones con productos de fitoterapia, especialmente aquellos muy involucrados en interacciones (ver capítulo 14).

Durante esta fase, se identifican IF teóricas que son derivadas del conocimiento farmacocinético y farmacodinámico del medicamento. Por ejemplo, si el medicamento sufre un proceso de metabolización por el isoenzima CYP3A4 deberán realizarse estudios *"in vitro"* frente a inhibidores e inductores potentes de este isoenzima que permitirá estimar la importancia de la IF y con ello proponer la actitud ante las mismas (contraindicación, precaución, ajuste de dosis, etc).

Así, en el caso de **rivaroxaban** a partir de los estudios pre-clínicos se recomienda en la ficha técnica que su administración con **inhibidores potentes del CYP3A4** y de la **Gp-P** como son los antifúngicos azólicos (ej: ketoconazol) y los inhibidores de la proteasa (ej: ritonavir), está contraindicada debido al riesgo del aumento clínicamente significativo del efecto anticoagulante (ver tabla 1).

Evidentemente mediante los estudios *"in vitro"* sólo se identifican las IF que son resultado de la combinación de dos fármacos y no aquellas en las que están implicados más.

Además también es difícil objetivar la significación clínica de las IF en que están implicados otros factores propios del paciente así como las IF de tipo farmacodinámico que no se expliquen fácilmente de manera teórica.

**Tabla 1.**  
Interacciones del rivaroxaban con algunos fármacos inhibidores del CYP3A4 y de la Gp-P y los cambios en la biodisponibilidad

Fármaco precipitante	Dosis	Cambio del AUC del rivaroxaban
Ritonavir	600mg/12h	↑ 2,5
Ketoconazol	400mg/24h	↑ 2,6
Claritromicina	500mg/12h	↑ 1,5 (sin significación clínica)
Eritromicina	500mg/8h	↑ 1,3 (sin significación clínica)

También durante la fase pre-clínica se realizan estudios *"in vivo"* en adultos sanos. Sin embargo, todavía muchos medicamentos con riesgo de producir IF de relevancia clínica, no incluyen estos datos en su ficha técnica<sup>28</sup>.

#### • Durante la fase clínica

Durante esta fase se obtiene relativamente menos información sobre diferentes aspectos de seguridad como son las IF debido a diferentes causas como:

- Los EC incluyen poblaciones muy homogéneas y en las que se excluyen grupos específicos cómo son los comentados anteriormente más vulnerables a las IF (ancianos, pacientes pluripatológicos, etc). Los ancianos están poco representados en los ensayos clínicos y normalmente son excluidos de los mismos por lo que las variables de eficacia y seguridad determinadas para pacientes jóvenes, difícilmente pueden ser extrapoladas a ancianos frágiles<sup>29</sup>. Ello da lugar, asimismo, a una deficiente información sobre las ca-

racterísticas farmacocinéticas diferenciales en este grupo de pacientes. Recientemente, las agencias reguladoras han obligado a realizar estudios farmacocinéticos en ancianos, especialmente para aquellos fármacos dirigidos a este grupo poblacional y obligan a la inclusión de estos datos en la ficha técnica del medicamento. Sin embargo, todavía existe información escasa sobre todo en algunos subgrupos de pacientes como pacientes de edad muy avanzada, ancianos con alteraciones de la función renal o hepática, etc.

- Tamaños muestrales y periodos de administración reducidos que dificulta la probabilidad de presentación e identificación de IF.
- Incapacidad de reproducir las condiciones de la práctica real, por ejemplo los pacientes consumen muchos medicamentos que aumentan la probabilidad de presentar IF, consumo de fitoterapia, otras terapias, etc.

#### • Durante la fase post-comercialización

Este es el periodo del medicamento en que se van a identificar más IF, tanto las farmacocinéticas como las farmacodinámicas, debido a diferentes factores pero principalmente a la utilización del medicamento en condiciones reales con polifarmacia, pluripatología, etc.

Algunas combinaciones han presentado tanto riesgo clínico que incluso han supuesto la retirada del mercado de algún medicamento como es el caso de la **terfenadina**, implicada en “*torsades de pointes*” o arritmias fatales. Las IF potenciales para un determinado medicamento deben ser evaluadas según la relación beneficio/riesgo pudiendo impactar negativamente en este balance y dar lugar a la retirada del fármaco.

Los sistemas de comunicación/identificación de las IF incluyen:

- **Publicación de casos clínicos en revistas científicas.** La publicación de los casos clínicos en las revistas científicas tiene un papel muy importante en la difusión de la información y sirve para alertar a los clínicos sobre las IF con mayor repercusión sobre la salud. También permite identificar otros aspectos no identificados previamente como tiempo de aparición de la IF, magnitud, dependencia de la dosis, etc.
- **Sistemas de notificación voluntaria** (“tarjeta amarilla de Farmacovigilancia”). Permite identificar efectos adversos e IF no recogidos en la ficha técnica del medicamento. El análisis de las bases de datos de Farmacovigilancia son interesantes para evaluar IF con significación clínica y poder difundir “alertas” o realizar recomendaciones que serán incluidas en la ficha técnica del medicamento. Los 17 centros de Farmacovigilancia autonómicos junto con el Centro Coordinador, ubicado en la Agencia Española del Medicamento (AEMPS), constitu-

yen el sistema español de Farmacovigilancia y representa el eslabón entre la práctica clínica asistencial, el mundo académico y las autoridades reguladoras, actuando de transmisores de información en todas las direcciones<sup>30</sup>. Si se detecta a través del sistema de farmacovigilancia una IF que no está incluida en la ficha técnica de los medicamentos se informa a la AEMPS a través del Comité Técnico del sistema de farmacovigilancia. Posiblemente este sistema podría mejorar en rapidez según indican los autores, Ibañez y cols<sup>30</sup>.

Un aspecto también muy importante es la habilidad del médico u otros profesionales sanitarios como farmacéuticos, enfermeros, etc, en el reconocimiento de las IF.

En una encuesta a médicos prescriptores sobre un listado de 14 combinaciones de fármacos (6 de ellas eran IF clínicamente significativas) se demuestra que menos de la mitad de estas parejas (42,7%) fueron correctamente clasificadas por los entrevistados. Estos datos muestran un conocimiento insuficiente sobre las IF clínicamente graves, indicando la necesidad de disponer de sistemas de ayuda a la prescripción que incluyan datos sobre las IF clínicamente severas. Además en este estudio los respondedores indican una baja consulta de referencias electrónicas (38%) para ampliar este conocimiento y que sólo consultan en un 14,2% al farmacéutico. En otro estudio, el porcentaje de prescriptores que consulta las bases de datos electrónicas sobre IF se eleva al 51% y éste es similar al porcentaje que consulta al farmacéutico<sup>31</sup>

#### 4. MEDIDAS PREVENTIVAS Y SISTEMAS DE DETECCIÓN

Las RAM relacionadas con IF son frecuentemente prevenibles por lo que debe ser una prioridad la implementación de intervenciones efectivas con objeto de su prevención<sup>32</sup>. La detección y el manejo de las IF debe ser una responsabilidad compartida entre farmacéuticos y médicos prescriptores<sup>33</sup>. Además del potencial riesgo para el paciente, la administración de combinaciones de fármacos contraindicadas en la ficha técnica podría tener implicaciones legales.

##### • Sistemas informatizados de “alertas” de IF.

La incorporación de sistemas informatizados de soporte para la decisión clínica (SSDC) ha permitido la implementación de sistemas de alertas sobre el uso de los medicamentos tanto sobre aspectos relacionados con la eficacia como la seguridad, entre los cuales estarían las IF con significación clínica.

**Las alertas son comunicados en forma de mensajes** que aparecen en la pantalla del ordenador. La información debe incluir el nombre de los medicamentos, descripción de la interacción, consecuencias clínicas de la IF, incidencia de efectos adversos, manejo de las distintas estrategias, factores de riesgo de los pacientes, y otros factores que puedan agravar o reducir el riesgo de la IF.

Pero el problema está en establecer el límite donde situar las alertas. Si bien estos sistemas han permitido reducir las tasas de errores de medicación, por otro lado el envío masivo de las mismas pueden generar lo que se denomina “**fatiga de alertas**” dando como resultado una omisión de las mismas. Se estima que los médicos ignoran los avisos en un 49-96% de los casos<sup>34</sup> y pueden omitirse hasta un tercio de las IF. La evaluación previa del farmacéutico elimina IF que son falsos positivos y se mejora la relación señal/ruido ya que se estima que de cada 4 señales, 3 de ellas son de ruido (falsos positivos)<sup>35</sup>. En el estudio realizado por Hsieh y cols<sup>36</sup> en el ámbito hospitalario muestra que sólo el 20% de los médicos modifican la prescripción en respuesta a una alerta por alergia. Por otro lado, los resultados de Payne y cols<sup>37</sup> muestran que sólo un 12% de las alertas por IF críticas y el 31% de las alertas por alergia tienen como resultado una modificación en el tratamiento.

En octubre de 2009, en el centro de reuniones de la sede de la Farmacopea de Estados Unidos, en Maryland, se realizó una conferencia nacional en la que participaron profesionales, agencias sanitarias, incluida la FDA, proveedores y editores con el fin de mejorar la evidencia de las IF, así como su evaluación e integración en los SSDC<sup>38</sup>.

Recomendaron que se realizaran estudios bien diseñados con el fin de determinar la incidencia, resultados y factores de riesgo de los pacientes para las IF; que se utilizaran procedimientos transparentes y sistemáticos para evaluar la evidencia de las IF para establecer la gravedad y los riesgos de las IF y mejorar la integración de la evidencia de las IF en los SSDC.

El riesgo de la incorporación de las alertas de IF es que puede haber muchas lo que haga que las realmente importantes se diluyan y no se tengan en cuenta, debido a la existencia de alertas percibidas como inapropiadas, insignificantes o innecesarias. Por tanto, es imprescindible que los programas de soporte para detectar las IF se diseñen para proporcionar alertas seguras según las necesidades y características de los usuarios y considerar las necesidades de los usuarios finales.

En este aspecto es muy importante considerar la calidad de la base de datos de IF. Rodríguez-Terol y cols<sup>39</sup> en una revisión sobre 54 bases de datos de interacciones farmacológicas (BDIF) encuentran bastantes diferencias en la calidad estructural de las mismas y sólo un tercio de las mismas cumplen criterios mínimos. De las 9 BDIF finalmente analizadas sólo dos de ellas (Bot-plus y Medinteract) cumplían al 100% los criterios de calidad. Los autores indican que las principales BDIF utilizadas como referentes en la bibliografía presentan importantes deficiencias estructurales. Asimismo los autores plantean realizar una revisión sobre el contenido de la información y las diferencias entre las distintas BDIF, aspecto éste muy importante por su implicación en el sistema de alertas.

Entre los motivos argumentados para la baja reacción frente a las alertas se encuentra es-

pecialmente la selección inadecuada de las mismas así como la falta de adecuación a la situación clínica real del paciente. Los clínicos tienen la percepción de que la mayoría de las alertas son inapropiadas y presentan una baja relevancia clínica.

Algunos autores proponen mejorar el sistema incluyendo sólo un número limitado de alertas críticas. Así, Malone y cols han elaborado, mediante metodología de consenso por panel de expertos, un listado con 25 IF importantes en el ámbito de la atención comunitaria y las estrategias de actuación para cada una de ellas<sup>26</sup>. Posteriormente este mismo grupo incluye estas 25 IF y su manejo en un SSDC con sistema de alertas<sup>40</sup>.

Sin embargo, los listados presentan limitaciones, como por ejemplo, falta de evidencia clínica en algunas de ellas, asociaciones de fármacos poco utilizados en un entorno determinado, entre otras<sup>41</sup>.

Otras modificaciones propuestas sugieren que el clínico debe indicar los motivos para seguir pautando la asociación de fármacos obligando al clínico a prestar más atención al mensaje. Strom y cols<sup>42</sup> diseñaron un proceso que incluía un bloqueo de la prescripción mediante un ensayo aleatorizado, pero la aparición de problemas clínicos con resultado adverso, desestimó este sistema.

Se han propuesto algunas mejoras de los sistemas informatizados de alertas de IF con objeto de optimizar el proceso como son:

- **Diseño de bases de datos ajustadas a IF con riesgo clínico** que incluyan filtros secundarios adicionales como dosis, duración, datos analíticos, etc. En un estudio realizado por Egger y cols<sup>43</sup> encuentran un promedio de 12 alertas de IF/paciente frente a 0,16 eventos clínicamente significativos/paciente relacionados con IF por lo que concluyen que la inclusión de algoritmos con datos clínicos y analíticos en los programas permitiría la disminución de falsos positivos.
- Es importante diseñar **programas que permitan identificar pacientes de riesgo** de sufrir RAM y que podrían beneficiarse de una intervención farmacéutica individualizada.
- Actualización de las bases de datos con introducción y retirada de nuevos fármacos e IF.
- Establecer un circuito adaptado al entorno: hospitalario *versus* comunitario.

## 5. EXPERIENCIA EN ATENCIÓN HOSPITALARIA

La mayoría de los estudios realizados sobre IF en pacientes hospitalizados son de tipo descriptivo, indicando porcentajes sobretodo de IF potenciales de grupos específicos de pacientes tanto al ingreso como al alta del hospital. También se analizan diferentes sistemas de detección de IF y su eficacia sobre la potencial reducción de las mismas.

Entre las iniciativas nacionales, destaca la llevada a cabo en el Hospital de Galdakao-Usansolo con un sistema automatizado de monitorización prospectiva de IF de relevancia clínica en pacientes ingresados. En un trabajo realizado por este equipo se detectaron una media de 1,2 IF/paciente (intervalo 1-6), suponiendo que un 3% de los pacientes ingresados presentaron IF potenciales de relevancia clínica<sup>35</sup>. Los paciente con IF eran significativamente de mayor edad que el resto de población ingresada y tomaban un número mayor de medicamentos. También se encontraron 14 fármacos que eran responsables del 81% de las IF. El farmacéutico realizo intervención en 126 alertas de un total de 538 y las combinaciones de fármacos con más intervenciones fueron: potasio-espironolactona, simvastatina-verapamilo, simvastatina-claritromicina, alopurinol-captoprilo, y teofilina-ciprofloxacino. La peculiaridad de este proyecto radica especialmente en cómo se realiza la intervención farmacéutica. No funciona como un sistema de alertas dirigidas al médico, sino que se elaboran informes de IF diariamente que son revisados por el farmacéutico responsable quien decide contactar o no con el médico prescriptor según datos del paciente (diagnóstico, analíticas, evolución clínica, etc) lo que permite eliminar un porcentaje elevado (77%) de alertas innecesarias y con ello evitar el riesgo de fatiga de alertas.

Otros estudios también realizan una valoración farmacéutica de las IF detectadas por los sistemas informáticos<sup>5, 25, 26, 44</sup>.

Algunos estudios se realizan en grupos específicos de pacientes como el realizado por Ibañez y cols<sup>45</sup> que analiza las IF de pacientes ingresados en un servicio de medicina interna. Estos autores realizan un estudio prospectivo durante 3 meses sobre la prevalencia de las IF y encuentran que el 43% de los pacientes tuvo al menos una IF potencial y que un 14% de ellas se asoció a RAM. El omeprazol fue el fármaco más implicado en las IF, asociado a acenocumarol, fenitoina y digoxina. Sus resultados también permiten concluir que el número de IF estaba relacionado con el de prescripciones, aunque no hallan relación con el sexo, la edad y la comorbilidad.

En un estudio de prevalencia realizado por nuestro grupo sobre IF potenciales en una Unidad de Lesionados Medulares agudos mostró una prevalencia elevada de las mismas, aproximadamente un 64% de los pacientes presentaba alguna IF en su tratamiento farmacológico con un promedio de 5,2 IF/paciente. El efecto clínico más frecuente fue la sedación, si bien en algunos casos era una interacción buscada<sup>46</sup>.

En otro estudio observacional realizado por nosotros sobre la prevalencia de IF potenciales en una Unidad de Cuidados Intensivos de Neurotraumatología se detectaron 77 IF potenciales, 9 de ellas con categoría de graves, en 11 de los 13 pacientes analizados. La media de IF fue de 5,9 IF potenciales/paciente.

En ambos estudios se detectó una elevada prevalencia de IF potenciales pero sin manifestaciones clínicas significativas. Asimismo, nuestro equipo valora la integración del farmacéutico clínico en los equipos asistenciales con objeto de facilitar la prevención y detección de IF y sus complicaciones.

## 6. EXPERIENCIA EN ATENCIÓN PRIMARIA

En el estudio APEAS realizado en el ámbito de la atención primaria se encontró que aproximadamente un 7,3% de las RAM correspondían a IF<sup>47</sup>.

Merlo y cols<sup>48</sup> publicó en 1999 una revisión de las posibles IF de un millón de prescripciones dispensadas en farmacias suecas. El 13,6% de las prescripciones presentaban alguna IF potencial. El número de IF aumentaba con la edad del paciente y con el número de fármacos siendo del 8% en hombres y del 7,6% en mujeres las IF de relevancia clínica y de un 1,4% las de consecuencias graves para el paciente. Aproximadamente, el 20% de las IF graves eran entre diuréticos ahorradores de potasio y suplementos de potasio.

En nuestro entorno, dos farmacias comunitarias realizaron un estudio para analizar la asociación entre IF potenciales y resultados clínicos negativos<sup>49</sup>. Durante el periodo de estudio, se registraron 417 IF potenciales con una media de IF por paciente de 1,3. Los medicamentos más involucrados fueron: acenocumarol, sales de calcio, hidroclorotiazida y ácido alendrónico. También registraron los resultados clínicos negativos asociados a estas IF que fueron del 0,96% de las IF potenciales. Los autores destacan que una parte pequeña de las IF potenciales no estaban registradas en la base de datos de IF del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos lo que sugiere la importancia de la actualización de los mismas.

El entorno de la Oficina de Farmacia (OF) condiciona para identificar / evaluar interacciones y para resolverlas, ya que suministra a la población medicamentos, artículos de parafarmacia, homeopatía, otras terapias alternativas, dietoterápicos, productos sanitarios etc. Productos que utiliza el paciente pueden ser suministrados a través de otros canales de comercialización y también pueden afectar a las interacciones farmacológicas.

Los medicamentos pueden estar sujetos o no a prescripción médica y dentro de los que no necesitan receta médica los hay con publicidad directa dirigida al público. Los medicamentos con receta pueden estar o no financiados por el sistema sanitario público. Las características de

la receta están reguladas por ley y ha de contener la información necesaria para que la dispensación se realice en el contexto de mínimo riesgo para el paciente. Si atendemos al origen de la demanda el farmacéutico de OF tiene la peculiaridad de trabajar en lo que podríamos identificar como nivel de asistencia primaria es decir libre acceso pero si atendemos al origen de la prescripción está puede provenir de médicos de cualquier nivel asistencial: Primaria, Hospitalaria, Especializada, Urgencias.

La receta médica, pública o privada, y la orden de dispensación hospitalaria son los documentos que aseguran la instauración de un tratamiento con medicamentos por instrucción de un médico, un odontólogo o un podólogo, en el ámbito de sus competencias respectivas, únicos profesionales con facultad para recetar medicamentos sujetos a prescripción médica.

La receta médica y las órdenes de dispensación como documentos normalizados suponen un medio fundamental para la transmisión de información entre los profesionales sanitarios y una garantía para el paciente, que posibilita un correcto cumplimiento terapéutico y la obtención de la eficiencia máxima del tratamiento, ello sin perjuicio de su papel como soporte para la gestión y facturación de la prestación farmacéutica que reciben los usuarios del Sistema Nacional de Salud (Real Decreto 1718/ 2010).

Por otro lado la libre elección de farmacia es un obstáculo para la continuidad en la asistencia con la consiguiente pérdida de información sobre los medicamentos u otros productos con riesgo de interacción que el paciente puede estar utilizando realmente.

Mientras que es preceptivo la relación prescriptor paciente/cuidador, la dispensación de medicamentos puede hacerse a cualquier persona que lo demande, desde el propio paciente, cuidador, familiar, vecino, amigo, conocido etc .

Las OF disponen de herramientas que alertan e incluso bloquean la dispensación cuando el sistema “detecta” una IF, pero esto sólo ocurre si la dispensación es simultánea o se dispone de un histórico con otros medicamentos dispensados para el mismo paciente.

Las alertas que “saltan” en los programas informáticos ligados a la gestión en las OF Españolas utilizan como base de datos el BOT PLUS.

El elevado número de alertas que se pueden generar en una dispensación múltiple dificulta el proceso de gestión y evaluación de las mismas.

Existen otras dificultades, como el no disponer de todo el historial de medicamentos u otros productos que utiliza el paciente, desconocer la patología de base del paciente, la función renal y hepática y los resultados analíticos como por ejemplo ionograma, TSH, valores imprescindibles

para evaluar determinadas interacciones. Tampoco se conoce la condición física, psíquica, social y cultural del paciente que en ocasiones pueden afectar al uso adecuado de todo el tratamiento. Paciente complejo.

### 6.1. Optimización de la gestión de las IF

Para optimizar la gestión de varias interacciones en un mismo paciente, la agrupación de las interacciones de un medicamento o un grupo terapéutico por su manifestación y el cruzarlas con las situaciones de riesgo de cada paciente es útil para la evaluación y la toma de decisiones. Va a facilitar también saber qué información es importante obtener para evaluar dicho riesgo.

Por ejemplo en los IECA y ARA las manifestaciones de mayor riesgo son la hiperpotasemia, la hipotensión y el daño renal. Los pacientes en los que el riesgo de estas interacciones es mayor serán los que tienen una insuficiencia cardiaca y los que tienen una insuficiencia renal crónica y el riesgo a su vez será mayor si la insuficiencia renal es moderada o grave y la IC es NYAH III IV. El inicio o aumento de dosis de medicamentos que aumenten potasio (diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, heparinas de bajo peso molecular, AINE) implica riesgo y por tanto son necesarios controles analíticos. Así un paciente menor de 65 años hipertenso que sólo utiliza un IECA, sin comorbilidad y con función renal normal el inicio de Heparina de Bajo Peso Molecular (HBPM) se podría considerar de riesgo bajo. En el extremo opuesto estaría un paciente con IC NYAH IV con filtrado glomerular estimado inferior a 30 ml/min, que utiliza IECA con espironolactona y le prescriben HBPM o le aumentan la dosis de espironolactona.

- La interacción espironolactona/IECA está contemplada: la asociación de ambos medicamentos se recoge en la estrategia terapéutica actual de tratamiento de la IC NYAH III-IV (NICE 2011).
- En este perfil de paciente se recomienda control de iones antes de iniciar medicamentos que aumenten potasio o ante cualquier aumento de dosis de IECA o espironolactona y repetir control una semana después de iniciado el tratamiento por si fuera necesario ajustar dosis o retirar alguno de los medicamentos que interaccionan.
- Si este mismo paciente sufriese una diarrea se podría manifestar hiperpotasemia y se recomienda suspender temporalmente el IECA.
- Si el farmacéutico considera que el riesgo es bajo debe informar al paciente de los síntomas de manifestación de la hiperpotasemia (fallan las piernas, debilidad muscular) así como lo que debe hacer en caso de que aparezcan.
- Si el farmacéutico considera que el riesgo es alto debe verificar que se han seguido y se van a seguir las recomendaciones de las guías de prescripción de prestigio (por ejemplo: guías

NICE) y la ficha técnica del medicamento (AEMPS). Se informará al paciente y al médico de cabecera. La intervención con el médico ha de estar documentada y su contenido estará condicionado por la información disponible.

### CASO CLÍNICO

#### ¿Posible interacción entre varios fármacos?

- *Mujer de 86 años, cliente habitual de la farmacia. Es dependiente y la persona que acude a la farmacia es una nieta de 40 años. Es atendida a nivel primario por su médico de cabecera y enfermera y a nivel especializado por el neurólogo, cardiólogo y psiquiatra.*
- *Antecedentes: Presenta enfermedad de Parkinson que se manifestó tras una reacción adversa producida por haloperidol.*
- *El tratamiento actual según la historia de atención primaria es:*
  - Humulina NPH 100 UI/ml
  - Furosemida 40 mg
  - Amlodipino 5 mg
  - Captopril 25 mg
  - Nitroderm TTS 10 mg/ 24h
  - Stalevo "50"
  - Reminyl 24 mg
  - Quetiapina 25 mg
  - Escitalopram 10 mg
  - Tiadipona 25 mg
  - Omeprazol 20 mg

Se chequea la prescripción en la base de datos Medinteract<sup>50</sup>

### Discusión

- Tras el chequeo se observa que quetiapina y escitalopram pueden prolongar el intervalo QT; amlodipino y bentazepam causar hipotensión; captopril y quetiapina hipotensión; furosemida y captopril hipotensión; furosemida y amlodipino aumento del riesgo de Infarto de miocardio comparado con la asociación furosemida betabloqueante; levodopa y entacapona aumento efecto anticolinérgico de la levodopa y humulina y captopril hipoglucemia.
- Las asociaciones recomendadas según la evidencia disponible son: captopril y amlodipino para el tratamiento de la hipertensión; furosemida captopril y amlodipino para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva en pacientes hipertensos cuando el paciente no tolera el betabloqueante o hubiera contraindicación; Levodopa y entacapona forma parte de una presentación comercial de la asociación con el objetivo de utilizar menos dosis de levodopa y humulina y captopril ya que la utilización de IECA en pacientes diabéticos se utiliza en prevención de la neuropatía diabética.
- La interacción a revisar es la de quetiapina escitalopram, puesto que, según los resultados de un estudio clínico para valorar el intervalo QT en pacientes en tratamiento con escitalopram, se observó que éste produce un alargamiento, dosis dependiente, del segmento QT, que puede aumentar si se asocia con otros fármacos que también lo

produzca pudiendo causar arritmias severas, “torsade de pointes” y parada cardíaca. También se ha descrito síndrome serotoninérgico, que puede cursar con hipertensión, hipertermia, mioclonía y alteraciones del estado mental. La AEMPS alerta de este riesgo y contraindica la asociación de escitalopram con medicamentos con capacidad para prolongar el intervalo QT. Los estudios han puesto de manifiesto que escitalopram produce un alargamiento dosis dependiente del intervalo QT. El cambio medio respecto al control basal en el QTcF (QT con corrección de Fridericia) fué de 4,3 milisegundos (mseg) (IC 90% 8,6-12,8) para la dosis de 10 mg/día de escitalopram, y de 10,7 mseg (IC 90% 15,0-18,4) para la dosis de 30 mg/día.

- Según la nota informativa de la AEMPS del 2 de diciembre de 2011<sup>51</sup> la asociación de escitalopram y quetiapina está contraindicada.

### Recomendación final

- Debe evitarse la asociación de escitalopram y quetiapina. Se debe informar a los pacientes para que contacten con su médico inmediatamente. No interrumpan, modifiquen o reduzcan la dosis de alguno de estos dos fármacos por su cuenta, sin consultar previamente a un médico.
- Si la paciente no presenta sintomatología que se pudiera relacionar con las otras interacciones descritas (mareos, síncope, fatiga) no sería necesario intervenir.
- El médico deberá realizar los controles pertinentes para este paciente y especialmente ante la aparición de sintomatología.
- Debe tenerse especial precaución si se dan situaciones que puedan modificar los efectos de la interacción como: deshidratación (ola de calor), aumento de la diuresis, cambio de dosis, asociación de medicamentos que disminuya o aumente la metabolización y/o eliminación de los fármacos prescritos, como por ejemplo inhibidores potentes del CYP2C19, o que incrementen el intervalo QT y deterioro renal.

Uno de los problemas con que se encuentra el farmacéutico de OF es la de no disponer de la historia clínica del paciente. Por este motivo, el paciente “se ve” a través de su tratamiento.

En este caso podríamos pensar que se trata de una paciente con enfermedad cardíaca con congestión que presenta como factores de riesgo a controlar diabetes, hipertensión, Parkinson y Alzheimer con síntomas conductuales asociados. La administración de medicamentos no representa un problema porque la paciente es dependiente total y su cuidadora está capacitada para realizarla correctamente.

A partir de los medicamentos que utiliza y de las enfermedades se hace una aproximación a las situaciones de riesgo de cada paciente. Cualquier “circunstancia” que afecte de forma negativa requerirá una evaluación por parte del farmacéutico, desde incumplimiento, manejo incorrecto, conservación inadecuada, hasta los cambios de dosis o de estrategia terapéutica o sencillamente un cambio en la condición física, psíquica y social.

### Situaciones de Riesgo

Se debe contemplar los medicamentos que puedan empeorar las enfermedades de base, el agravamiento de las enfermedades que puedan afectar a la seguridad y efectividad de los medicamentos que utiliza, los medicamentos que puedan interactuar con los que utiliza, los cambios de dosis, y la aparición de nuevas enfermedades que a su vez puedan afectar o verse afectadas por la terapia farmacológica.

En el caso actual, podemos destacar:

- **Diabetes:** Hipoglucemia o hiperglucemia. En los pacientes diabéticos con enfermedades cardíacas se ha observado un incremento de la mortalidad asociado a la hipoglucemia. Por tanto la asociación de medicamentos hipoglucemiantes incrementará el riesgo del paciente con **enfermedad cardíaca previa (probablemente insuficiencia cardíaca (IC) o valvular congestiva)**.
- **Insuficiencia Cardíaca:** Hiperpotasemia, hipopotasemia, hiponatremia, bradicardia, edemas, hipotensión e hipertensión. En la IC es de alto riesgo la bradicardia, la hipotensión y los edemas. Cualquier medicamento que al interactuar produzca aumento de la bradicardia ( $F_c < 50$  latidos minutos) hipotensión ( $TAS < 90$ ), hiperpotasemia ( $K > 5$  meq), o retención de líquidos puede empeorar la IC. Es necesario conocer los signos y síntomas de empeoramiento de la IC para identificarlos en el caso de que la interacción ya se esté manifestando. En este caso el riesgo de hipopotasemia consecuencia del uso de furosemida se vería compensado por el captopril. Las alteraciones en los iones están muy condicionadas por la función renal.

La bradicardia producida por el Reminyl se compensaría con el Amlodipino:

Interacción farmacocinética por inhibición del CYP3A4 (amlodipino).

- **Alzheimer:** Los medicamentos anticolinérgicos empeoran las manifestaciones del Alzheimer. Interacciones por inhibición del CYP2D6 y 3A4 (galantamina), del CYP2C19 (escitalopram), incremento intervalo QT (escitalopram, quetiapina), y los que potencian la somnolencia.
- **Parkinson:** Medicamentos que produzcan efectos extrapiramidales y los que disminuyan la absorción de la L dopa.

- **Función renal:** En la farmacia no disponemos del dato de función renal, pero al ser anciano y diabético puede orientar hacia una función renal disminuida que debería tenerse en cuenta debido al riesgo de hiperpotasemia por utilizar IECA.

### CASO CLÍNICO

#### ¿Posible interacción entre varios fármacos?

- Varón de 80 años, cliente habitual de la farmacia, que acude personalmente.
- **Antecedentes:** Paciente con epilepsia desde hace más de 20 años, con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) e hiperplasia benigna de próstata (HBP). Por una trombosis en un ojo utiliza desde hace 1 año antiagregante plaquetario. Anterior al evento isquémico ya utilizaba estatina como prevención primaria. Los problemas de absorción de vitamina B12 no son por yatrogenia
- **El tratamiento actual según la historia de Atención Primaria es:**
  - Luminal 100 mg
  - Sinergina 100 mg
  - Carbamazepina 400 mg
  - Adiro 100 mg
  - Pravastatina 40 mg
  - Optovite B12 1 mg
  - Omnic Ocas 0,4 mg
  - Spiriva 18 mcg

Se chequea la prescripción en la base de datos Medinteract<sup>60</sup>

### Discusión

- Las interacciones descritas se dan entre los medicamentos utilizados en el tratamiento de la epilepsia. Son asociaciones habituales en las que se deben ajustar las dosis hasta obtener un control de la epilepsia.
- Debe tenerse especial precaución si se modifican las dosis o si se asocian inductores o inhibidores del CYP3A4.

### Situaciones de riesgo

En este caso, debe tenerse precaución con los medicamentos que puedan empeorar las enfermedades de base, y esto puede afectar a la seguridad y efectividad de los medicamentos que utiliza, los que interactúen con éstos, las posibles alteraciones debidas a los cambios de dosis de los medicamentos que utiliza y la aparición de nuevas enfermedades que a su vez puedan afectar o verse afectadas por los medicamentos que utiliza o que necesitaría utilizar.

- **Medicamentos que empeoren la sintomatología,** los que puedan producir convulsiones, los que afecten a la HBP, y los que produzcan broncoconstricción.
- **Medicamentos que causen interacciones.** Los inductores del CYP3A4 pueden reducir las concentraciones plasmáticas de la carbamazepina, y reducir su efectividad, los inhibidores del CYP3A4 pueden aumentar los niveles plasmáticos de la carbamazepina y provocar reacciones adversas (p.ej. mareos, somnolencia, ataxia, diplopía). Es hiponatremiante.

La carbamazepina es inductor CYP2C19 por tanto disminuiría efectividad de sustratos que se metabolizan por este isoenzima, como por ejemplo la fenitoína.

### Modificación de la prescripción

El paciente acude al cardiólogo, que le prescribe Trangorex, 1 comp al día, 5 días a la semana y Pradaxa, 110 mg dos veces al día.

Se chequea de nuevo la prescripción y se detectan nuevas interacciones farmacológicas:

## Discusión

- **Amiodarona / fenitoína:** La combinación de fenitoína con amiodarona puede llevar a una sobredosificación de fenitoína debido a la inhibición del **CYP 2C9**. La combinación de fenitoína con amiodarona puede, por lo tanto, conducir a una sobredosis de fenitoína, dando lugar a síntomas neurológicos. Por ello debe realizarse un seguimiento clínico con control de los niveles plasmático de fenitoína, y en caso de sobredosificación debe reducirse la dosis de fenitoína.
- **Dabigatran / carbamazepina:** Se puede esperar que la administración concomitante de un **inductor de la gp-P** tal como, **carbamazepina o fenitoína cause una disminución de la concentración plasmática de dabigatrán** y se debe evitar. Manifestación: Mayor riesgo de ictus cardioembólico.
- **Amiodarona / Dabigatran:** Al administrar dabigatran simultáneamente con una dosis oral única de 600 mg de amiodarona, el grado y la velocidad de absorción de la amiodarona y su metabolito activo DEA no se vieron alterados prácticamente. El AUC y la Cmax de dabigatrán aumentaron en un 60% y 50% respectivamente. No se ha establecido claramente el mecanismo de interacción. En base a la larga semivida de amiodarona, la posibilidad de interacción farmacológica puede persistir durante semanas después de la interrupción del tratamiento con amiodarona (Ficha técnica Pradaxa 120 ver secciones 4.2 y 4.4). Manifestación Mayor riesgo de sangrado.
- **Dabigatran / Adiro:** Por decisión médica se suspende Adiro al iniciar el dabigatran.

## Recomendación final

- Se decide derivar al médico de cabecera por riesgo de las interacciones que se manifestarían como: Ictus, toxicidad por fenitoína y sangrado, y se le informa del paciente con la finalidad de que acuda a su médico.
- El paciente no acude, y a los 15 días de iniciado el tratamiento con Pradaxa el paciente manifiesta inestabilidad y dificultad para hablar. Ingresa en el hospital y se diagnostica ictus de origen cardioembólico. Se retira la amiodarona y se aumenta dosis de Pradaxa a 150 mg, dos veces al día.
- En la farmacia relacionamos este evento con la interacción entre Pradaxa y amiodarona por lo que se notifica a farmacovigilancia.
- Las consecuencias de la interacción se mantienen a pesar de la retirada de la amiodarona, debido a su larga vida media: 100 días. Además, la amiodarona se acumula en tejido adiposo por lo que el riesgo de acumulación es mayor en personas obesas, que es el caso del paciente. Se recomienda una estrecha monitorización clínica, en especial en pacientes con **insuficiencia renal de leve a moderada**.

## Situaciones de Riesgo

Se prescriben dos fármacos que deben monitorizarse cuidadosamente y hay dos nuevas situaciones de riesgo.

- **Amiodarona.** Es un fármaco de estrecho margen terapéutico, por lo que los fármacos que inhiban la actividad del CYP3A4 pueden incrementar los niveles plasmáticos de la amiodarona con mayor riesgo de que se produzcan "torsades de pointes" potencialmente fatales. La amiodarona, además, prolonga el Intervalo QT (riesgo elevado por prolongación >20 ms).
- **Dabigatran.** Es sustrato de la Glicoproteína P. El dabigatrán etexilato y el dabigatrán **no** son metabolizados por el sistema del citocromo P450 y tampoco ejercen efectos *in vitro* sobre las enzimas del **citocromo P450** humano. Debe tenerse en cuenta si se asocia con inhibidores o inductores potentes de este transportador de membrana.
- La utilización de la amiodarona requiere controles tiroideos, hepáticos y la utilización del dabigatran, por el riesgo de sangrado, requiere control de la función renal de la hemoglobina y del hematocrito.

### Nueva modificación de la prescripción

Hay una agudización del EPOC, tiene catarro y el paciente se fatiga. Hay algo de mucosidad que no expulsa.

Se inicia tratamiento con moxifloxacino, 400 mg al día, a los 17 días de retirar la amiodarona. La prescripción es del médico de cabecera.

Aude personalmente a la farmacia y dice que tiene catarro y se fatiga. Hay algo de mucosidad que no expulsa. El inicio de moxifloxacino nos orienta hacia una agudización de la EPOC.

El moxifloxacino está contraindicado en pacientes con historial previo de arritmias sintomáticas por riesgo de prolongación del intervalo QT<sup>52</sup>. Este paciente usó Actira un año antes y fue seguro y efectivo, pero ha habido un cambio de escenario por lo que puede no ser seguro. El paciente, en marzo de 2012 fue diagnosticado de arritmias cardiacas por fibrilación auricular (AcxFA), y hasta entonces utilizó amiodarona.

Se chequea de nuevo la prescripción y se observa que amiodarona y moxifloxacino pueden interactuar por prolongación del intervalo QT. Puesto que este riesgo puede darse hasta varias semanas después de haber suspendido la amiodarona, como se ha comentado anteriormente, se decide derivar al médico de cabecera con informe anterior de estudio del tratamiento, y se le informa del riesgo de mareos, síncope, bradicardia y alteración del ritmo cardiaco. Si esto ocurriera, debería acudir a un centro sanitario o a su médico, según la gravedad del cuadro.

Se intenta no alarmar al paciente, pero sí informarle de los posibles riesgos. Esta es una de las situaciones en que se encuentra el farmacéutico de OF y que le obliga a adaptar su información a las características socioculturales del paciente.

## 7. PROPUESTAS PARA EL MANEJO DE LAS IF

El conocimiento de las IF permite detectar las asociaciones de fármacos que puedan ocasionarlas y, si es posible, evitarlas.

Cozza y cols<sup>53</sup> dan una serie de recomendaciones para manejar las interacciones:

- Si es posible, evitar la prescripción de fármacos que inhiban o induzcan significativamente los enzimas.
- Prescribir fármacos que se eliminen por varias vías metabólicas.

- Prescribir fármacos que no tengan consecuencias graves si su metabolismo se prolonga o se reduce.
- Controlar las concentraciones plasmáticas del fármaco objeto de interacción farmacocinética, 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.

Mallet y cols<sup>54</sup> centrándose en la prescripción a pacientes de edad avanzada proponen un método para categorizar las interacciones farmacológicas, junto con estrategias para ayudar a su detección, tratamiento y prevención.

Proponen cuatro preguntas básicas para ayudar a detectar una IF, y recomiendan varias acciones para su manejo y una estrategia de equipo para prevenirlas, en pacientes de edad avanzada, aunque, como puede comprobarse son útiles para cualquier paciente.

### 7.1. Preguntas para ayudar a detectar una IF

- **Identificar la naturaleza de la IF.**
  - ¿Es una interacción entre fármacos, con alimentos, debida a la enfermedad, o una combinación de varios factores?
- **Conocer el mecanismo de la IF.**
  - ¿Es una interacción farmacocinética o farmacodinámica?
  - ¿Hay bibliografía que la describa como bien documentada o con escasa evidencia?
  - ¿Puede aparecer la IF al añadir un medicamento o al suspenderlo?
- **Identificar las consecuencias potenciales o reales para el paciente.**
  - ¿Cuáles son los resultados a corto o medio plazo?
  - ¿Está teniendo el paciente nuevos problemas que pueden explicarse por una interacción?
  - ¿Tiene el paciente factores de riesgo que pueden agravar las consecuencias de una IF?
- **Monitorizar y/o realizar un seguimiento de la posible interacción.**
  - ¿Se realiza la monitorización indicada: INR, concentraciones plasmáticas,...?
  - ¿Se informa a los cuidadores para que estén alertas por si aparecen síntomas de interacción?
  - ¿Se ha documentado la interacción en la HC del paciente?

### 7.2. Acciones para manejar una IF

- Si es posible, **suspender el medicamento** que causa la interacción, o el que modifica el efecto de la interacción.
- **Revisar los medicamentos** utilizados y establecer las dosis mínimas eficaces.
- Considerar la **sustitución del medicamento** precipitante por otro de similar eficacia pero con menor o nulo riesgo de interacción.
- Realizar los **controles plasmáticos** del medicamento objeto de la interacción (o el INR).
- Valorar la alternativa de **suspender un fármaco, antes de añadir otro**.
- Prescribir los medicamentos según los **parámetros idóneos**.
- Hasta obtener el efecto deseado, **observar al paciente e ir ajustando las dosis**.
- **Documentar y comunicar** a otros profesionales de la salud el manejo de la interacción, para favorecer los cuidados del paciente.

### 7.3. Enfoque de equipo para prevenir una IF

#### Médico

- Determinar los problemas médicos y establecer la pauta de tratamiento con el farmacéutico.
- Revisar periódicamente el tratamiento y suspender los fármacos no necesarios, o ajustar las dosis.
- Integrar la información en el plan de tratamiento del paciente, incluyendo fitoterapia y productos de parafarmacia.
- Documentar si se añade, suspende o modifica la dosis de algunos de los fármacos.
- Cuando se añada un nuevo medicamento, alertar por las posibles interacciones.
- Evitar medicamentos de estrecho margen terapéutico sin hay otras alternativas más seguras.
- Integrar un plan de monitorización (INR) cuando no puede evitarse el riesgo de interacción.

- Ordenar un plan de seguimiento y de monitorización periódica, incluyendo sospecha de IF ante una RAM.

#### Farmacéutico

- Establecer relaciones profesionales con los pacientes o cuidadores para evaluar sus actitudes, preferencias y adherencia al tratamiento.
- Documentar la historia farmacoterapéutica, incluyendo medicamentos OTC, publicitarios, fitoterapia, suplementos nutricionales, alcohol...
- Revisar las posibles interacciones al añadir o suspender un nuevo fármaco.
- Detectar y documentar las posibles interacciones en la historia farmacoterapéutica con un plan de acción y seguimiento, sugerir sustituciones más seguras.
- Monitorizar los efectos adversos de las posibles interacciones.

#### Enfermero/a, pacientes o cuidadores

- Evaluar las actividades diarias.
- Evaluar el estado nutricional.
- Documentar y avisar los posibles fallos, sangrados, cambios en el estado del paciente, efectos adversos.
- Evaluar y monitorizar la administración de los medicamentos y su seguimiento.

### 7.4. Actitud ante las IF

Actualmente, con la integración de bases de datos sobre interacciones farmacológicas en los Sistemas de Soporte para la Decisión Clínica se puede conseguir detectarlas antes de que se produzcan, o bien establecer mecanismos de control para que, si se producen, el riesgo para el paciente sea mínimo.

Los sistemas diseñados deben esforzarse en educar a los usuarios finales, fundamentalmente a los médicos prescriptores y generando lo que se denominaría como "cultura de interacciones".

Hansten y Horn<sup>55</sup>, como filosofía de actuación ante las interacciones farmacológicas, han establecido el “**principio del paracaídas**”, que dice que una vez alcanzado un punto de conocimiento sobre las propiedades interactivas de los medicamentos, es posible predecir con que otros medicamentos pueden, probablemente, interaccionar, y en ausencia de datos, el sentido común informado puede ser nuestra única defensa contra un resultado adverso.

Para generar conocimiento y alertar de los riesgos de las IF se recomienda notificar las posibles IF al Sistema nacional de farmacovigilancia y también su publicación en la literatura biomédica. Estos casos, ayudan a alertar de posibles complicaciones y permiten establecer una casuística que puede ayudar a determinar el papel real de esta IF.

¿Qué actitud tomar ante la incertidumbre? Horn y Hasten retoman una historia del matemático William K. Clifford que en 1877 escribió un ensayo llamado “*The Ethics of Belief*”. Relata la hipotética historia del propietario de un barco que, aunque viejo y decrepito, seguía activo. Las reparaciones eran costosas y aunque sabía que no era correcto, decidió hacer el viaje con pasajeros sin reparar el barco. Poco a poco él mismo se iba convenciendo de que no pasaría nada, ya había hecho muchos viajes. Así, hizo el viaje y no paso nada. Clifford propone una pregunta: ¿qué ocurre si el barco hace ese viaje, y otros, y no pasa nada? ¿Deja de ser culpable el propietario del barco? No, ni un ápice, dice Clifford, ya que una decisión es correcta o equivocada según se base o no en la evidencia disponible en el momento en que se toma la decisión<sup>56</sup>.

La asociación de varios fármacos puede presentar el riesgo de que se produzca una interacción farmacológica. La decisión de asociarlos siempre debe basarse en la evidencia disponible en el momento de la toma de decisión. Si es necesaria una asociación que entrañe riesgo de interacción, deben tomarse las precauciones necesarias, para evitarla, prevenirla o detectarla.

**8. BIBLIOGRAFÍA**

1. Johnson JA, Bootman JL. Drug-related morbidity and mortality. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1949-56.
2. Ernst FR, Grizzle AJ. Drug-related morbidity and mortality: updating the cost-of-illness model. *J Am Pharm Assoc (Wash)* 2001; 41 (2): 192-9.
3. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ y cols. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18.820 patients. *Br Med J* 2004; 329: 15-9.
4. European Agency for the evaluation of medical products. Note for guidance on the investigation of drug interactions. London 17-12-1997. CPMP/eWP/560/95.
5. Björkman IK, Fastbom J, Schmidt IK, Bernsten CB and the PEER group. Drug-drug interactions in the elderly. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 1675-81.
6. Alonso P, Otero MJ, Maderuelo JA. Ingresos hospitalarios causados por medicamentos: incidencia, características y coste. *Farm Hosp* 2002; 26: 77-89.
7. Johnell K, Klarin I. The relationship between number of drugs and potential drug-drug interactions in the elderly. A study of over 600000 elderly patients from the Swedish prescribed drug register. *Drug Safety* 2007; 30 (10): 911-8.
8. Chen YF, Avery AJ, Neil KE, Johnson C, Dewey ME, Stockley IH. Incidence and possible causes of prescribing potentially hazardous/contraindicated drug combinations in general practice. *Drug Safety* 2005; 28 (1): 67-80.
9. Hajjar ER, Cafiero AC, Hanlon JT. Polypharmacy in elderly patients. *Am J Geriatr Pharmacother* 2007; 5 (4): 345-351.
10. Pham CB, Dickman RL. Minimizing adverse drug events in older patients. *Am Fam Physician* 2007; 76: 1837-44.
11. Loya AM, Gonzalez-Stuart A, Rivera JO. Prevalence of polypharmacy, polyherbacy, nutritional supplement use and potential product interactions among older adults living on the United States- Mexico border. A descriptive, questionnaire-based study. *Drugs Aging* 2009; 26 (5): 423-436.
12. Kaufman DW, Kelly JP, Rosenberg L, Anderson TE, Mitchell AA. Recent patterns of medication use in the ambulatory adult population of the United States: the Slone survey. *JAMA* 2002; 287: 337-344.
13. Allard J, Hébert R, Rioux M, Asselin J, Voyer L. Efficacy of a clinical medications review on the number of potentially inappropriate prescriptions prescribed for community-dwelling elderly people. *Can Med Assoc J* 2001; 164 (9): 1291-1296.
14. Fialova D, Topinkova E, Gambassi G, Finne-Soveri H, Jonson PV, Carpenter I et al. For the AdHOC Project Research Group. Potentially inappropriate medication use among elderly home care patients in Europe. *JAMA* 2005; 293: 1348-1358.
15. Garfinkel D, Mangin D. Feasibility study of a systematic approach for discontinuation of multiple medications in older adults. Addressing polypharmacy. *Arch Intern Med* 2010; 170 (18): 1648-1654.
16. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalised patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998; 279: 1200-1205.
17. Garret DG, Martin LA. The Asheville Project: participants' perception of factors contributing to the success of a patient self-management diabetes program. *J Am Pharm Assoc* 2003; 43: 185-90.
18. Goldberg RM, Mabee J, Chan L, Wong S. Drug-drug and drug-disease interactions in the emergency department: analysis of a high-risk population. *Am J Emerg Med* 1996; 14: 447-450.
19. Galindo J, Gil MV, García JS, Bernabeu M, Ollero M, Ortiz MA. Interacciones medicamentosas en pacientes pluripatológicos. *Rev Clin Esp* 2010; 210 (6): 270-8.
20. Velasco V, Juárez M, Lopez E, Salamanca AI, Barrios E, Santos P. Análisis de las interacciones medicamentosas en población extrahospitalaria mayor de 65 años. *Semergen* 2011; 37 (5): 233-7.
21. Juurlink DN, Mamdani M, Kopp A, Laupacis A, Redelmeier DA. Drug-drug interactions among elderly patients hospitalized for drug toxicity. *JAMA* 2003; 289: 1652-8.
22. Grymonpre RE, Mitenko PA, Sitar DS, Aoki FY, Montgomery PR. Drug-associated hospital admissions in older medical patients. *JAGS* 1988; 36 (12): 1092-8.

23. Budnitz DS, Shehab N, Kegler SR, Richards CL. Medication use leading to emergency department visits for adverse drug events in older adults. *Ann Inter Med* 2007; 147: 755-765.
24. Karen E Brown; Medication Management Project Advisory Committee: Top ten dangerous drug interactions in long-term care.
25. Peng CC, Glassman PA, Marks IR, Fowler C, Castiglione B, Good CB. Retrospective drug utilization review: incidence of clinically relevant potential drug-drug interactions in a large ambulatory population. *J Managed Care Pharm* 2003; 9: 513-22.
26. Malone DC, Abarca J, Hansten PD, Grizzle AJ, Armstrong EP, Van Berger RC y cols. Identification of serious drug-drug interactions: results of the partnership to prevent drug-drug interactions. *J Am Pharm Assoc* 2004; 44: 142-51.
27. Committee for Human Medicinal Products. European Medicines Agency. Guideline on the Investigation of Drug Interactions. CPMP/EWP/560/95/Rev. 1(21 june 2012).
28. Bergk V, Haefeli WE, Gasse®, Brenner H, Martin-Facklam M. Information deficits in the summary of products characteristics preclude an optimal management of drugs interactions: a comparison with evidence from the literature. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 61: 327-35.
29. McMurdo MET, Witham MD, Gillespie ND. Including older people in clinical research. *Br Med J* 2005; 331:1036-7.
30. Ibañez C, Esteban C, Gil A, Cachá A. Interacción valproato-meropenem como ejemplo de la deficiencia en la información sobre interacciones farmacológicas clínicamente relevantes. *Med Clin (Barc)* 2010; 135 (13) 623-8.
31. Ko Y, Malone DC, Abarca J. Practitioner's views on computerized drug-drug interactions alerts in the VA system. *J Am Med Inform Assoc* 2007; 14: 56-64.
32. McDonnell y cols: Hospital admissions resulting from preventable adverse drug reactions. *Annn Pharmacother* 2002; 36: 1331-6.
33. Cahill y cols: Responsibilities of physicians and pharmacist in preventing drug interactions. *JAMA* 2002; 287: 586-7.
34. Van der Sijs y cols: *J Am Med Inform Assoc* 2006; 13: 138-47.
35. Peral J, Lertxundi U, Martínez MJ, Mora O, Franco E, Gabilondo I: Evaluación prospectiva de interacciones entre medicamentos en pacientes ingresados mediante una aplicación informática. *Farm Hosp* 2007; 31 (2): 93-100.
36. Hsieh TC, Kuperman GJ, Jaggi T. Characteristics and consequences of drug allergy alert overrides in a computerized physician order entry system. *J Am Med Inform Assoc* 2004; 11 (6): 482-91.
37. Payne TH, Nichol WP, Hoey P, Savarino J. Characteristics and override rates of order cheks in a practitioner order entry system. *Proc AMIA Symp* 2002; 602-6.
38. Hines LE, Malone DC, Murphy JE. Recommendations for Generating, Evaluating, an Implementing Drug-Drug Interaction Evidence. *Pharmacotherapy* 2012; 32 (4): 304-313.
39. Rodriguez-Terol A, Caraballo MO, Palma D, Santos B, Molina T, Desongles T, Aguilar A. Calidad estructural de las bases de datos de interacciones. *Farm Hosp* 2009; 33 (3): 134-46.
40. Murphy JE, Malone DC, Olson BM, Grizzle AJ, Armstrong EP, Skrepnek GH. Development of computerized alerts with management strategies for 25 serious drug-drug interactions. *Am J Health-Syst Pharm* 2009; 66 (1): 38-44.
41. Morales-Olivas FJ, Estañ L. Interacciones medicamentosas. Nuevos aspectos. *Med Clin (Barc)* 2006; 127 (7): 269-75.
42. Strom BL, Schinnar R, Aberra F, Bilker W, Hennessy S, Leonard CE, Pifer E. Unintended effects of a computerized physician order entry nearly hard-stop alert to prevent a drug interaction. A randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2010; 170 (17): 1578-83.
43. Egger T, Dormann H, Ahne G, Runge U, Azaz-Livshits T, Neubert A y cols. Identification of adverse drug reactions in geriatric inpatients using a computerized drug database. *Drug Aging* 2003; 20: 769-76.
44. Peterson, JF, Bates DW. Preventable medicatons errors: identifying and eliminating serious drug interactions. *J Am Pharm Assoc* 2001; 41: 156-60.
45. Ibañez A, Alcalá M, García J, Puche E. Interacciones medicamentosas en pacientes de un servicio de medicina interna. *Farm Hosp* 2008; 32 (5): 293-7.

46. Renedo B, Maroto M, Arroyo R, Ramírez L, Lalueza, P, Juarez JC, Girona L. Pharmacological interactions in a spinal cord injury unit. 34th European Symposium on Clinical Pharmacy. 25-27 Oct 2007, Istanbul, Turkey.
47. Estudio APEAS. Estudio sobre la seguridad de los pacientes en atención primaria de salud. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2008. Disponible en : <http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/-dcos/estudio-apeas.pdf>.
48. Merlo J, Liedholm H, Lindblad V, Björck-Linné A, Fält J, Lindberg G, Melander A. Prescriptions with potential drug interactions dispensed at Swedish Pharmacies in January 1999: cross sectional study. *Br Med J* 2001; 323: 427-8.
49. Cremades J, Gonzalo M, Arrebola I. Relationship between drug interactions and drug-related negative clinical outcomes. *Pharmacy Practice* 2009; 7 (1): 34-9.
50. Medinteract. Disponible en <http://www.medinteract.net> [Consultado el 10 de julio de 2012].
51. AEMPS: Nota informativa de seguridad: Escitalopram y prolongación del intervalo QT del electrocardiograma. Publicado el 2 de diciembre de 2011. Disponible en [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/NI-MUH\\_19-2011.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/NI-MUH_19-2011.htm).
52. Ficha técnica de Actira. <http://www.aemps.gob.es/cima> [Consultado el 10 de julio de 2012] .
53. Cozza KL, Armstrong SC, Oesterheld JR. Pautas para clasificar las interacciones farmacológicas. En: Principios de interacción farmacológica para la práctica médica. *Ars Medica*. Barcelona 2006. 410-415.
54. Mallet L, Spinewine A, Huang A. The challenge of managing drug interactions in elderly people. *Lancet* 2007; 370: 185-91.
55. Horn JR, Hansten PH. The Parachute Principle of Drug Interactions. <http://www.hanstenandhorn.com/news.htm> <http://www.aemps.gob.es/cima> [Consultado el 10 de julio de 2012].
56. Horn JR, Hansten P. Drug Interactions: Interaction Decisions: Using Evidence to Weigh Risks. Disponible en: <http://www.pharmacytimes.com/issue/pharmacy/2009/2009-01/> 2009-01-9970 [Consultado el 15 de julio de 2010].

Versión digital descargable disponible  
en la pagina web de la **SEFH**, [www.sefh.es](http://www.sefh.es)

**Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria: SEFH**  
**C/ Rafael de Riego, 38**  
**28045 - Madrid, España**  
**[www.sefh.es](http://www.sefh.es)**

Impresión 1ª edición, diciembre 2013

ISBN: 978-84-695-9254-0

Depósito Legal: M-34035-2013

Con la colaboración de:



Con el soporte de:

**medinteract.net**