



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

Estudio observacional sobre interacciones farmacológicas en pacientes oncológicos ingresados

Observational study of drug-drug interactions in oncological inpatients

María Sacramento Díaz-Carrasco¹, Miguel Almanchel-Rivadeneira¹, Aina Tomás-Luiz¹, Sandra Pelegrín-Montesinos², Cristina Ramírez-Roig¹, Juan José Fernández-Ávila¹

¹Servicio de Farmacia, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia. ²Universidad de Murcia, Murcia. España.

Autor para correspondencia

María Sacramento Díaz Carrasco
Ctra. Madrid-Cartagena, s/n, 30120,
El Palmar, Murcia. España.

Correo electrónico:
msacramento.diaz@carm.es

Recibido el 27 de julio de 2017;
aceptado el 8 de septiembre de 2017.

DOI: 10.7399/fh.10857

Resumen

Objetivo: Determinar la prevalencia de potenciales interacciones clínicamente relevantes en pacientes oncológicos adultos ingresados, mediante una base de datos de uso habitual, así como describir las interacciones más frecuentes.

Método: Estudio observacional, transversal, descriptivo, que incluye pacientes ingresados a cargo del Servicio de Oncología de un hospital de referencia. Se recopilaron todas las prescripciones dos veces por semana durante un periodo de un mes. Se analizaron mediante la base de datos Lexicomp®, registrando todas las interacciones clasificadas con un nivel de riesgo C, D o X.

Resultados: Se detectaron un total de 1.850 interacciones farmacológicas en 218 tratamientos. La prevalencia de tratamientos con al menos una interacción clínicamente relevante fue de un 95%, siendo del 94,5% para las de nivel C y del 26,1% para los niveles D y X. Los analgésicos opioides, antipsicóticos (butirofenonas), benzodiazepinas, pirazolonas, glucocorticoides y heparinas fueron los fármacos más comúnmente involucrados en las interacciones detectadas, mientras que las interacciones con antineoplásicos fueron mínimas, destacando las relacionadas con paclitaxel y entre metamizol y diversos antineoplásicos.

Conclusiones: La prevalencia de tratamientos con interacciones farmacológicas clínicamente relevantes fue muy elevada, destacando el elevado porcentaje de riesgo X. Por la frecuencia de aparición y potencial gravedad destacan el uso concomitante de fármacos depresores del sistema nervioso central con riesgo de depresión respiratoria, el riesgo de aparición de síntomas anticolinérgicos cuando se combinan morfina o haloperidol con butilscopolamina, bromuro de ipratropio o dexclorfeniramina, así como las múltiples interacciones que implican al metamizol.

Abstract

Objective: To determine the prevalence of potential clinically relevant drug-drug interactions in adult oncological inpatients, as well as to describe the most frequent interactions. A standard database was used.

Method: An observational, transversal, and descriptive study including patients admitted to the Oncology Service of a reference hospital. All prescriptions were collected twice a week during a month. They were analysed using Lexicomp® database, recording all interactions classified with a level of risk: C, D or X.

Results: A total of 1850 drug-drug interactions were detected in 218 treatments. The prevalence of treatments with at least one clinically relevant interaction was 95%, being 94.5% for those at level C and 26.1% for levels D and X. The drugs most commonly involved in the interactions detected were opioid analgesics, antipsychotics (butyrophenones), benzodiazepines, pyrazolones, glucocorticoids and heparins, whereas interactions with antineoplastics were minimal, highlighting those related to paclitaxel and between metamizole and various antineoplastics.

Conclusions: The prevalence of clinically relevant drug-drug interactions rate was very high, highlighting the high risk percentage of them related to level of risk X. Due to the frequency of onset and potential severity, highlighted the concomitant use of central nervous system depressants drugs with risk of respiratory depression, the risk of onset of anticholinergic symptoms when combining morphine or haloperidol with butylscopolamine, ipratropium bromide or dexchlorpheniramine and the multiple interactions involving metamizole.

PALABRAS CLAVE

Agentes antineoplásicos; Interacciones farmacológicas; Adulto; Hospitalizado; Oncológico.

KEYWORDS

Antineoplastic agent; Drug interaction; Adult; Inpatient; Oncological.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia
Articles published in this journal are licensed with a
Creative Commons Attribution 4.0
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

Introducción

En la actualidad, el problema de las interacciones farmacológicas (IF) ha cobrado un interés creciente ya que, tanto el número de fármacos disponibles como la expectativa de vida de la población general, son cada vez mayores, originándose múltiples situaciones en las que aumenta el riesgo de aparición de efectos adversos como consecuencia de alguna IF, o bien la disminución o aumento de actividad causado por la interacción, compromete o incrementa la efectividad del tratamiento. Es fundamental la identificación, prevención y tratamiento de las IF, centrándose en aquellas consideradas clínicamente relevantes^{1,2}.

Se han realizado múltiples estudios sobre IF, tanto en el ámbito hospitalario como de atención primaria, describiendo, entre otros hallazgos, frecuencias de aparición de IF en torno al 40% de los pacientes³⁻⁵, 14% de IF asociadas a RAM⁴, 10% de ingresos hospitalarios por RAM debidas a IF⁶ o un 6% de acontecimientos mortales asociados a IF⁷.

Los pacientes oncohematológicos son especialmente susceptibles de presentar IF, pues reciben antineoplásicos asociados con tratamientos de soporte, junto a otros fármacos para tratar comorbilidades y síndromes relacionados con el tumor, tales como el dolor y la depresión^{8,9}. Además, suelen recibir medicamentos de estrecho margen terapéutico a lo que se suma el deterioro orgánico, que acompaña tanto a la patología de base en sí misma como al proceso de envejecimiento, y repercute en los procesos de metabolización y excreción renal de los fármacos. Muchos de los efectos derivados de las interacciones medicamentosas en oncohematología no se reconocen como tales porque se encuentran enmascaradas por algunos síntomas de la propia patología o bien porque se superponen con la toxicidad inherente al tratamiento⁸.

En pacientes oncohematológicos, varios estudios realizados en escenarios clínicos diversos, han descrito la epidemiología de las IF potenciales, con resultados dispares¹⁰⁻¹². Así, Riechelmann y cols. han descrito frecuencias de IF entre el 27-63% de los pacientes, siendo un 69-88% moderadas o severas e implicando con más frecuencia a los tratamientos de soporte o para las comorbilidades¹⁰⁻¹². Tavakoli y cols.¹³ describen menor prevalencia de IF en pacientes oncológicos (31,1%), frente a los hematológicos (54,1%), mientras que Hadjibabaie y cols.¹⁵, observan un 62,9% de prevalencia en población hematológica adulta y pediátrica.

En estudios previos realizados en nuestro entorno, en tratamientos de pacientes oncohematológicos ingresados, tanto adultos como pediátricos, se han observado prevalencias de IF potenciales muy variables (32,6-81,0%) dependiendo de la población y la base de datos utilizada^{6,17}. Los fármacos implicados con mayor frecuencia han sido depresores del SNC, antieméticos, inmunosupresores y antifúngicos azólicos, entre otros. La falta de concordancia entre distintas bases de datos es otra dificultad adicional a la hora de identificar y valorar posibles IF⁸.

El conocimiento y el manejo adecuado de las interacciones medicamentosas pueden mejorar la seguridad y efectividad de los tratamientos. Los estudios realizados en este campo presentan metodologías dispares, por lo que la incidencia de interacciones, su gravedad y las estrategias de reducción de riesgos están poco definidas⁸. Además, el perfil de interacciones puede variar en diversos ámbitos, en función de las prácticas habituales de prescripción, por lo que conocer el perfil de interacciones en el entorno de trabajo puede facilitar programas de actuación para minimizarlas. Por todo ello, se planteó el presente estudio cuyos objetivos fueron determinar la prevalencia de interacciones potenciales clínicamente relevantes en pacientes oncológicos adultos ingresados, mediante una base de datos de uso habitual, y describir las interacciones más frecuentes encontradas.

Métodos

Se realizó un estudio observacional, transversal, descriptivo, sobre interacciones farmacológicas potenciales detectadas en los tratamientos médicos de pacientes oncológicos ingresados. Se incluyeron todos los tratamientos de pacientes adultos ingresados a cargo del Servicio de Oncología, de un hospital clínico universitario de 860 camas.

El periodo de estudio fueron cuatro semanas (15 de febrero-14 de marzo del 2016), durante las cuales se recopilaron los tratamientos médicos completos dos días a la semana, lunes y miércoles, excepto festivos, en cuyo caso se recogieron las prescripciones activas el siguiente día laboral. La estimación inicial fue de 25-30 tratamientos diarios lo que suponía aproximadamente 200-240 tratamientos totales para analizar.

Los datos demográficos y clínicos se obtuvieron del programa de prescripción electrónica (Silicon[®]) y de la historia clínica electrónica (Selene[®]), recogiendo: edad, sexo, comorbilidades del paciente y localización tumoral.

Se seleccionó para el estudio la base de datos Lexi-Interact[®]/Lexi-comp^{®19} ([online]), la cual cumple con los criterios mínimos establecidos por Rodríguez-Terol y cols., siendo una base de datos internacional, con posibilidad de acceso, conocida por los profesionales sanitarios y referenciada en distintos trabajos²⁰.

Cada medicamento prescrito se registró, y posteriormente se evaluó, por su principio activo. Para aquellos medicamentos formados por la combinación de dos o más principios activos, se consideró cada uno de ellos por separado. Los principios activos se clasificaron por grupo terapéutico según la clasificación ATC (anatómica-terapéutica-química) de medicamentos hasta el subgrupo químico.

Para cada tratamiento se registró el número total de fármacos prescritos, desglosando el número de fármacos antineoplásicos y no antineoplásicos. Se definió como fármaco o agente antineoplásico aquel destinado a tratar la enfermedad oncológica maligna, independientemente de su mecanismo de acción.

Cada día del estudio se consideró a todos los pacientes que constaban en el censo como nuevos, de acuerdo con la metodología previamente descrita por Smithburger y cols.²¹ y adaptada por Fernández de Palencia y cols.^{16,17}. Se cotejaron todas las líneas de prescripción del tratamiento en la base de datos Lexi-comp[®] y se registraron todas las interacciones farmacológicas detectadas por pares, indicando el grado de severidad y el grado de evidencia asignados por la base de datos, el mecanismo de la interacción, la descripción del efecto potencial y si la pareja de fármacos que interaccionaban eran antineoplásicos entre sí o antineoplásicos con el resto de medicación o medicación general entre sí. Los principios activos no incluidos en esta base de datos fueron excluidos del análisis descriptivo.

Se registraron todas las interacciones potenciales clasificadas por la base de datos con un nivel de riesgo C, D o X, independientemente del nivel de severidad así como de evidencia o documentación (Tabla 1), considerándolas clínicamente relevantes¹⁹. Tanto el nivel de severidad como el nivel de evidencia o documentación hacen referencia a cada pareja de interacción farmacológica estudiada individualmente.

Se realizó un análisis descriptivo de los datos demográficos y clínicos, así como de los medicamentos prescritos con mayor frecuencia en los tratamientos estudiados y las 20 interacciones farmacológicas más prevalentes detectadas por la base de datos. Para ello, se utilizó el programa informático SPSS 20.0 para Windows[®]. Los resultados se expresaron en términos de media y desviación estándar para variables continuas y aquellas que mostraron una distribución normal tras aplicar la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las variables que no mostraron una distribución normal se representaron como la mediana y rango intercuartílico (percentil 25-percentil 75). Los resultados de las variables cualitativas se expresaron como frecuencia absoluta y frecuencia relativa en porcentajes.

Para realizar el análisis epidemiológico de las interacciones farmacológicas, se determinó la prevalencia de los tratamientos que tenían algún tipo de interacción (totales y por niveles de riesgo):

Resultados

Se analizaron un total de 218 tratamientos médicos, considerando cada uno de ellos como un paciente, cuyas características principales fueron las siguientes: 61,5% varones, edad media de 63,4 ± 14,6 años; la mayoría de los pacientes eran pluripatológicos, siendo la comorbilidad más prevalente la hipertensión arterial, presentándose en un 35,3% de los casos, seguida de diabetes mellitus tipo II en un 26,1% y dislipemia en un 20,2%. La localización tumoral más frecuente fue pulmón (21,1%), seguido de colorrectal (14,6%) y mama (9,2%).

La mediana de fármacos analizados por tratamiento fue de 9 (6-12). Se prescribieron en total 2.069 medicamentos, de los cuales solo 27 fueron fármacos antineoplásicos. El 84,9% de los tratamientos estaban compuestos por 5 o más medicamentos. Los 20 fármacos prescritos con mayor frecuencia (71,2% del total) se recogen en la tabla 2.

Los fármacos antineoplásicos más frecuentes fueron fluorouracilo (n = 5) y etoposido (n = 4), seguidos de carboplatino (n = 3) y cisplatino (n =

Tabla 1. Niveles de evidencia, severidad y riesgo definidos en Lexicomp®.

Nivel de severidad:
<ul style="list-style-type: none"> • Leve: Los efectos son considerados tolerables en la mayoría de los casos, sin necesidad de una intervención médica. • Moderado: Sería necesaria la intervención médica para tratar los efectos ocasionados. • Grave: Los efectos provocados por la IF pueden ocasionar la hospitalización, el fracaso terapéutico, lesiones permanentes o incluso la muerte.
Nivel de evidencia o documentación:
<ul style="list-style-type: none"> • Excelente: Documentada en múltiples estudios controlados (p. ej., ensayos clínicos-EC-aleatorizados). No existe evidencia contradictoria o esta es anecdótica. • Buena: Documentada en al menos un EC controlado o se trata de una interacción plausible, apoyada por evidencia significativas de estudios no controlados. La evidencia de interacción supera ampliamente a la evidencia en contra. • Escasa: Interacción plausible en base a la farmacología del agente, cumpliendo uno de los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> – Comunicado en: uno o más casos clínicos o series, estudios retrospectivos, estudios piloto, datos de seguimiento de seguridad, otras fuentes no definitivas científicamente. – Documentado/ estudiado pero solo descrito en la ficha técnica. – Interacción plausible pero con resultados contradictorios. – Interacción anticipada en base a las características farmacocinéticas/ farmacodinámicas y/o datos <i>in vitro</i> o en animales. • Pobre: Interacción potencial, cumpliendo alguno de los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> – Caso único reportado con un mecanismo de base cuestionable. – Teórico sin apoyo con datos clínicos. – La evidencia de no interacción supera ampliamente a la evidencia a favor.
Nivel de riesgo:
<ul style="list-style-type: none"> • C: Monitorizar el tratamiento. Los beneficios suelen superar los riesgos asociados al uso concomitante de ambos fármacos. Se recomienda un plan de monitorización o seguimiento del paciente para determinar posibles efectos negativos. Puede ser necesario un ajuste de dosis de uno o ambos fármacos. • D: Considerar la modificación del tratamiento. Valorar para cada paciente la relación beneficio/riesgo. Puede precisarse monitorización estrecha del paciente, cambios empíricos de dosis o elección de un agente alternativo. • X: Evitar combinación. Los riesgos asociados al uso combinado superan generalmente los beneficios. Contraindicado.

= 2); otros antineoplásicos se prescribieron en una sola ocasión durante el estudio: docetaxel, paclitaxel, gemcitabina, metotrexato, bevacizumab, cetuximab y exemestano.

De los 218 tratamientos médicos analizados tan solo 11 (5%) no tuvieron ninguna IF. En los 207 tratamientos restantes se encontraron un total de 1.850 IF potenciales agrupadas en 378 parejas de fármacos. La mediana de IF por tratamiento (respecto al total) fue de 6 (3-12). De todas las IF detectadas, 1675 se clasificaron de nivel C (90,5%), 95 de nivel D (5,1%) y 80 de nivel X (4,3%).

Las 20 parejas de IF más frecuentemente detectadas respecto al total (37,2%), están recogidas en la tabla 3 donde se muestran en orden decreciente de frecuencia de aparición, junto al porcentaje, el nivel de riesgo, el de severidad y el de evidencia, el mecanismo de acción y la descripción del efecto potencial.

Los fármacos involucrados en IF potenciales con mayor frecuencia fueron los analgésicos opioides, antipsicóticos (especialmente butirofenonas), benzodiazepinas, pirazonas, seguidos de glucocorticoides y heparinas.

Tabla 2. Veinte fármacos más frecuentes prescritos en pacientes oncológicos.

Principio activo	n	Porcentaje	ATC
OMEPRAZOL	182	8,81	A02BC
PARACETAMOL	162	7,83	N02BE
MORFINA	136	6,57	N02AA
ENOXAPARINA	132	6,38	B01AB
LORAZEPAM	112	5,41	N05BA
METAMIZOL MAGNÉSICO	108	5,22	N02BB
DEXAMETASONA	107	5,17	H02AB
HALOPERIDOL	88	4,25	N05AD
METOCLOPRAMIDA	87	4,21	A03FA
MIDAZOLAM	50	2,42	N05CD
INSULINA GLULISINA	49	2,37	A10AB
INSULINA GLARGINA	40	1,93	A10AE
LACTULOSA	33	1,59	A06AD
LEVOFLOXACINO	31	1,49	J01MA
IPRATROPIO BROMURO	31	1,49	R01AX
METILPREDNISOLONA	29	1,40	D07AA
PIPERACILINA+TAZOBACTAM	27	1,30	J01CR
NISTATINA	24	1,16	A01AB
AMLODIPINO	24	1,16	C08CA
BUTILESCOPOLAMINA BROMURO	23	1,11	A03BB

De las 1.850 IF detectadas, tan solo en diez entran en juego los antineoplásicos, siendo exclusivamente una de ellas antineoplásicos entre sí (paclitaxel con carboplatino) (Tabla 4). El paclitaxel es el que más interacciones presentó con fármacos no antineoplásicos, en concreto con nebivolol, atorvastatina y doxazosina.

Otras IF relevantes, aparte de las reflejadas en las tablas 3 y 4, incluyen:

Nivel X: Combinaciones de haloperidol con bromuro de tiotropio (riesgo de síntomas anticolinérgicos) y domperidona (prolongación intervalo QT); ipratropio asociado a butilescopolamina o dexclorfeniramina (síndrome anticolinérgico); linezolid asociado a morfina (aumento toxicidad de morfina) o metamizol (mayor riesgo de mielosupresión); metoclopramida más quetiapina (aumento de toxicidad del antipsicótico) y clopidogrel asociado a omeprazol (disminución del efecto del primero).

Nivel D (entre otras): Asociaciones de metoclopramida con desvenlafaxina, paroxetina, sertralina y amitriptilina; haloperidol combinado con levofloxacino, ondansetron, paroxetina y zolpidem; metamizol asociado a aspirina, furosemida, torasemida y paroxetina.

El mecanismo de interacción predominante entre las 20 IF más prevalentes fue el farmacodinámico (70%) mientras que el farmacocinético se presentó en el 15%.

La prevalencia de tratamientos con al menos una IF clínicamente relevante fue del 95%, siendo del 94,5% para las IF de nivel C y del 26,1% tanto para las de nivel D como nivel X.

Discusión

Este estudio observacional proporciona datos adicionales sobre la epidemiología y gravedad potencial de las interacciones farmacológicas en los pacientes oncológicos ingresados, destacando una elevadísima prevalencia (95% interacciones totales, 26,1% interacciones de nivel X).

La comparación de los resultados con otros estudios resulta difícil por las diferentes metodologías y escenarios analizados. En la literatura científica se encuentran estudios sobre interacciones farmacológicas en pacientes oncológicos adultos, tanto en el ámbito hospitalario como ambulatorio. El problema radica en que los escenarios clínicos no son comparables entre sí y reflejan situaciones concretas: pacientes ingresados que no reciben

Tabla 3. Interacciones farmacológicas detectadas más frecuentes. Niveles de riesgo, severidad y evidencia. Descripción y mecanismo.

Pareja de IF	Riesgo	Severidad	Evidencia	Frec	%	Mecanismo	Descripción
Enoxaparina-Metamizol Magnésico	C	2	2	70	3,8	2	Aumento del efecto anticoagulante
Haloperidol-Morfina	C	2	2	69	3,7	1	Aumento del efecto depresor de los opioides sobre el SNC
Lorazepam-Morfina	C	2	3	62	3,3	2	Aumento del efecto depresor de los opioides sobre el SNC
Dexametasona-Metamizol Magnésico	C	2	2	59	3,2	1	Riesgo aumentado de úlcera gastrointestinal
Midazolam-Morfina	C	2	3	49	2,6	2	Aumento del efecto depresor de los opioides sobre el SNC
Haloperidol-Metamizol Magnésico	C	2	2	38	2,1	0	Aumento del efecto adverso/ tóxico de haloperidol; somnolencia, confusión
Haloperidol-Metoclopramida	X	3	2	34	1,8	2	Riesgo aumentado de síndrome neuroléptico maligno y reacciones extrapiramidales.
Insulina Glargina-Insulina Glulisina	C	2	2	33	1,8	2	Riesgo aumentado de hipoglucemia
Haloperidol-Midazolam	C	2	3	33	1,8	2	Aumento del efecto adverso/tóxico de otros depresores del SNC
Haloperidol-Lorazepam	C	2	3	33	1,8	2	Aumento del efecto adverso/tóxico de otros depresores del SNC
Dexametasona-Insulina Glulisina	C	2	2	32	1,7	0	Disminución del efecto antidiabético
Dexametasona-Insulina Glargina	C	2	2	27	1,5	0	Disminución del efecto antidiabético
Morfina-Butilescopolamina Bromuro	C	2	2	24	1,3	1	Aumento del efecto de depresión de los opioides sobre el SNC
Haloperidol-Butilescopolamina Bromuro	C	2	3	21	1,1	2	Riesgo aumentado de síndrome anticolinérgico Aumento del efecto adverso/tóxico de otros depresores del SNC
Lorazepam-Midazolam	C	2	3	19	1,0	2	Aumento del efecto adverso/tóxico de otros depresores del SNC
Midazolam-Butilescopolamina Bromuro	C	2	3	19	1,0	2	Aumento del efecto adverso/tóxico de otros depresores del SNC
Ipratropio Bromuro-Morfina	C	2	2	18	1,0	2	Aumento del efecto adverso/tóxico de los opioides
Fentanilo-Morfina	C	3	2	16	0,9	2	Aumento del efecto de depresión de los opioides sobre el SNC
Dexclorfeniramina-Morfina	C	2	2	16	0,9	2	Aumento del efecto de depresión de los opioides sobre el SNC
Haloperidol-Ipratropio Bromuro	X	3	2	16	0,9	2	Riesgo aumentado de síndrome anticolinérgico

Escala de severidad: 1: Leve; 2: Moderado; 3: Grave

Escala de evidencia: 1: Pobre; 2: Escasa; 3: Buena; 4: Excelente

Mecanismo de acción: 0: Desconocido; 1: Farmacocinético; 2: Farmacodinámico; 3: Farmacocinético y Farmacodinámico.

quimioterapia¹², o que sí la reciben¹³, o que reciben exclusivamente tratamiento paliativo de soporte¹⁰; pacientes ambulatorios en tratamiento con quimioterapia estándar^{11,14} o con antineoplásicos orales^{22,23}. A diferencia de estos estudios, el presente estudio refleja la situación habitual de los pacientes oncológicos ingresados, al margen del motivo de ingreso en el hospital y el tratamiento administrado.

La metodología utilizada también difiere entre autores. En el presente estudio, se considera cada nuevo tratamiento como un paciente distinto. Esta metodología, basada en la descrita previamente por Smithburger y cols.²¹ y Fernández de Palencia y cols.^{16,17,24}, difiere de la mayoría de estudios publicados en población oncológica, que analizan de forma global el tratamiento y aportan el dato de IF referido a pacientes evaluados.

Otro aspecto relevante que influye en los resultados es la base de datos utilizada. Fernández de Palencia y cols. estudiaron previamente la aparición de interacciones potenciales en el mismo escenario y con

la misma metodología del presente estudio, pero utilizando otras bases de datos de interacciones, en concreto Micromedex® (MMX) y Drug Interaction Facts® (DIF)¹⁷. Estos autores detectan diferencias significativas entre ambas bases de datos en cuanto a la prevalencia de tratamientos con IF: por la base de datos MMX la prevalencia fue del 81%, mientras que por DIF fue solo del 32,6%¹⁷. Cabe destacar que, para la misma población y escenario, utilizando la base de datos Lexicomp® la prevalencia observada fue del 95%, superior a las descritas previamente. Esta prevalencia también fue superior a la observada en pacientes hematológicos adultos (74,1% con MMX y 56,8% utilizando DIF)²⁴ y especialmente en población pediátrica oncohematológica (44,7% MMX, 51,3% DIF)⁶.

La mayoría de las IF detectadas se produjeron entre fármacos de soporte y los destinados al tratamiento de las comorbilidades, con una baja implicación de los antineoplásicos (< 1%). En este resultado influye el contexto del estudio, con baja utilización de antineoplásicos durante el ingreso

Tabla 4. Interacciones farmacológicas más frecuentes en las que está implicado un antineoplásico. Niveles de riesgo, severidad y evidencia. Descripción y mecanismo.

Pareja de IF	Riesgo	Severidad	Evidencia	Frec	Mecanismo	Descripción
Cisplatino-Metamizol Magnésico	X	3	3	1	2	Dipirona puede aumentar los efectos adversos / tóxicos de los agentes mielosupresores; especialmente, el riesgo de agranulocitosis y pancitopenia
Docetaxel-Metamizol Magnésico	X	3	3	1	2	Dipirona puede aumentar los efectos adversos / tóxicos de los agentes mielosupresores; especialmente, el riesgo de agranulocitosis y pancitopenia
Gemcitabina-Metamizol Magnésico	X	3	3	1	2	Dipirona puede aumentar los efectos adversos / tóxicos de los agentes mielosupresores; especialmente, el riesgo de agranulocitosis y pancitopenia
Fluorouracilo-Metamizol Magnésico	X	3	3	1	2	Dipirona puede aumentar los efectos adversos / tóxicos de los agentes mielosupresores; especialmente, el riesgo de agranulocitosis y pancitopenia
Carboplatino-Paclitaxel	D	3	3	1	3	Los compuestos derivados del platino pueden aumentar el efecto mielosupresor de los derivados de taxano.
Paclitaxel-Atorvastatina	C	2	3	1	1	Los inhibidores de la glicoproteína-P / ABCB1 pueden aumentar la concentración sérica de los sustratos de glicoproteína-p / ABCB1 y mejorar la distribución de estos sustratos en células / tejidos / órganos específicos donde la glicoproteína-P está presente en grandes cantidades (por ejemplo, cerebro, linfocitos T, testículos, etc.)
Paclitaxel-Doxazosina	C	2	3	1	2	Los agentes reductores de la presión arterial pueden aumentar el efecto de los agentes asociados a la hipotensión
Paclitaxel- Nebivolol	C	2	3	1	2	Los agentes reductores de la presión arterial pueden aumentar el efecto de los agentes asociados a la hipotensión
Etoposido-Fosaprepitant	C	2	4	1	1	Fosaprepitant puede aumentar la concentración sérica de los sustratos del CYP3A4
Metotrexato-Omeprazol	C	2	3	1	0	Los inhibidores de la bomba de protones pueden aumentar la concentración sérica de metotrexato

Escala de severidad: 1: Leve; 2: Moderado; 3: Grave

Escala de evidencia: 1: Pobre; 2: Escasa; 3: Buena, 4: Excelente

Mecanismo de acción: 0: Desconocido, 1: Farmacocinético; 2: Farmacodinámico; 3: Farmacocinético y Farmacodinámico.

de los pacientes y una población compuesta principalmente por pacientes ingresados por complicaciones derivadas de la enfermedad o su tratamiento, o bien en situación terminal. No obstante, se ha descrito previamente una tendencia similar, incluso en contextos de utilización de tratamiento activo^{11,14}; así, Riechelmann y cols.¹¹, por ejemplo, describen alrededor del 13% de interacciones en las que se involucran los fármacos antineoplásicos frente al 87% con no antineoplásicos.

El perfil de prescripciones coincide con el descrito previamente en la misma población, con semejanzas tanto en los fármacos más prescritos como en el número de fármacos por tratamiento (9 presente estudio, 11 en el de Fernández de Palencia¹⁷). Sin embargo, el perfil de interacciones varía bastante según la base de datos utilizada, habiéndose descrito nula concordancia con las bases de datos MMX y DIF¹⁸.

Realizando una comparación global de las IF detectadas en este estudio, por la base de datos Lexicomp®, frente a las bases de datos utilizadas en los estudios de Fernández de Palencia, Micromedex® y Drug Interaction Facts¹⁷, se observa:

- Con la base de datos MMX es con la que más concordancia se ha encontrado en cuanto a las IF más prevalentes, coincidiendo en la descripción de interacciones de benzodiazepinas con opioides, si bien Lexicomp®, en el momento de este análisis, clasifica estas IF como nivel C, severidad moderada, y MMX las considera más severas, clasificándolas como graves. Sí coinciden en la detección de la IF entre haloperidol y metoclopramida, asociación que consideran contraindicada ambas bases de datos. La prevalencia descrita con esta base de datos (81%), también es más similar a la observada con Lexicomp®. Por ambas

bases el mecanismo mayoritario de la IF detectadas es el farmacodinámico (63-70%).

- Por el contrario, frente a la base de datos DIF, la diferencia de prevalencia es notable (32,6%) y existe poca coincidencia en las IF detectadas con mayor frecuencia. El mecanismo predominante en las IF detectadas por esta base de datos es el farmacocinético (48,3%).
- Una diferencia notable al usar Lexicomp® es la aparición de varias IF frecuentes en las que está implicado el metamizol. Ni la base de datos MMX, ni DIF, incluyen este fármaco, no comercializado en EE. UU. Su inclusión es importante ya que es ampliamente utilizado en nuestro medio y ha podido contribuir a la mayor prevalencia de IF detectada en el presente estudio. Cabe destacar las IF entre metamizol y los diversos agentes antineoplásicos empleados durante el estudio. Esta IF se clasifica como nivel X por el incremento en el riesgo de aplasia medular y agranulocitosis, por lo que debería considerarse el uso de analgésicos alternativos durante el tratamiento activo.

En general, caben destacar las IF potenciales entre fármacos depresores del SNC, por su efecto sinérgico; el incremento en el riesgo de síndrome anticolinérgico por asociación de ipratropio o tiotropio con haloperidol, butilscopolamina o dexclorfeniramina; el aumento relevante del riesgo de toxicidad por antipsicóticos y antidepressivos al asociarlos a metoclopramida; así como las múltiples interacciones de metamizol.

Con respecto a estudios previos en población hematológica y pediátrica (oncohematología infantil), difiere el perfil de las IF descritas con mayor frecuencia, como también difiere el perfil de fármacos más prescritos, des-

tacando el mayor uso de agentes inmunosupresores y antifúngicos azólicos que fueron a su vez los fármacos implicados con mayor frecuencia en interacciones potenciales^{16,24}.

Los resultados del estudio ahondan en la dificultad para valorar las IF en la práctica clínica, en cuanto a gravedad potencial y repercusión en la terapia, así como en la necesidad de usar y comparar distintas bases de datos para la toma de decisiones. La prevalencia de tratamientos con interacciones farmacológicas clínicamente relevantes fue muy elevada, destacando el 26% de riesgo X.

Por la frecuencia de aparición y gravedad potencial destacan el uso concomitante de fármacos depresores del SNC con riesgo de depresión respiratoria, el riesgo de aparición de síntomas anticolinérgicos cuando se combinan morfina o haloperidol con butilescopolamina, bromuro de ipratropio o dexclorfeniramina y las múltiples interacciones que implican al metamizol.

Bibliografía

- Amariles P, Giraldo NA, Faus MJ. Interacciones medicamentosas: aproximación para establecer y evaluar su relevancia clínica. *Med Clin*. 2007;129(1):27-35.
- Reimche I, Forster AJ, van Walraven C. Incidence and contributors to potential drug-drug interactions in hospitalized patients. *J Clin Pharmacol*. 2011;51:1043-50.
- López Vázquez P, Rodríguez Moreno C, Durán Parrondo C, Tato Herrero F, Rodríguez López I, Lado Lado FL. Interacciones entre medicamentos prescritos al alta en un Servicio de Medicina Interna. *An Med Interna*. 2005;22:69-75.
- 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.
- Iniesta-Navalón C, Urbieto-Sanz E, Gascón-Cánovas JJ. Análisis de las interacciones medicamentosas asociadas a la farmacoterapia domiciliar en pacientes ancianos hospitalizados. *Rev Clin Esp*. 2011;211(7):344-51.
- Martín MT, Codina C, Tuset M, Carné X, Nogué S, Ribas J. Problemas relacionados con la medicación como causa del ingreso hospitalario. *Med Clin*. 2002;118:205-10.
- Kelly WN. Can the frequency and risks of fatal adverse drug events be determined? *Pharmacotherapy*. 2001;21:521-7.
- Riechelmann RP, Del Giglio A. Drug interactions in oncology: how common are they? *Ann Oncol*. 2009;20:1907-12.
- Saylor MS, Smetana RF. Potential for drug-drug interactions in treating cancer-related nausea and distress. *J Oncol Pharm Pract*. 2011;17(4):403-8.
- Riechelmann RP, Zimmermann C, Chin SN, Wang L, O'Carroll A, Zarinehbab S, et al. Potential drug interactions in cancer patients receiving palliative care exclusively. *J Pain Symptom Manage*. 2008;35:535-43.
- Riechelmann RP, Tannock IF, Wang L, Saad ED, Taback NA, Krzyzanowska MK. Potential drug interactions and duplicate prescriptions among cancer patients. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99:592-600.
- Riechelmann RP, Moreira F, Smaletz O, Saad ED. Potential for drug interactions in hospitalized cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2005;56: 286-90.
- Tavakoli-Ardakani M, Kazemian K, Salamzadeh J, Mehdizadeh M. Potential of drug interactions among hospitalized cancer patients in a developing country. *Iran J Pharm Res*. 2013;12(Suppl.):175-82.
- Bayraktar-Ekincioglu A, Demirkan K, Keskin B, Aslantas O, Ozdemir E. Potential drug interactions and side effects in an outpatient oncology clinic: a retrospective descriptive study. *Eur J Hosp Pharm*. 2014;21:216-21.
- Hadjibabaie M, Badri S, Ataei S, Moslehi AH, Karimzadeh I, Ghavamzadeh A. Potential drug-drug interactions at a referral hematology-oncology ward in Iran: a cross-sectional study. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2013;71:1619-27.
- Fernández de Palencia Espinosa MA, Díaz Carrasco MS, Fuster Soler JL, Rubia Nieto A, Espuny Miró MA, Espuny Miró A. Pharmacoepidemiological study of drug-drug interactions in onco-hematological pediatric patients. *Int J Clin Pharm*. 2014;36(6):1160-9.
- Fernández de Palencia Espinosa MA, Díaz Carrasco MS, Alonso Romero JL, de la Rubia Nieto A, Espuny Miró A. Potential drug-drug interactions in oncological adult inpatients at a Spanish hospital: epidemiology and risk factors. *Int J Clin Pharm*. 2015;37:1021-7.
- Fernández de Palencia Espinosa MA, Espuny Miró A, Díaz Carrasco MS. Consistency among two drug interaction compendia in onco-haematological inpatients. *European Journal of Clinical Pharmacy*. 2016;18(2):90-7.
- Lexi-Interact® Online [Internet]. [Citado 15/06/2016]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/crslsq/interact/frameset.jsp>.
- Rodríguez-Terol A, Caraballo MO, Palma D, Santos-Ramos B, Molina T, Desongles T, et al. Quality of interaction database management systems. *Farm Hosp*. 2009;33(3):134-46.
- Smithburger PL, Kane-Gill SL, Seybert AL. Drug-drug interactions in the medical intensive care unit: an assessment of frequency, severity and the medications involved. *Int J Pharm Pract*. 2012;20:402-8.
- Voll ML, Yap KD, Terpstra WE, Crul M. Potential drug-drug interactions between anti-cancer agents and community pharmacy dispensed drugs. *Pharm World Sci*. 2010;32:575-80.
- Van Leeuwen RWF, Brundel DHS, Neef C, Van Gelder T, Mathijssen RHJ, Burger DM, et al. Prevalence of potential drug-drug interactions in cancer patients treated with oral anticancer drugs. *Br J Cancer*. 2013;108:1071-8.
- Fernández de Palencia Espinosa MA, Díaz Carrasco MS, Sánchez Salinas A, de la Rubia Nieto A, Espuny Miró A. Potential drug-drug interactions in hospitalised haematological patients. *J Oncol Pharm Pract*. 2016. DOI: 10.1177/1078155216664201

Aportación a la literatura científica

El presente estudio aporta datos adicionales sobre la epidemiología y gravedad potencial de las interacciones farmacológicas en los pacientes oncológicos ingresados, ahondando en la dificultad para valorar las interacciones en la práctica clínica, en cuanto a gravedad potencial y repercusión en la terapia, así como en la necesidad de usar y comparar distintas bases de datos para la toma de decisiones.

Financiación

Sin financiación

Conflicto de intereses

Sin conflictos de interés.



ORIGINALS

Bilingual edition english/spanish

Observational study of drug-drug interactions in oncological inpatients

Estudio observacional sobre interacciones farmacológicas en pacientes oncológicos ingresados

María Sacramento Díaz-Carrasco¹, Miguel Almanchel-Rivadeneira¹, Aina Tomás-Luiz¹, Sandra Pelegrín-Montesinos², Cristina Ramírez-Roig¹, Juan José Fernández-Ávila¹

¹Servicio de Farmacia, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia. ²Universidad de Murcia, Murcia. Spain.

Author of correspondence

María Sacramento Díaz Carrasco
Ctra. Madrid-Cartagena, s/n, 30120,
El Palmar, Murcia. España.

Correo electrónico:
msacramento.diaz@carm.es

Recibido el 27 de julio de 2017;
aceptado el 8 de septiembre de 2017.

DOI: 10.7399/fh.10857

Abstract

Objective: To determine the prevalence of potential clinically relevant drug-drug interactions in adult oncological inpatients, as well as to describe the most frequent interactions. A standard database was used.

Method: An observational, transversal, and descriptive study including patients admitted to the Oncology Service of a reference hospital. All prescriptions were collected twice a week during a month. They were analysed using Lexicomp® database, recording all interactions classified with a level of risk: C, D or X.

Results: A total of 1850 drug-drug interactions were detected in 218 treatments. The prevalence of treatments with at least one clinically relevant interaction was 95%, being 94.5% for those at level C and 26.1% for levels D and X. The drugs most commonly involved in the interactions detected were opioid analgesics, antipsychotics (butyrophenones), benzodiazepines, pyrazolones, glucocorticoids and heparins, whereas interactions with antineoplastics were minimal, highlighting those related to paclitaxel and between metamizole and various antineoplastics.

Conclusions: The prevalence of clinically relevant drug-drug interactions rate was very high, highlighting the high risk percentage of them related to level of risk X. Due to the frequency of onset and potential severity, highlighted the concomitant use of central nervous system depressants drugs with risk of respiratory depression, the risk of onset of anticholinergic symptoms when combining morphine or haloperidol with butylscopolamine, ipratropium bromide or dexchlorpheniramine and the multiple interactions involving metamizole.

Resumen

Objetivo: Determinar la prevalencia de potenciales interacciones clínicamente relevantes en pacientes oncológicos adultos ingresados, mediante una base de datos de uso habitual, así como describir las interacciones más frecuentes.

Método: Estudio observacional, transversal, descriptivo, que incluye pacientes ingresados a cargo del Servicio de Oncología de un hospital de referencia. Se recopiló todas las prescripciones dos veces por semana durante un periodo de un mes. Se analizaron mediante la base de datos Lexicomp®, registrando todas las interacciones clasificadas con un nivel de riesgo C, D o X.

Resultados: Se detectaron un total de 1.850 interacciones farmacológicas en 218 tratamientos. La prevalencia de tratamientos con al menos una interacción clínicamente relevante fue de un 95%, siendo del 94,5% para las de nivel C y del 26,1% para los niveles D y X. Los analgésicos opioides, antipsicóticos (butirofenonas), benzodiazepinas, pirazolonas, glucocorticoides y heparinas fueron los fármacos más comúnmente involucrados en las interacciones detectadas, mientras que las interacciones con antineoplásicos fueron mínimas, destacando las relacionadas con paclitaxel y entre metamizol y diversos antineoplásicos.

Conclusiones: La prevalencia de tratamientos con interacciones farmacológicas clínicamente relevantes fue muy elevada, destacando el elevado porcentaje de riesgo X. Por la frecuencia de aparición y potencial gravedad destacan el uso concomitante de fármacos depresores del sistema nervioso central con riesgo de depresión respiratoria, el riesgo de aparición de síntomas anticolinérgicos cuando se combinan morfina o haloperidol con butilscopolamina, bromuro de ipratropio o dexclorfeniramina, así como las múltiples interacciones que implican al metamizol.

KEYWORDS

Antineoplastic agent; Drug interaction; Adult; Inpatient; Oncological.

PALABRAS CLAVE

Agentes antineoplásicos; Interacciones farmacológicas; Adulto; Hospitalizado; Oncológico.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia
Articles published in this journal are licensed with a
Creative Commons Attribution 4.0
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

Introduction

Drug-on-drug interactions (DDI) are becoming increasingly relevant, due to the growing variety of drugs available and the increased life expectancy of the general population. There is a higher risk of onset of adverse effects caused by DDIs, and of decreases or increases in drug activity caused by interactions, which could compromise or increase the effectiveness of treatment. It is crucial to identify, prevent, and treat DDIs, particularly those considered clinically relevant^{1,2}.

Several studies on DDIs have already been conducted in hospital settings and in primary care. Among other findings, these studies have described DDI onset in approximately 40% of patients³⁻⁵, DDIs associated with adverse drug reactions (ADRs⁴) (14%), hospital admissions for ADRs due to DDIs⁶ (10%), and fatal events associated with DDIs⁷ (6%).

The risk of DDIs is particularly high in oncological patients because they receive antineoplastic agents with supportive treatment, in combination with other drugs to treat comorbidities and cancer-related syndromes, such as pain and depression^{8,9}. Moreover, they usually receive drugs with a narrow therapeutic index, and experience organic deterioration due to the underlying pathology and ageing. Such deterioration may affect drug metabolism and renal excretion. In the setting of onco-hematology, many of the effects of DDIs are not recognized as such, either because they are masked by the symptoms of the pathology, or because they overlap with the inherent toxicity of the treatment⁸.

Studies have investigated the epidemiology of potential DDIs in oncological patients in diverse clinical settings and have obtained disparate results¹⁰⁻¹⁵. Riechelmann *et al.* described DDI rates of 27% to 63%, of which 69% to 88% were moderate or severe. The most common DDIs involved supportive treatment or treatment for comorbidities¹⁰⁻¹². Tavakoli *et al.*¹³ reported a lower prevalence of DDIs in cancer patients (31.1%) than in hematologic patients (54.1%), whereas Hadjibabaie *et al.*¹⁵ found a prevalence of 62.9% in the adult and pediatric hematologic population.

Previous studies conducted in Spain show that the prevalence of potential DDIs (32.6%-81.0%) in adult and pediatric onco-hematological inpatients strongly varies according to the population and database used^{6,17}. The drugs most often involved in DDIs included CNS depressants, antiemetics, immunosuppressants, and azole antifungals. The lack of agreement between different databases is an additional challenge when identifying and evaluating possible DDIs¹⁸.

Knowledge and the proper management of drug interactions can improve the safety and effectiveness of treatments. The studies conducted in this field have used different methodologies. Therefore, there is a lack of clear definitions of the incidence of interactions, their severity, and risk reduction strategies⁸. In addition, interaction profiles can vary according to the standard prescribing practices used in different settings. Therefore, effective action plans to minimize DDIs can be developed by identifying the interaction profiles in the work setting. Using a well-known database, the aim of this study was to determine the prevalence of clinically relevant potential DDIs in adult oncology inpatients, and to describe the most common interactions.

Methods

We conducted an observational cross-sectional descriptive study of potential drug interactions detected during the medical treatment of oncological inpatients. The study included all treatments received by adult patients admitted to the Oncology Service in an 860-bed university clinical hospital.

The study period was 4 weeks (February 15-March 14, 2016). All medical treatments were recorded twice a week (Monday and Wednesday), except during holidays, in which case active prescriptions were recorded the next working day. The number of treatments per day was initially estimated to be 25 to 30, comprising a total of 200 to 240 treatments for analysis.

E-prescribing software (Silicon[®]) and the electronic medical record (Sele-ne[®]) were used to collect demographic and clinical data: age, sex, patient comorbidities, and tumor location.

The Lexi-Interact[®]/Lexicomp^{®19} ([online]) database was used in this study, as it meets the minimum criteria established by Rodríguez-Terol *et al.* It is a publicly accessible international database, which is well-known to health professionals and has been cited in different studies²⁰.

Each prescribed medication was recorded according to its active ingredient and subsequently evaluated. If a drug contained 2 or more active

ingredients, each active ingredient was separately evaluated. The anatomical-therapeutic-chemical (ATC) classification of drugs was used to classify active ingredients, including the chemical subgroup, into therapeutic groups.

We recorded the total number of drugs prescribed for each treatment, disaggregating the number of antineoplastic and non-antineoplastic drugs. Antineoplastic agents or drugs were defined as those used for the treatment of malignant cancer, regardless of its mechanism of action.

In line with the methodology previously described by Smithburger *et al.*²¹ and adapted by Fernández de Palencia *et al.*^{16,17}, all patients in the census were considered to be new patients for each day of the study. All prescription lines were checked in the Lexicomp[®] database and all drug interactions detected were recorded in pairs, indicating the degree of severity and level of evidence assigned by the database, the mechanism of interaction, the description of the potential effect, and whether the interacting drug pair were both anti-neoplastic agents, an anti-neoplastic with other medication, or both were general medications. Any active ingredients not included in the database were excluded from the descriptive analysis.

All potential interactions classified by the database with a level of risk C, D, or X were considered clinically relevant, regardless of their degree of severity and level of evidence or documentation (Table 1)¹⁹. The degree of severity and level of evidence or documentation refers to each pair of interacting drugs studied individually.

A descriptive analysis was conducted of the demographic and clinical data, the drugs most commonly prescribed in the analyzed treatments, and the 20 most prevalent drug interactions detected by the database. The analysis was conducted using the SPSS 20.0 software package for Windows[®]. Continuous variables and variables that showed a normal distribution after applying the Kolmogorov-Smirnov test are expressed as mean and standard deviation. Variables that did not show a normal distribution are expressed as median and interquartile range (25th percentile-75th percentile). Qualitative variables are expressed as absolute frequency and relative frequency in percentages.

The epidemiological characteristics of drug interactions were analyzed by determining the prevalence of treatments that involved some type of interaction (total and by level of risk):

Results

We analyzed 218 medical treatments, each of which was considered as a patient, whose main characteristics were: 61.5% males, mean age of 63.4 ± 14.6 years; Most of the patients were pluripatólogicos, being the most prevalent comorbidity hypertension, presenting in a 35.3% of the cases, followed by diabetes mellitus type II in 26.1% and dyslipidemia in 20.2%. The most frequent tumour location was lung (21.1%), followed by colorectal (14.6%) and breast (9.2%).

The median number of drugs tested per treatment was 9 (6-12). A total of 2069 drugs were prescribed, of which 27 were anti-neoplastics. In total, 84.9% of the treatments were composed of 5 or more drugs. Table 2 shows the 20 most commonly prescribed drugs (71.2% of the total).

The most commonly used antineoplastic drugs were fluorouracil (n = 5) and etoposide (n = 4), followed by carboplatin (n = 3) and cisplatin (n = 2); other antineoplastic agents were prescribed once each during the study period: docetaxel, paclitaxel, gemcitabine, methotrexate, bevacizumab, cetuximab, and exemestane.

Of the 218 medical treatments analyzed, only 11 (5.0%) did not involve DDIs. Of the remaining 207 treatments, there were 1850 potential DDIs, which were grouped into 378 drug pairs. The median number of DDIs per treatment relative to the total was 6 (3-12). Of all DDIs detected, 1675 were classified as level of risk C (90.5%), 95 as level D (5.1%) and 80 as level X (4.3%).

Table 3 shows the 20 pairs of DDIs most commonly detected in relation to the total (37.2%). They are shown in descending order of onset frequency, percentage, level of risk, degree of severity, level of evidence, the mechanism of action, and the description of the potential effect.

The drugs most commonly involved in DDIs were opioid analgesics, antipsychotics (especially butyrophenones), benzodiazepines, pyrazolones, followed by glucocorticoids and heparins.

Of the 1850 DDIs detected, only 10 DDIs involved antineoplastics, and only 1 DDI involved a pair of antineoplastics (paclitaxel and carboplatin) (see Table 4). Paclitaxel was the drug most commonly associated with inte-

Table 1. Levels of evidence, severity, and risk defined in Lexicomp®

Severity Rating:
<ul style="list-style-type: none"> • Minor: The effects of interaction would be considered tolerable in most cases and need no medical intervention. • Moderate: The effects of interaction may need medical interventions. • Major: The effects of interaction may result in death, hospitalization, permanent injury or therapeutic failure.
Reliability Rating:
<ul style="list-style-type: none"> • Excellent: Documented in multiple well-controlled investigations (eg, randomized controlled trials [RCTs]). Contradictory evidence is anecdotal or nonexistent. • Good: Documented in at least one well-controlled investigation (eg, RCT) or a plausible interaction with significant supporting evidence from non-RCTs. Evidence of an interaction greatly outweighs evidence of no interaction. • Fair: Plausible interaction based on the known pharmacology of the agents, meeting one of the following criteria: <ul style="list-style-type: none"> – Not formally studied but reported in one or more of: case studies/series; retrospective reviews; pilot investigations with low sample size or control of extraneous variables; safety monitoring data; drug labeling; other similar, scientifically nondefinitive sources. – Studied/documentated but only described in drug labeling. – Plausible interaction where studies or cases have yielded inconsistent results. – Predicted interaction based on known PK/PD properties and/or animal/in vitro data. • Poor: Potential interaction meeting one or more of the following criteria: <ul style="list-style-type: none"> – A single case report with questionable mechanistic basis. – Theoretical without sound mechanistic or clinical support. – Evidence of no interaction greatly outweighs evidence supporting an interaction.
Risk Rating:
<ul style="list-style-type: none"> • C: Monitor Therapy. The benefits of concomitant use of these two medications usually outweigh the risks. An appropriate monitoring plan should be implemented to identify potential negative effects. Dosage adjustments of one or both agents may be needed in a minority of patients. • D: Consider Therapy Modification. A patient-specific assessment must be conducted to determine whether the benefits of concomitant therapy outweigh the risks. Specific actions must be taken in order to realize the benefits and/or minimize the toxicity resulting from concomitant use of the agents. These actions may include aggressive monitoring, empiric dosage changes, choosing alternative agents. • X: Avoid combination. The risks associated with concomitant use of these agents usually outweigh the benefits. These agents are generally considered contraindicated.

reactions with non-antineoplastic drugs, specifically with nebivolol, atorvastatin, and doxazosin.

In addition to the DDIs shown in tables 3 and 4, other relevant DDIs include:

Level X: Haloperidol combined with tiotropium bromide (risk of anticholinergic symptoms) or domperidone (QT interval prolongation); ipratropium with butylscopolamine or dexchlorpheniramine (anticholinergic syndrome); linezolid with morphine (increased morphine toxicity) or metamizole (increased risk of myelosuppression); metoclopramide with quetiapine (increased antipsychotic toxicity); and clopidogrel with omeprazole (decreased effect of clopidogrel).

Level D (among others): Metoclopramide combined with desvenlafaxine, paroxetine, sertraline, or amitriptyline; haloperidol with levofloxacin, ondansetron, paroxetine, or zolpidem; metamizole with aspirin, furosemide, torasemide, or paroxetine.

The main mechanisms of interaction in the 20 most prevalent DDIs were pharmacodynamic factors (70.0%), followed by pharmacokinetic factors (15.0%).

Table 2. The 20 drugs most commonly prescribed to cancer patients.

Active ingredient	N	Percentage	Atc code
OMEPRAZOLE	182	8.81	A02BC
PARACETAMOL	162	7.83	N02BE
MORPHINE	136	6.57	N02AA
EXOXAPARIN	132	6.38	B01AB
LORAZEPAM	112	5.41	N05BA
MAGNESIUM METAMIZOL	108	5.22	N02BB
DEXAMETHASONE	107	5.17	H02AB
HALOPERIDOL	88	4.25	N05AD
METOCLOPRAMIDE	87	4.21	A03FA
MIDAZOLAM	50	2.42	N05CD
INSULIN GLULISINE	49	2.37	A10AB
INSULIN GLARGINE	40	1.93	A10AE
LACTULOSE	33	1.59	A06AD
LEVOFLOXACIN	31	1.49	J01MA
IPRATROPIUM BROMIDE	31	1.49	R01AX
METHYLPREDNISOLONE	29	1.40	D07AA
PIPERACILLIN AND TAZOBACTAM	27	1.30	J01CR
NYSTATIN	24	1.16	A01AB
AMLODIPINE	24	1.16	C08CA
BUTYLSCOPOLAMINE BROMIDE	23	1.11	A03BB

Treatments with at least 1 clinically relevant DDI had a prevalence of 95%; of these, 94.5% were level C, 26.1% were level D, and 26.1% were level X.

Discussion

This observational study adds to the body of knowledge on the epidemiology and potential severity of DDIs in oncology inpatients. The prevalence of DDIs was very high (95% of all interactions, of which 26.1% were level X interactions).

It is difficult to compare the results with those of other studies, because of the different methodologies used and different settings analyzed. The scientific literature contains studies on DDIs in adult oncology patients in hospital and outpatient settings. However, the clinical settings are not comparable and the studies address specific situations: hospitalized patients who do not receive chemotherapy¹², or who do receive chemotherapy¹³, or who only receive supportive palliative treatment¹⁰; and outpatients treated with standard chemotherapy^{11,14} or treated with oral antineoplastics^{22,23}. In contrast to these studies, the present study addresses the typical situation of oncological inpatients, regardless of the reason for their admission to hospital and the treatment administered.

In addition, different authors have used different methodologies. In the present study, each new treatment was considered as a different patient. This methodology was based on that previously described by Smithburger et al.²¹ and Fernández de Palencia et al.^{16,17,24}. The majority of other studies on oncology patients used different methodologies, which analyzed overall treatment and provided DDI data relative to the patients evaluated.

The database used also had a relevant influence on the results. Fernández de Palencia et al. studied the onset of potential interactions in the same setting and used the same methodology as that of the present study; however, they used the Micromedex® (MMX) and Drug Interaction Facts® (DIF) databases¹⁷. These authors found significant differences between these databases in the prevalence of DDIs during treatment: the MMX database showed a prevalence of 81%, whereas the DIF database showed a preva-

Table 3. The most commonly detected pharmacological interactions. Risk, severity, and reliability rating. Description and mechanism.

DDI Pair	Risk	Severity	Reliability	Frequency	%	Mechanism	Description
Enoxaparin-Magnesium Metamizol	C	2	2	70	3.8	2	Increased anticoagulant effect
Haloperidol-Morphine	C	2	2	69	3.7	1	Increased depressive effect of opioids on the CNS
Lorazepam-Morphine	C	2	3	62	3.3	2	Increased depressive effect of opioids on the CNS
Dexamethasone-Magnesium Metamizol	C	2	2	59	3.2	1	Increased risk of gastrointestinal ulcers
Midazolam-Morphine	C	2	3	49	2.6	2	Increased depressive effect of opioids on the CNS
Haloperidol-Magnesium Metamizol	C	2	2	38	2.1	0	Increased haloperidol adverse/toxic effects; drowsiness, confusion
Haloperidol-Metoclopramide	X	3	2	34	1.8	2	Increased risk of neuroleptic malignant syndrome and extrapyramidal reactions
Insulin Glargine-Insulin Glulisine	C	2	2	33	1.8	2	Increased risk of hypoglycemia
Haloperidol-Midazolam	C	2	3	33	1.8	2	Increased adverse/toxic effect of other CNS depressants
Haloperidol-Lorazepam	C	2	3	33	1.8	2	Increased adverse/toxic effect of other CNS depressants
Dexamethasone-Insulin Glulisine	C	2	2	32	1.7	0	Decreased antidiabetic effect
Dexametasona-Insulin Glargine	C	2	2	27	1.5	0	Decreased antidiabetic effect
Morphine-Butylscopolamine Bromide	C	2	2	24	1.3	1	Increased depressive effect of opioids on the CNS
Haloperidol-Butylscopolamine Bromide	C	2	3	21	1.1	2	Increased risk of anticholinergic syndrome Increased adverse/toxic effect of other CNS depressants
Lorazepam-Midazolam	C	2	3	19	1.0	2	Increased adverse/toxic effect of other CNS depressants
Midazolam-Butylscopolamine Bromide	C	2	3	19	1.0	2	Increased adverse/toxic effect of other CNS depressants
Ipratropium Bromide-Morphine	C	2	2	18	1.0	2	Increased adverse toxic effect of opioids
Fentanyl-Morphine	C	3	2	16	0.9	2	Increased depressive effect of opioids on the CNS
Dexchlorpheniramine-Morphine	C	2	2	16	0.9	2	Increased depressive effect of opioids on the CNS
Haloperidol-Ipratropium Bromide	X	3	2	16	0.9	2	Increased risk of anticholinergic syndrome

Severity Rating: 1: Mild; 2: Moderate; 3: Severe

Reliability Rating: 1: Poor; 2: Fair; 3: Good; 4: Excellent

Mechanism of action: 0: Unknown; 1: Pharmacokinetic; 2: Pharmacodynamic; 3: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic.

lence of only 32.6%¹⁷. It should be noted that, for the same population and setting, the Lexicomp® database showed a prevalence of 95%, which was higher than that previously described. This prevalence was also higher than that observed in adult hematological patients (74.1% with MMX; 56.8% with DIF);²⁴ the difference was even more marked in relation to the pediatric onco-hematological population (44.7% with MMX; 51.3% with DIF)¹⁶.

Most of the detected DDIs involved supportive drugs and drugs targeting comorbidities, with little involvement of antineoplastic agents (<1%). This result was influenced by the study setting, which involved the low use of antineoplastic agents during patient admission and a population mainly composed of patients hospitalized for complications derived from the disease or its treatment, or of patients in the terminal phase. Nonetheless, a similar trend has been previously described, even in active treatment settings^{11,14}. For example, Riechelmann *et al.*¹¹ found that approximately 13% of DDIs involved antineoplastic agents vs 87% with non-antineoplastic agents.

The prescriptions profile matched that previously described for the same population, with similarities between the most commonly prescribed drugs

and between the number of drugs per treatment (9 in the present study, 11 in the study by Fernández de Palencia¹⁷). However, interaction profiles vary considerably according to the database used: for example, there was no match whatsoever between the MMX and DIF databases¹⁸.

A comparison of the DDIs detected in this study using the Lexicomp® database and the studies by Fernández de Palencia using the MMX and DIF databases¹⁷ shows that:

- Regarding the most prevalent DDIs, the MMX database had the highest level of agreement with the Lexicomp® database, both of which describe benzodiazepine interactions with opioids. However, at the time of this analysis, Lexicomp® classified these DDIs as level C (moderate), whereas the MMX database classified them as severe. Both databases consider the association between haloperidol and metoclopramide to be a DDI, and thus this association is contraindicated in both databases. The MMX database showed a prevalence of 81%, which is similar to that observed with Lexicomp®. Both databases identified pharmacodynamic factors as the main mechanism of action underlying the detected DDIs (63%-70%).

Table 4. The most common pharmacological interactions involving an antineoplastic agent. Risk, severity, and reliability ratings. Description and mechanism.

IDD Pair	Risk	Severity	Reliability	Frequency	Mechanism	Description
Cisplatin-Magnesium Metamizol	X	3	3	1	2	Dipyrrone may increase the adverse/toxic effects of myelosuppressive agents. In particular, it may increase the risk of agranulocytosis and pancytopenia.
Docetaxel-Magnesium Metamizol	X	3	3	1	2	Dipyrrone may increase the adverse/toxic effects of myelosuppressive agents. In particular, it may increase the risk of agranulocytosis and pancytopenia.
Gemcitabine-Magnesium Metamizol	X	3	3	1	2	Dipyrrone may increase the adverse/toxic effects of myelosuppressive agents. In particular, it may increase the risk of agranulocytosis and pancytopenia.
Fluorouracyl- Magnesium Metamizol	X	3	3	1	2	Dipyrrone may increase the adverse/toxic effects of myelosuppressive agents. In particular, it may increase the risk of agranulocytosis and pancytopenia.
Carboplatin-Paclitaxel	D	3	3	1	3	Compounds derived from platinum may enhance the myelosuppressive effect of taxane derivatives.
Paclitaxel-Atorvastatin	C	2	3	1	1	P-glycoprotein/ABCB1 inhibitors may increase the serum concentration of P-glycoprotein/ABCB1 substrates and improve distribution of these substrates in specific cells, tissues or organs where P-glycoprotein is present in large amounts (e.g. brain, T lymphocytes, testes, etc.)
Paclitaxel-Doxazosin	C	2	3	1	2	Blood pressure lowering agents may increase the effect of hypotensive agents.
Paclitaxel- Nebivolol	C	2	3	1	2	Blood pressure lowering agents may increase the effect of hypotensive agents.
Etoposide-Fosaprepitant	C	2	4	1	1	Fosaprepitant may increase serum concentrations of CYP3A4 substrates
Methotrexate-Omeprazole	C	2	3	1	0	Proton pump inhibitors may increase the serum concentration of methotrexate

Severity Rating: 1: Mild; 2: Moderate; 3: Severe

Reliability Rating: 1: Poor; 2: Fair; 3: Good; 4: Excellent

Mechanism of action: 0: Unknown, 1: Pharmacokinetic; 2: Pharmacodynamic; 3: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic.

- In contrast, marked differences were found between these databases and the DIF database in relation to prevalence (32.6%), and there was little agreement on the most commonly detected DDIs. The DIF database identified pharmacokinetic factors (48.3%) as the predominant mechanism of action underlying the DDIs.
- A striking difference between databases was the identification of several DDIs commonly involving metamizole. Neither the MMX nor the DIF databases include this drug, which is not marketed in the US. Its inclusion is relevant because it is widely used in Spain and could have contributed to the higher prevalence of DDIs detected in the present study. We draw attention to the DDIs between metamizole and the antineoplastic agents used during the study. This DDI is classified as level of risk X because of the increased risk of spinal aplasia and agranulocytosis; therefore, alternative analgesics should be considered during active treatment.

The following potential DDIs between CNS depressants should be noted, because of their synergistic effect: the increased risk of anticholinergic syndrome when using ipratropium or tiotropium with haloperidol, butylscopolamine or dexchlorpheniramine; the increased risk of toxicity when using antipsychotics and antidepressants with metoclopramide; and multiple interactions with metamizole.

Differences were found between the results of the present study and those of previous studies on the hematological and pediatric population (pediatric onco-hematology). Differences were found between the profiles of the most commonly described DDIs, and between the profiles of the most commonly prescribed drugs; in particular, there was greater use of immunosuppressive agents and azole antifungal agents, which were the drugs most commonly involved in potential interactions^{16,24}.

The results of the study further corroborate the difficulty of assessing DDIs in clinical practice, in terms of their potential severity and their effects on therapy. The results also confirm the need to use and compare different databases for decision making.

There was a very high prevalence of treatments with clinically relevant DDIs. Those with level of risk X (26%) are of particular concern.

Due to their frequency of onset and potential severity, we highlight the risk of respiratory depression with the concomitant use of CNS depressants, the risk of onset of anticholinergic symptoms when combining morphine or haloperidol with butylscopolamine, ipratropium bromide or dexchlorpheniramine, and multiple interactions involving metamizole.

Contribution to the scientific literature

The present study adds to the body of knowledge on the epidemiology and potential severity of drug-drug interactions in oncology inpatients. It further corroborates the difficulty of assessing interactions in clinical practice regarding their potential severity and effects on therapy. The study also confirms the need to use and compare different databases in order to improve decision making.

Funding

No funding.

Conflict of interests

No conflict of interests.

References

1. Amariles P, Giraldo NA, Faus MJ. Interacciones medicamentosas: aproximación para establecer y evaluar su relevancia clínica. *Med Clin*. 2007;129(1):27-35.
2. Reimche I, Forster AJ, van Walraven C. Incidence and contributors to potential drug-drug interactions in hospitalized patients. *J Clin Pharmacol*. 2011;51:1043-50.
3. López Vázquez P, Rodríguez Moreno C, Durán Parrondo C, Tato Herrero F, Rodríguez López I, Lado Lado FL. Interacciones entre medicamentos prescritos al alta en un Servicio de Medicina Interna. *An Med Interna*. 2005;22:69-75.
4. 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.
5. Iniesta-Navalón C, Urbieto-Sanz E, Gascón-Cánovas JJ. Análisis de las interacciones medicamentosas asociadas a la farmacoterapia domiciliaria en pacientes ancianos hospitalizados. *Rev Clin Esp*. 2011;211(7):344-51.
6. Martín MT, Codina C, Tuset M, Carné X, Nogué S, Ribas J. Problemas relacionados con la medicación como causa del ingreso hospitalario. *Med Clin*. 2002;118:205-10.
7. Kelly WN. Can the frequency and risks of fatal adverse drug events be determined? *Pharmacotherapy*. 2001;21:521-7.
8. Riechelmann RP, Del Giglio A. Drug interactions in oncology: how common are they? *Ann Oncol*. 2009;20:1907-12.
9. Saylor MS, Smetana RF. Potential for drug-drug interactions in treating cancer-related nausea and distress. *J Oncol Pharm Pract*. 2011;17(4):403-8.
10. Riechelmann RP, Zimmermann C, Chin SN, Wang L, O'Carroll A, Zarinehbab S, et al. Potential drug interactions in cancer patients receiving palliative care exclusively. *J Pain Symptom Manage*. 2008;35:535-43.
11. Riechelmann RP, Tannock IF, Wang L, Saad ED, Taback NA, Krzyzanowska MK. Potential drug interactions and duplicate prescriptions among cancer patients. *J Nail Cancer Inst*. 2007;99:592-600.
12. Riechelmann RP, Moreira F, Smaletz O, Saad ED. Potential for drug interactions in hospitalized cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2005;56: 286-90.
13. Tavakoli-Ardakani M, Kazemian K, Salamzadeh J, Mehdizadeh M. Potential of drug interactions among hospitalized cancer patients in a developing country. *Iran J Pharm Res*. 2013;12(Suppl.):175-82.
14. Bayraktar-Ekincioglu A, Demirkan K, Keskin B, Aslantas O, Ozdemir E. Potential drug interactions and side effects in an outpatient oncology clinic: a retrospective descriptive study. *Eur J Hosp Pharm*. 2014;21:216-21.
15. Hadjibabaie M, Badri S, Ataei S, Moslehi AH, Karimzadeh I, Ghavamzadeh A. Potential drug-drug interactions at a referral hematology-oncology ward in Iran: a cross-sectional study. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2013;71:1619-27.
16. Fernández de Palencia Espinosa MA, Díaz Carrasco MS, Fuster Soler JL, Ruíz Merino G, de la Rubia Nieto MA, Espuny Miró A. Pharmacoepidemiological study of drug-drug interactions in onco-hematological pediatric patients. *Int J Clin Pharm*. 2014;36(6):1160-9.
17. Fernández de Palencia Espinosa MA, Díaz Carrasco MS, Alonso Romero JL, de la Rubia Nieto A, Espuny Miró A. Potential drug-drug interactions in oncological adult inpatients at a Spanish hospital: epidemiology and risk factors. *Int J Clin Pharm*. 2015;37:1021-7.
18. Fernandez de Palencia Espinosa MA, Espuny Miró A, Díaz Carrasco MS. Consistency among two drug interaction compendia in onco-haematological inpatients. *European Journal of Clinical Pharmacy*. 2016;18(2):90-7.
19. Lexi-Interact® Online [Internet]. [Citado 15/06/2016]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/crslsq/interact/frameSet.jsp>.
20. Rodríguez-Terol A, Caraballo MO, Palma D, Santos-Ramos B, Molina T, Desongles T, et al. Quality of interaction database management systems. *Farm Hosp*. 2009;33(3):134-46.
21. Smithburger PL, Kane-Gill SL, Seybert AL. Drug-drug interactions in the medical intensive care unit: an assessment of frequency, severity and the medications involved. *Int J Pharm Pract*. 2012;20:402-8.
22. Voll ML, Yap KD, Terpstra WE, Crul M. Potential drug-drug interactions between anti-cancer agents and community pharmacy dispensed drugs. *Pharm World Sci*. 2010;32:575-80.
23. Van Leeuwen RWF, Brundel DHS, Neef C, Van Gelder T, Mathijssen RHJ, Burger DM, et al. Prevalence of potential drug-drug interactions in cancer patients treated with oral anticancer drugs. *Br J Cancer*. 2013;108:1071-8.
24. Fernández de Palencia Espinosa MA, Díaz Carrasco MS, Sánchez Salinas A, de la Rubia Nieto A, Espuny Miró A. Potential drug-drug interactions in hospitalised haematological patients. *J Oncol Pharm Pract*. 2016. DOI: 10.1177/1078155216664201