



INTERACCIONES

Aspectos a tener en cuenta

Viernes 20 Octubre 2017

José Ant. Marcos Rodríguez
F.E.A. Farmacia Hospitalaria
Board Certified Oncology Pharmacist
H. U. Virgen Macarena

 CONGRESO
NACIONAL
MADRID
18-21 OCTUBRE 2017

 sefh
Sociedad Española
de Farmacia Hospitalaria



Introducción:

Repaso de conceptos

**¿Qué hacer ante una
sospecha de interacción?**

¿Donde consultar?





**Influencia que un fármaco
ejerce sobre otro cuando se
administran juntos
produciendo un
cambio cualitativo o
cuantitativo en sus efectos.**

**También existen interacciones
con alimentos y/o plantas
medicinales.**



La edad, sexo, características antropométricas, aspectos fisiopatológicos de los pacientes y
polimorfismos genéticos pueden influir en la **aparición y consecuencias de la interacción.**



Las interacciones
entre dos fármacos
pueden ser
beneficiosas, logrando
mayor eficacia o
reduciendo la
toxicidad
entre otras cosas



**... pero pueden
poner en peligro
la vida
del paciente, por
fracaso
terapéutico o por
toxicidad.**



**paciente
onco-hematológico**

¿diferente?





1. **Numerosos fármacos implicados** durante el tratamiento: citostáticos, antieméticos, analgésicos, antibióticos, antifúngicos, etc.

1. Empleo frecuente de **medicinas alternativas**.

2. Las **comorbilidades asociadas** que aumentan con la edad, conllevan el uso de distintos medicamentos.

3. **Deterioro orgánico y envejecimiento**, afecta a la metabolización y excreción renal de los fármacos.

4. Medicamentos de **estrecho índice terapéutico**.





**Las ITM en
onco-hmeatología pueden
estar ocultas
por síntomas de la propia
patología o toxicidad
provocada por el
tratamiento citostático.**

Las ITM son el origen del **14-25%** de las RAM grave, y causa de hospitalización del **1,6%** del total de ingresos.





**Algunos estudios han
situado entre un**

27-63%

**la frecuencia de las ITM
potenciales en
pacientes adultos con
cáncer.**

**La mayoría, por fármacos no
antitumorales**

Clasificación

En base al mecanismo



I. Farmacodinámicas

II. Farmacocinéticas

Interacciones Farmacodinámicas

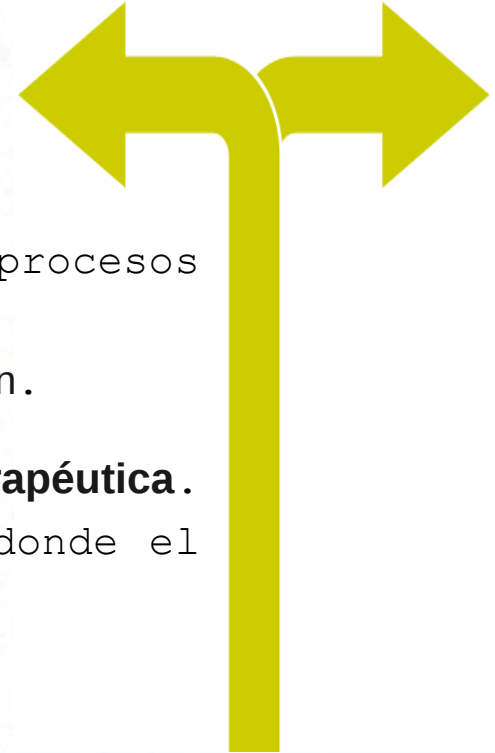


- Influencia de un fármaco sobre otro en los **receptores** u **órganos** en los que actúa.
- Son **previsibles**. Relacionado con sus efectos terapéuticos y adversos.
- Fenómenos de sinergia, potenciación, agonismo parcial, antagonismo, hipersensibilización o desensibilización de receptores.



Interacciones Farmacocinéticas

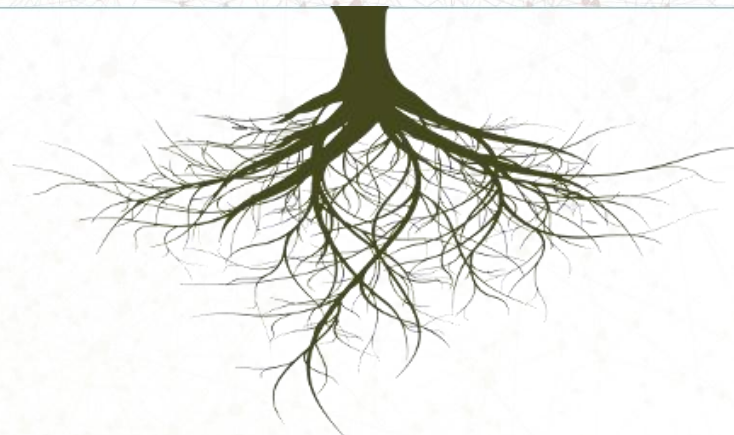
- Influencia de un fármaco sobre los procesos farmacocinéticos de otro fármacos.
 - Absorción, distribución, metabolismo y excreción.
- Es útil la **monitorización terapéutica**.
Concentraciones plasmáticas límites donde el fármaco es eficaz y seguro.





ABSORCIÓN

Las interacciones
pueden afectar a la
biodisponibilidad
en magnitud y
velocidad de un
determinado
medicamento



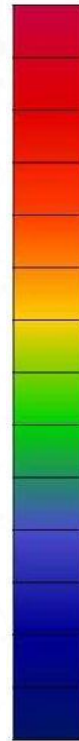
1. pH gastrointestinal
2. Formación de compuestos no absorbibles
3. Alteración motilidad intestinal
4. Toxicidad gastrointestinal

Int. Farmacocinéticas

ABSORCIÓN

1. pH gastrointestinal

- Existen fármacos cuya solubilidad es pH dependiente.
- IBP, anti- H_2 y/o antiácidos pueden modificar el pH gástrico. Uso muy extendido en la población.



Int. Farmacocinéticas

ABSORCIÓN

2. Formación de compuestos NO absorbibles.

Las resinas de intercambio iónico pueden interferir la absorción de fármacos que se administren por vía oral, o que presentan circulación enterohepática.

“Micofenolato mofetilo: La administración de una resina puede disminuir hasta un 40% el AUC de micofenolato mofetilo por descenso de la absorción digestiva.”



Int. Farmacocinéticas

ABSORCIÓN

3. Alteración de la motilidad intestinal.

Se modifica el transito y el tiempo en el que puede ser absorbido un medicamento.

- Afectada por la situación clínica del paciente.
- **Laxantes**
- **Opiáceos**: Inhiben el peristaltismo GI.
- **Anticolinérgicos** retrasan la motilidad GI.
- **Metoclopramida**: Aumento de la motilidad.



Int. Farmacocinéticas

ABSORCIÓN

4. Toxicidad gastrointestinal.



Muchos de los fármacos empleados en Oncología presentan toxicidad gastrointestinal (Diarrea), pudiendo afectar a la absorción de otros fármacos administrados por vía oral.

- Capecitabina



DISTRIBUCIÓN

- Los medicamentos se transportan en **forma libre** (activo y capaz de atravesar barrera) o **unido a proteínas plasmáticas**.
- La afinidad a las proteínas es una característica individual de cada fármaco



Distribución

Dos fármacos con alta unión a proteínas puede causar **toxicidad por desplazamiento al fármaco con menor afinidad** y por consiguiente mayor exposición

Importante cuando los fármacos tienen un estrecho índice terapéutico



METABOLISMO

**Transformar las
sustancias que ya
no son necesarias
al organismo o
que son tóxicas,
para poder
eliminarlas**



Metabolismo

Efecto de primer paso

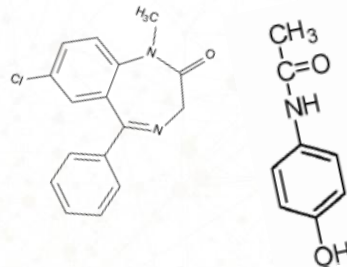


Algunos fármacos se metabolizan antes de llegar a la circulación sistémica, al atravesar la pared intestinal e hígado.

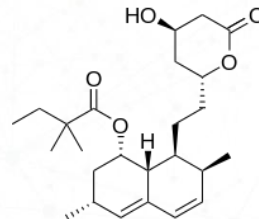
Fase 1

Reacciones de
oxidación, reducción e
hidrólisis que alteran,
crean nuevos grupos
funcionales, o rompen
enlaces liberando
otros.

Metabolismo



Se obtienen moléculas más polares e
hidrosolubles que son más fácilmente
excretables por la orina y por la bilis.





O B J E T

- Inactivación de un fármaco activo.
- Activar un fármaco inactivo.
- Transformar un fármaco activo en otro con distinta o similar actividad terapéutica.
- Convertir un fármaco activo en otro tóxico.

Metabolismo Fase 1



Citocromo P₄₅₀

Metabolismo Fase 1



- **Complejo enzimático encargado del metab. oxidativo.**
- **En hígado e intestino, principalmente**
- **Metabolizan distintos sustratos**
- **Susceptible de ser Inducido / inhibido**
- **El CYP3A4 es el más predominante de todos**

Que dos medicamentos se metabolicen por el CYP3A4 no significa que compitan, ya que pueden unirse a zonas diferentes del isoenzima.

Metabolismo Fase 1

Cytochrome P450
Superfamily

Subfamily
(>55%)

ALLELE

[CYP][2][D][6]*4

Family
(>40%)

Isoform

Fase 2

Fármacos o metabolitos de la fase I sufren reacciones de conjugación (acetilos, sulfatos, glucorónico), que enmascaran un grupo funcional.

- Aumentan más la polaridad: son más fácilmente excretado.
- Enzimas: Glucuroniltransferasas, N-acetiltransferasa, sulfotransferasas y metiltransferasas.
- **Ciclofosfamida y dexametasona** son **inductores** de la glucuroniltransferasa.



Variabilidad metabólica:

*Inhibición e Inducción
metabólica*



Esta variación puede disminuir o aumentar la actividad enzimática.

Se conoce como inhibición o inducción metabólica y pueden dar lugar a interacciones medicamentosas

enzimática **INHIBICIÓN**

Metabolismo

La presencia de inhibidores enzimáticos puede hacer perder la capacidad metabólica que presenta un isoenzima.



Con la inhibición enzimática se obtienen **concentraciones** mayores del sustrato, con posible **aumento de toxicidad.**

Si se trata de un **profármaco**, puede producirse **pérdida de eficacia.**

Metabolismo

**La inhibición
tiene un efecto
inmediato.**

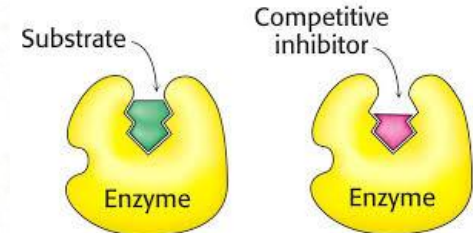
Al retirar el inhibidor se
restaura la actividad,
excepto en la I. irreversible



Inhibición puede ser **reversible** (competitiva, no competitiva) o **irreversible**

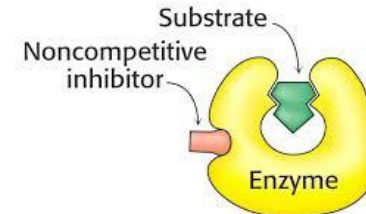
I.R. Competitiva

- Sustrato e inhibidor compiten por unirse al sitio activo de la enzima.
- La inhibición puede revertirse aumentando la [sustrato].
- Afecta a la afinidad ($K_M \uparrow$, $V_{max} =$).



I.R. NO Competitiva

- El inhibidor se fija a un sitio distinto al centro activo.
- Afecta a la velocidad de la reacción ($K_M =$, $V_{max} \downarrow$).



enzimática **INDUCCIÓN**

Metabolismo

Puede deberse a un aumento de la síntesis de los enzimas, debido a un aumento de la formación de ARNm (Transcripción) o a una disminución de su degradación.

Se obtienen **concentraciones**
menores del sustrato, con una
posible **pérdida de**
efectividad.

Si se trata de un **profármaco**,
puede darse **toxicidad.**





FDA:

<http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/DrugInteractionsLabeling/ucm093664.htm#classInhibit>

INDIANA UNIVERSITY:

<http://medicine.iupui.edu/CLINPHARM/ddis/main-table>



Classification of Substrates

Table 7. Examples(1) of Sensitive In Vivo CYP Substrates and CYP Substrates with Narrow Therapeutic Range (7/28/2011)

CYP Enzymes	Sensitive substrates(2)	Substrates with narrow therapeutic range(3)
CYP1A2	Alosetron, caffeine, duloxetine, melatonin, ramelteon, tacrine, tizanidine	Theophylline, tizanidine
CYP2B6 (4)	Bupropion, efavirenz	
CYP2C8	Repaglinide(5)	Paclitaxel
CYP2C9	Celecoxib	Warfarin, phenytoin
CYP2C19	Lansoprazole, omeprazole, S-mephenytoin	S-mephenytoin
CYP3A(6)	Alfentanil, aprepitant, budesonide, buspirone, conivaptan, darifenacin, darunavir, dasatinib, dronedarone, eletriptan, eplerenone, everolimus, felodipine, indinavir, fluticasone, lopinavir, lovastatin, lurasidone, maraviroc, midazolam, nisoldipine, quetiapine, saquinavir, sildenafil, simvastatin, sirolimus, tolvaptan, tipranavir, triazolam, vardenafil	Alfentanil, astemizole,(7) cisapride,(7) cyclosporine, dihydroergotamine, ergotamine, fentanyl, pimozone, quinidine, sirolimus, tacrolimus, terfenadine(7)
CYP2D6	Atomoxetine, desipramine, dextromethorphan, metoprolol, nebivolol, perphenazine, tolterodine, venlafaxine	Thioridazine

Classification of Inhibitors

Table 5. Classification of In Vivo Inhibitors of CYP Enzymes(1) (7/28/2011) Drug Development and Drug Interactions.

<u>CYP Enzymes</u>	Strong Inhibitors(2) ≥ 5-fold increase in AUC or > 80% decrease in CL	Moderate inhibitors(3) ≥ 2 but < 5-fold increase in AUC or 50-80% decrease in CL	Weak inhibitors(4) ≥ 1.25 but < 2-fold increase in AUC or 20-50% decrease in CL
CYP1A2	Ciprofloxacin, enoxacin, fluvoxamine	Methoxsalen, mexiletine, oral contraceptives, phenylpropanolamine, thiabendazole, zileuton	Acyclovir, allopurinol, caffeine, cimetidine, Daidzein,(5), disulfiram, Echinacea, (5) famotidine, norfloxacin, propafenone, propranolol, terbinafine, ticlopidine, verapamil
CYP2B6			Clopidogrel, ticlopidine prasugrel
CYP2C8	Gemfibrozil(6)		Fluvoxamine, ketoconazole, trimethoprim
CYP2C9		Amiodarone, fluconazole, miconazole, oxandrolone	Capecitabine, cotrimoxazole, etravirine, fluvastatin, fluvoxamine, metronidazole, sulfinpyrazone, tigecycline, voriconazole, zafirlukast
CYP2C19	Fluconazole,(7) Fluvoxamine,(8) ticlopidine(9)	Esomeprazole, fluoxetine, moclobemide, omeprazole, voriconazole	Allicin (garlic derivative), armodafinil, carbamazepine, cimetidine, etravirine, human growth hormone (rhGH), felbamate, ketoconazole, oral contraceptives(10)



CYP3A	Boceprevir, clarithromycin, conivaptan, grapefruit juice,(11) indinavir, itraconazole, ketoconazole, lopinavir/ritonavir, mibefradil, (12) nefazodone, nelfinavir, posaconazole, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telithromycin, voriconazole	Amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacin, darunavir/ritonavir, diltiazem, erythromycin, fluconazole, fosamprenavir, grapefruit juice,(11) imatinib, verapamil	Alprazolam, amiodarone, amlodipine, atorvastatin, bicalutamide, cilostazol, cimetidine, cyclosporine, fluoxetine, fluvoxamine, ginkgo,(5) goldenseal, (5) isoniazid, nilotinib, oral contraceptives, ranitidine, ranolazine, tipranavir/ritonavir, zileuton
CYP2D6	Bupropion, fluoxetine, paroxetine, quinidine	Cinacalcet, duloxetine, terbinafine	Amiodarone, celecoxib, cimetidine, desvenlafaxine, diltiazem, diphenhydramine, Echinacea,(5) escitalopram, febuxostat, gefitinib, hydralazine, hydroxychloroquine, imatinib, methadone, oral contraceptives, propafenone, ranitidine, ritonavir, sertraline, telithromycin, verapamil

Table 6. Classification of In Vivo Inducers of CYP Enzymes(1) (7/28/2011)

CYP Enzymes	Strong Inducers ≥ 80% decrease in AUC	Moderate Inducers 50-80% decrease in AUC	Weak Inducers 20-50% decrease in AUC
CYP1A2		Montelukast, phenytoin, smokers versus non-smokers(2)	Moricizine, omeprazole, phenobarbital,
CYP2B6		Efavirenz, rifampin	Nevirapine
CYP2C8		Rifampin	
CYP2C9		Carbamazepine, rifampin	Aprepitant, bosentan, phenobarbital, St. John's Wort(3,4)
CYP2C19		Rifampin	Artemisinin
CYP3A	Avasimibe,(5) carbamazepine, phenytoin, rifampin, St. John's wort(3)	Bosentan, efavirenz, etravirine, modafinil, nafcillin	Amprenavir, aprepitant, armodafinil, echinacea,(4) pioglitazone, prednisone, rifinamide
CYP2D6	None known	None known	None known

INHIBITORS

Inhibitors compete with other drugs for a particular enzyme thus affecting the optimal level of metabolism of the substrate drug which in many cases affect the individual's response to that particular medication, e.g. making it ineffective.

■ A **Strong inhibitor** is one that causes a > 5-fold increase in the plasma AUC values or more than 80% decrease in clearance.

■ A **Moderate inhibitor** is one that causes a > 2-fold increase in the plasma AUC values or 50-80% decrease in clearance.

■ A **Weak inhibitor** is one that causes a > 1.25-fold but < 2-fold increase in the plasma AUC values or 20-50% decrease in clearance.

FDA preferred and acceptable² inhibitors in vitro experiments.*

IA2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4,5,7
- fluvoxamine - ciprofloxacin - cimetidine - amiodarone - efavirenz - fluoroquinolones - fluvoxamine - furafylline¹ - interferon - methoxsalen - mibefradil - ticlopidine	- clopidogrel - thiotepa - ticlopidine² - voriconazole	- gemfibrozil² - trimethoprim² - glitazones - montelukast¹ - quercetin¹	- fluconazole² - amiodarone - efavirenz - fenofibrate - fluconazole - fluvoxamine² - isoniazid - lovastatin - metronidazole - paroxetine - phenylbutazone - probenicid - sertraline - sulfamethoxazole - sulfaphenazole¹ - teniposide - voriconazole - zafirlukast	- PPi's: - esomeprazole - lansoprazole - omeprazole² - pantoprazole - Other: - chloramphenicol - cimetidine - felbamate - fluoxetine - indomethacin - isoniazid - ketoconazole - modafinil - oral contraceptives - oxcarbazepine - probenicid	- bupropion - cinacalcet - fluoxetine - paroxetine - quinidine¹ - duloxetine - sertraline - terbinafine - amiodarone - cimetidine - celecoxib - chlorpheniramine - chlorpromazine - citalopram - clemastine - clomipramine - cocaine - diphenhydramine - doxepin - doxorubicin - escitalopram - halofantrine - haloperidol - histamine H₁ receptor antagonists - hydroxyzine	- HIV Antivirals: - indinavir - neftravir - ritonavir - clarithromycin - itraconazole¹ - ketoconazole - nefazodone - sagunavir - suboxone - telithromycin - aprepitant - erythromycin - fluconazole - grapefruit juice - verapamil² - diltiazem - cimetidine - amiodarone - NOT azithromycin - chloramphenicol - boceprevir - ciprofloxacin - delavirdine	

INDUCERS

IA2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4,5,7
							HIV Antivirals: efavirenz nevirapine
				carbamazepine enzalutamide	carbamazepine efavirenz enzalutamide		barbiturates carbamazepine
				nevirapine phenobarbital rifampin secobarbital St. John's Wort	norethindrone NOT pentobarbital prednisone rifampicin ¹ ritonavir St. John's Wort	dexamethasone rifampin	enzalutamide glucocorticoids modafinil oxcarbazepine phenobarbital ² phenytoin ² pioglitazone rifabutin rifampin ¹ St. John's Wort troglitazone ¹
						ethanol isoniazid	

Indiana University

Proteínas TRANSPORTADORAS en las membranas celulares

Regulan el paso de
diferentes moléculas
a través de las
membranas
plasmáticas.



Proteínas
Transportadoras

Superfamilias ABC (ATP-Binding Cassette)	Superfamilia MF (major Facilitator)
Transporte activo primario	Transporte activo secundario y terciario
Se acopla con moléculas de ATP	Se acopla con moléculas de ATP
Transportadores BSEP (bomba exportadora de sales biliares)	OATP (polipéptido transp. de aniones orgánicos)
Glicoproteína P ó ABCB (codificadas por el gen MDR-1)	NTCP (cotransportador de sodio-taurocólico)



GLICOPROTEÍNA P

**Tiene capacidad para
expulsar fármacos
y metabolitos
endógenos fuera de
la célula.**

La gp-P localizada
en la membrana de
los **enterocitos** limita
la absorción de un
importante número
de fármacos.

Proteínas
Transportadoras

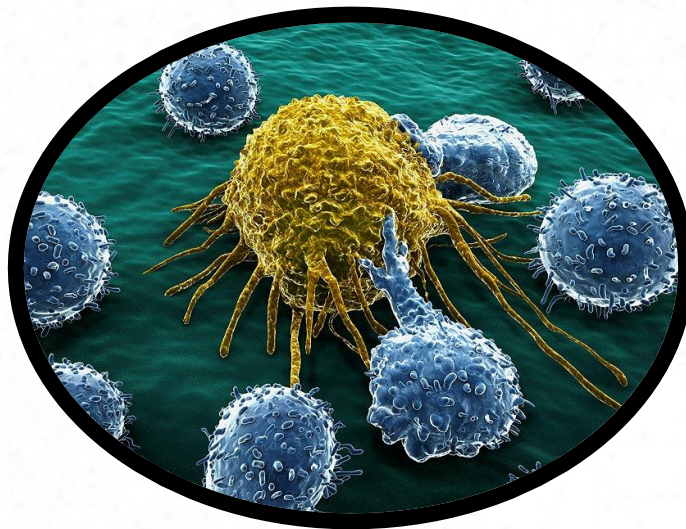


**Sobreexpresada en
determinadas células
tumoraes.**

Causa de **resistencia**
a **la quimioterapia** al
limitar la entrada de
los citostáticos al
interior de las células
tumoraes.

Su actividad puede estar alterada por polimorfismos genéticos y/o
presencia de inhibidores o inductores de esta proteína.

Proteínas
Transportadoras



<http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/DrugInteractionsLabelling/ucm093664.htm#classInhibit>

Table 13. Examples of In Vivo Substrates for Selected Transporters(1) (7/28/2011)

Transporter	Gene	Substrate
P-gp	<i>ABCB1</i>	Aliskiren, ambrisentan, colchicine, dabigatran etexilate, digoxin, everolimus, fexofenadine, imatinib, lapatinib, maraviroc, nilotinib, posaconazole, ranolazine, saxagliptin, sirolimus, sitagliptin, talinolol, tolvaptan, topotecan

Table 12. Examples of In Vivo Inhibitors and Inducers of Selected Transporters(1) (7/28/2011)

Transporter	Gene	Inhibitor(2)	Inducer(3)
P-gp	<i>ABCB1</i>	Amiodarone, azithromycin,(4) captopril, carvedilol, clarithromycin, conivaptan, cyclosporine, diltiazem, dronedarone, erythromycin,(5) felodipine, itraconazole, ketoconazole,(4) lopinavir and ritonavir, quercetin,(4) quinidine, ranolazine, verapamil	Avasimibe, (6) carbamazepine, (7) phenytoin, rifampin, St John's wort,(8) tipranavir/ritonavir



Polimorfismos

FARMACOGENÉTICA



La actividad de las enzimas metabólicas (Fase I y II) y de las proteínas transportadoras, pueden variar por la presencia de **moléculas inhibidoras o inductores**, o por la situación clínica del paciente.

Las alteraciones genéticas también pueden contribuir a la variabilidad en la actividad de estas enzimas y que se produzcan interacciones farmacológicas.

En determinados medicamentos se recomiendan estudios **farmacogenéticos** para predecir respuesta



Polimorfismos Genéticos **TACROLIMUS**

Los pacientes que presentan el polimorfismo CYP3A5*3 obtienen concentraciones plasmáticas mas elevadas del fármaco, con respecto a los pacientes con el polimorfismo CYP3A5*1.

Se necesita aumentar dosis de tacrolimus



EXCRECIÓN

**La excreción es el
proceso por el que
el medicamento
y/o sus
metabolitos se
expulsan del
organismo.**



E. Renal

- pH orina
- Flujo renal

E. Biliar

La glucuronización hepática

E. Intestinal

Circulación enterohepática





Las interacciones a nivel de la
excreción son menos frecuentes e
importantes.

**Las interacciones clínicamente
significativas se producirán si afectan a
moléculas farmacológicamente activas**





**¿Qué
hacer?**

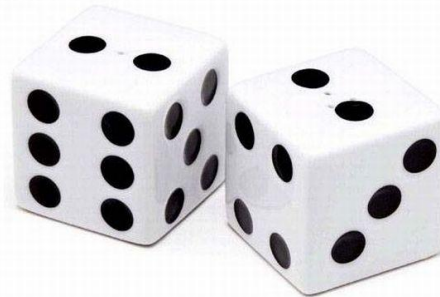


Analizar, clasificar y establecer la
relevancia clínica
de las interacciones.

PROBABILIDAD

Mediante el uso de herramientas determinaremos la probabilidad de un efecto sea debido a la interacción entre dos fármacos

1. Algoritmo de Horn o Escala de Probabilidades de Interacciones Farmacológicas (EPIF/DIPS).



Algoritmo de Horn o (EPIF)

Escala de Probabilidades de Interacciones Farmacológicas

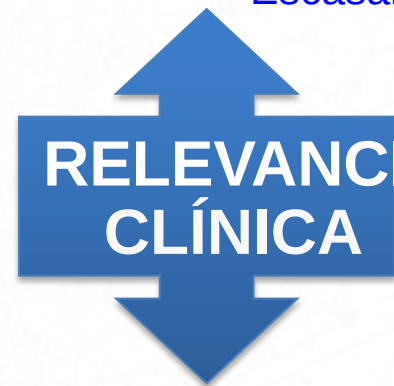
- Algoritmo de referencia

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: 2-4 Dudosa: <2		



PROBABILIDAD Y EVIDENCIA

- Algoritmo de Horn
- Bien documentadas
 - Documentadas
 - Escasamente doc.



EFEECTO CLÍNICO
Gravedad

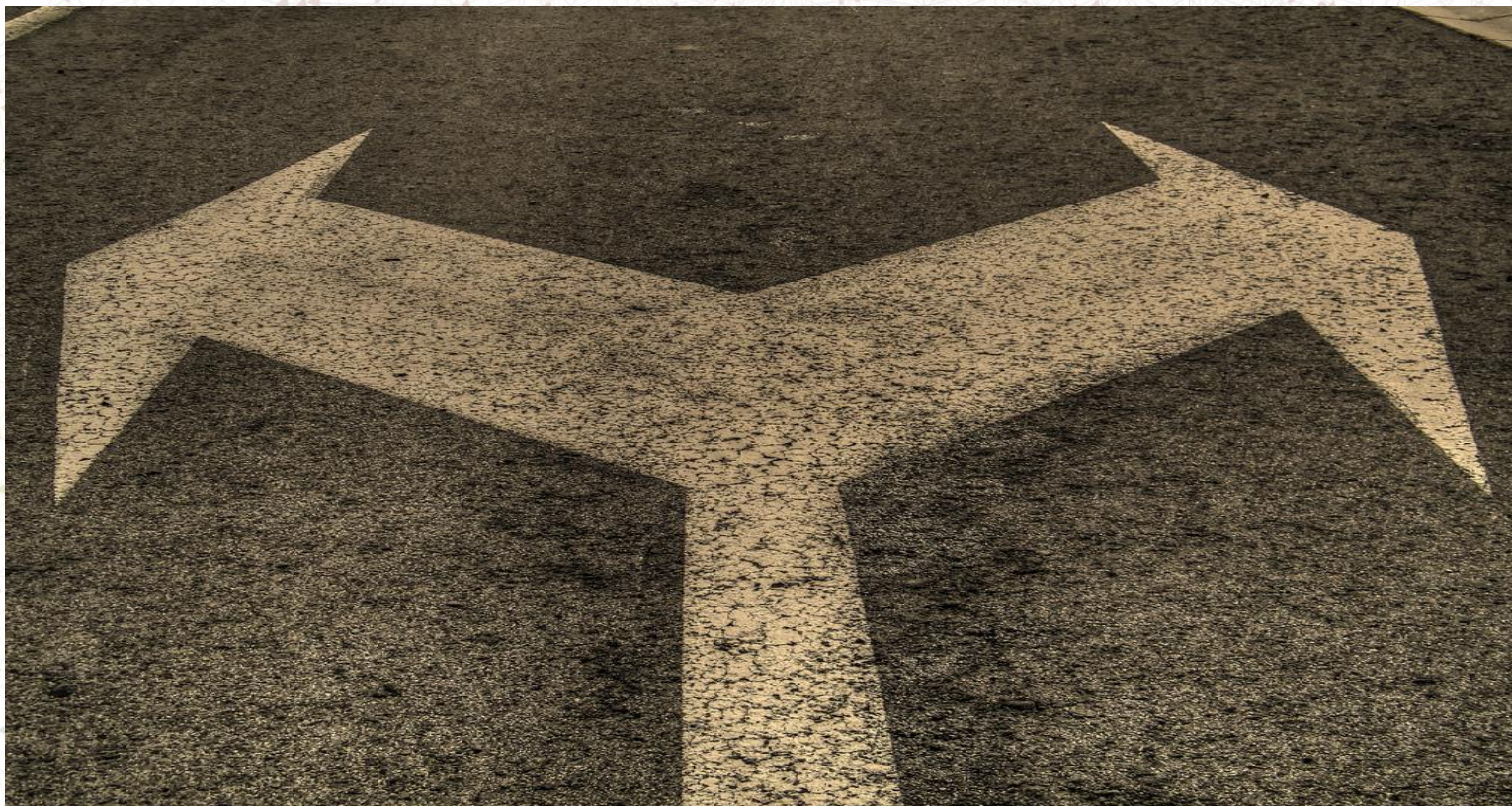


- Puede causar daño o lesión al paciente. - La interacción puede tener riesgo para la vida, hospitalización, incapacidad permanente o significativa, anomalías congénitas o malformaciones al nacer.	GRAVE	
- Hay necesidad de realizar un seguimiento del paciente. - Puede causar modificación de la farmacoterapia o empleo de nuevos fármacos para tratar el problema o la prolongación de la hospitalización.	MODERADA	
- No causa daño al paciente. - No requiere modificación de la farmacoterapia. - No prolonga la hospitalización del paciente.	LEVE	
- Se desconoce gravedad y repercusión clínica. - A falta de más evidencia, no se puede establecer	NO Determinada	



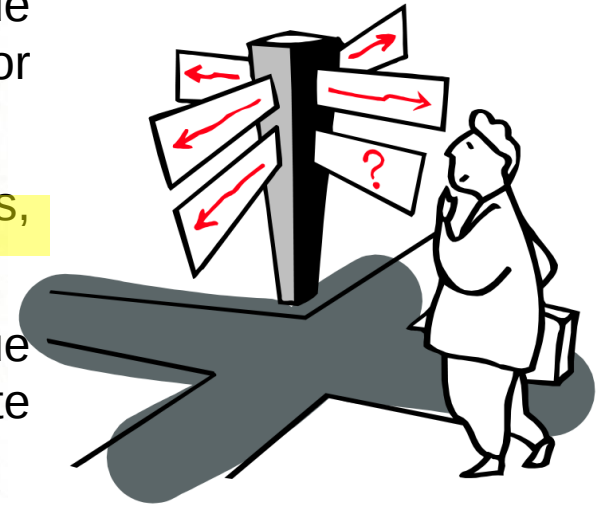
NIVELES RELEVANCIA CLÍNICA

Nivel I	Riesg o 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.
Nivel II	Riesg o alto	Los efectos de la IF son graves, por falta de eficacia o toxicidad. Se debe modificar la posología de los fármacos implicados y valorar los efectos adversos y/o la eficacia.
Nivel III	Riesg o medio	Los efectos de la IF son moderados o leves. Se debe modificar la posología de algunos de los fármacos y valorar los efectos adversos y/o la eficacia.
Nivel IV	Riesg o bajo o leve	Los efectos de la IF se consideran tolerables. No requeriría intervención.



Teniendo en cuenta el riesgo/beneficio de los medicamentos y las características de los pacientes y de su entorno.: **Decidir !**

- Si el medicamento causante u objeto de la **interacción es de escaso** valor terapéutico, no debe **prescribirse**
- Si hay alternativas eficaces y **seguras,** **sustituirse.**
- **Evitar** prescripción de fármacos que inhiban o induzcan significativamente los isoenzimas.
- Prescribir fármacos que se eliminen por **varias vías metabólicas.**



Por ejemplo

Se recomienda que *antiepilépticos inductores* sean **evitados** por afectar la eficacia de los citostáticos.

Sustituirlos por
antiepilépticos NO
inductores:

- Gabapentina
- Lamotrigina
- Levetiracetam
- Pregabalina
- Topiramato
- Zonisamida



Por ejemplo.



Support Care Cancer
DOI 10.1007/s00520-014-2322-0

ORIGINAL ARTICLE

The development and evaluation of an oncological palliative care deprescribing guideline: the 'OncPal deprescribing guideline'

Julian Lindsay • Michael Dooley • Jennifer Martin •
Michael Fay • Alison Kearney • Mohsina Khatun •
Michael Barras

Received: 4 March 2014 / Accepted: 11 June 2014
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

- **Pacientes en tratamiento paliativo**
- **Esperanza de vida menos de 6 meses**

DEPRESCRIBING

Medication class	Medication	Considerations for limited benefit	Explanation
Blood and blood-forming organs	Aspirin	For primary prevention only.	Long-term benefits at population level. Little short or intermediate term risk of stopping (1). Drugs for primary prevention have, in general, no place in the treatment of end-of-life patients since the time-to-benefit usually exceeds life expectancy (2).
Cardiovascular system	Dyslipidaemia medications Statins Fibrates Ezetimibe Antihypertensives ACE inhibitors Sartans Beta blockers Calcium channel blockers Thiazide Diuretics	All indications. If sole use is to reduce mild to moderate hypertension for secondary prevention of cardiovascular events or as management of stable coronary artery disease. ^{ab}	Long-term benefits at population level. Little short or intermediate term risk of stopping (1). Long-term benefits at population level. Ongoing therapy unnecessary in most shortened life expectancy (1).
Musculo-skeletal system	Osteoporosis medications Bisphosphonates Raloxifene Strontium Denosumab	Except if used for the treatment of hypercalcaemia secondary to bone metastases.	Except if used for the treatment of hypercalcaemia secondary to bone metastases. Long-term benefits at population level. Little short or intermediate term risk of stopping (1).
Alimentary tract and metabolism	Peptic ulcer prophylaxis Proton pump inhibitors H2 antagonists	Lack of any medical history of gastrointestinal bleeding, peptic ulcer, gastritis, GORD or the concomitant use of anti-inflammatory agents including NSAIDs and steroids (3).	Ongoing therapy unnecessary in most shortened life expectancy (1).
Oral Hypoglycaemics Metformin Sulfonylureas Thiazolidinediones DPP-4 inhibitors GLP-1 analogues Acarbose	If sole use is to reduce mild hyperglycaemia for secondary prevention of diabetic associated events. ^c	Potential short-term complications outweigh benefit (1).	
Vitamins Minerals Complementary—alternative medicines	If not indicated to treat a low blood plasma concentration.	No evidence for effectiveness (4, 5). ^d	

¿y los alimentos?





La administración
conjuntamente con las
comidas puede
producir importantes
**variaciones en
biodisponibilidad**
de los fármacos. Provocando
disminución de la actividad o
aumento de los efectos adversos.



Abiraterona - Alimentos

**La administración de
abiraterona con alimentos
aumenta hasta en 10 veces
AUC y hasta en 17 veces $C_{m\acute{a}x}$**

Depende del contenido
de grasa

(Si ↑grasa, > exposición al fco)



¡ Tomar en ayuna !

1 hora antes de las comidas o 2 horas después

zumo de pomelo

Inhibidor de la CYP3A4



Axitinib	X
Crizotinib	X
Trabectedina	X
Topotecan	X
Tacrolimus	X
Irinotecan	X
Everolimus	X
Lapatinib	X
Pazopanib	X
Regorafenib	X
Vincristina	X
Idelalisib	X
Ibrutinib	X
Venetoclax	X

Medicina **ALTERNATIVA & COMPLEMENTARIA** (MAC / CAM)

- Homeopatía, medicina tradicional China
- Terapia natural o biológica (suplementos dietéticos, hierbas medicinales, probiótico), etc...



hierba de San Juan, hipérico, corazoncillo o hypericum perforatum

Es **inductor** enzimático de CYP1A2, CYP3A4, Glutation-S-transferasa y Pgp.

Provoca una **disminución de los niveles** plasmáticos de los sustratos de estas isoenzimas



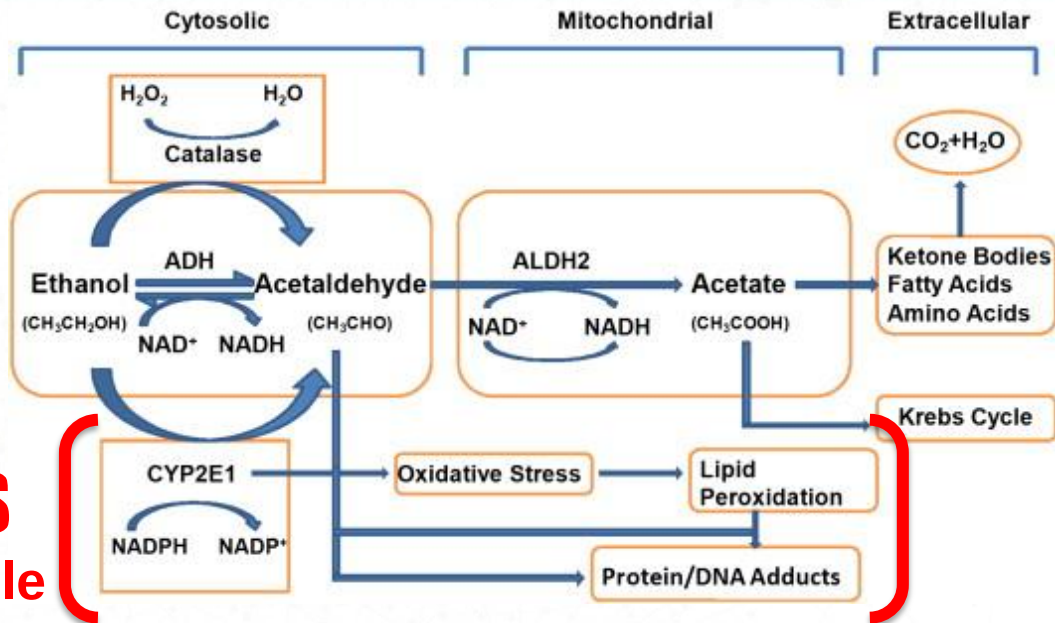
¿ALCOHOL?





Constitutivo

MEOS
inducible



La **ingesta crónica de alcohol induce** el sist. microsomal de oxidación del etanol (MEOS), donde la **CYP2E1** es la isoenzima ppal.

0145-5008/98/2209-2125\$02.00/0
ALCOHOLISM: CLINICAL AND EXPERIMENTAL RESEARCH

Vol. 22, No. 9
December 1998

Respective Roles of Human Cytochrome P-450E1, 1A2, and 3A4 in the Hepatic Microsomal Ethanol Oxidizing System

Katja S. Salmela, Irina G. Kessova, Ilya B. Tsyrlkov, and Charles S. Lieber

La actividad CYP2E1 $\approx$ CYP1A2 + CYP3A4

La actividad del CYP450 de los MEOS no se debe únicamente a la CYP2E1, también contribuye CYP1A2 y CYP3A4.

**Evitar consumo crónico por la posible inducción enzimática (CYP3A4).
No parecer influir la ingesta moderada y ocasional de OH.**



RETOS
REDES
RESULTADOS



**¿dónde
consultar?**



Farm Hosp. 2009;33(3):134-46



Farmacia
HOSPITALARIA

www.elsevier.es/farmhosp



ORIGINAL

Calidad estructural de las bases de datos de interacciones

**A. Rodríguez-Terol^a, M.O. Caraballo^b, D. Palma^b, B. Santos-Ramos^{c,*},
T. Molina^a, T. Desongles^c y A. Aguilar^a**

^a*Servicio de Suministros Farmacéuticos, Servicio Andaluz de Salud, Sevilla, España*

^b*Servicio de Farmacia de Atención Primaria, Distrito Sevilla, Sevilla, España*

^c*Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España*

Recibido el 2 de julio de 2008; aceptado el 18 de marzo de 2009



	Bot-Plus, valoración	Medinteract.net, valoración	Guía de LASEFH, valoración	Lexi-interact, valoración
Puntuación final	100%	100%	89,2%	89,2%

Medscape, valoración	Hansten, valoración	Micromedex, valoración	Stockley, valoración	Drug Interaction Facts, valoración
89,2%	83,03%	78,5%	78,5%	67,85%

AGEMED ²⁸ , valoración	American Hospital Formulary Service Drug Information ²⁹ , valoración	Drugdigest.org ³⁰ , valoración	Drugint ³¹ , valoración	Drugs.com ³² , valoración	Epocrates ³³ , valoración
--------------------------------------	--	--	---------------------------------------	---	---

Guía de prescripción terapéutica ³⁴ , valoración	Martindale, valoración	Medicinenet. com ³⁵ , valoración	MEDLINE.plus ³⁶ , valoración	Dr. Koop ³⁷ , valoración	Rx-List.com ³⁸ , valoración	Stokley reducido ³⁹ , valoración	The Medical Letter ⁴⁰ , valoración	Thesaurus des Interactions Medicamenteus ⁴¹ , valoración
--	---------------------------	---	--	--	---	---	---	--



Lexicomp

Introducir medicamento, NDC u otra palabra **Buscar** Limitar búsqueda a Selecionar idioma Documentos recientes

Interacciones Identificación de medicamento Cálculos Drug Comparisons Compatibilidad intravenosa Educación del paciente Formulary Monograph Service Toxicología UpToDate® Más herramientas clínicas

Interacciones

Elementos seleccionados

Medicamentos
Ninguno

Alergias
Ninguno

☒ Tratamiento duplicado con medicamentos

Buscar medicamentos
Escriba el nombre del medicamento **Buscar**

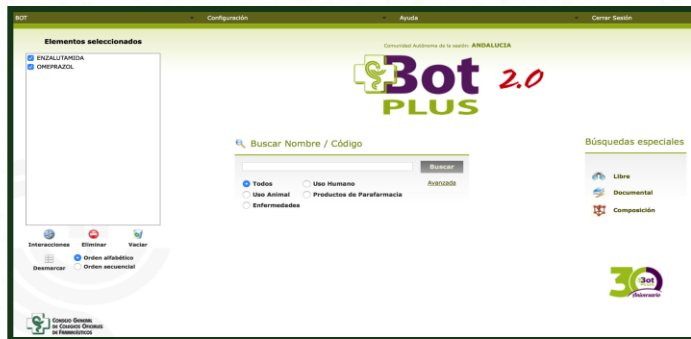
Buscar alergias
Escriba el nombre de la alergia **Buscar**

Información importante sobre el producto

Interacciones NO aborda la compatibilidad química relacionada con la preparación o administración de medicamentos intravenosos. La información sobre la compatibilidad de la combinación de dos o más medicamentos intravenosos en el mismo recipiente o la administración de ambos al mismo tiempo a través de la misma línea intravenosa se encuentra disponible en el botón Compatibilidad intravenosa. Se encuentra disponible para clientes institucionales y otros como un complemento para la pantalla principal de Lexicomp Online (el botón se encuentra en la sección superior izquierda).



MICROMEDEX DRUG INTERACTIONS



Bot PLUS 2.0

Elementos seleccionados

ENALFARINIDA
CHOPRAZOL

Buscar Nombre / Código **Buscar**

☒ Todos ☐ Uso Humano ☐ Uso Animal ☐ Productos de Parafarmacia

☐ Enfermedades ☐ Interacciones

Búsquedas especiales

☒ Libre ☐ Documental ☐ Composición

Servicio Grupos de Estudios Grupos de Farmacología

- **Lexicomp**
- **Micromedex**
- **Bot PLUS**



agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Bienvenidos | Benvinguts | Ongi etorri | Benvindos | Welcome

Buscar

[Inicio](#) [Mega Web](#) [Contactar](#) [Enlaces](#)

La AEMPS | **Medicamentos de uso humano** | Medicamentos veterinarios | Productos sanitarios | Cosméticos e higiene | Industria

Presentación | **Acceso a la aplicación** | Búsqueda por descripción clínica | Nomenclátor de prescripción | Registro de medicamentos | Glosario

Inicio » Medicamentos de uso humano

> Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS - CIMA

Criterios de búsqueda (puede rellenar uno o más criterios)

Medicamento Laboratorio titular Medicamento

Principio Activo Código Nacional

Para reportar incidencias informáticas relativas a CIMA (No se atenderán consultas médicas) envíe un correo a sugerencias_FT@aemps.es.
Visite <http://www.aemps.gob.es/informa/info-atencion-ciudadano/home.htm> para otras direcciones de correo de la AEMPS.

Aplicación para dispositivos móviles de la AEMPS con información de medicamentos de uso humano Triptico aplicación aempsCIMA



- **aemps CIMA**
- **UpToDate**
- **Drugs.com**
- **GEDEFO**

Drugs.com
Know more. Be sure.

Search

Browse all medications: ABCDEFGHIJKLMNOPQRSTUVWXYZ

DRUGS A-Z ▾ | PILL IDENTIFIER | INTERACTIONS CHECKER | NEWS ▾ | Q & A ▾

NUEVO PEUGEOT EXPERT SU MISIÓN: TU NEGOCIO **2.07%** **48 meses** **11%** **4.97%**

Home » Drug Interactions Checker » Search

Drug Interactions Checker

Type in a drug name and select a result from the list. Repeat the process to add multiple drugs. When complete, save your list for future reference or check for interactions immediately.

Your interactions list is empty. Type a drug name in the box above to get started.

To view your previously saved lists, please [sign in](#).

GEDEFO **Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria**

Inicio | Quiénes somos | Introducción | Información de interés | Interacciones | Contacto

INTERACCIONES

CITOSTÁTICOS ORALES VS MEDICAMENTOS

Consulta las diferentes interacciones desde nuestra herramienta online.

Descarga las interacciones en formato PDF

Herramienta Online
Permite la consulta rápida de interacciones entre citostáticos orales y otros medicamentos. Ver herramienta.

Descarga el documento
Documento con las interacciones en formato PDF para imprimir o descargar. [Descargar](#)

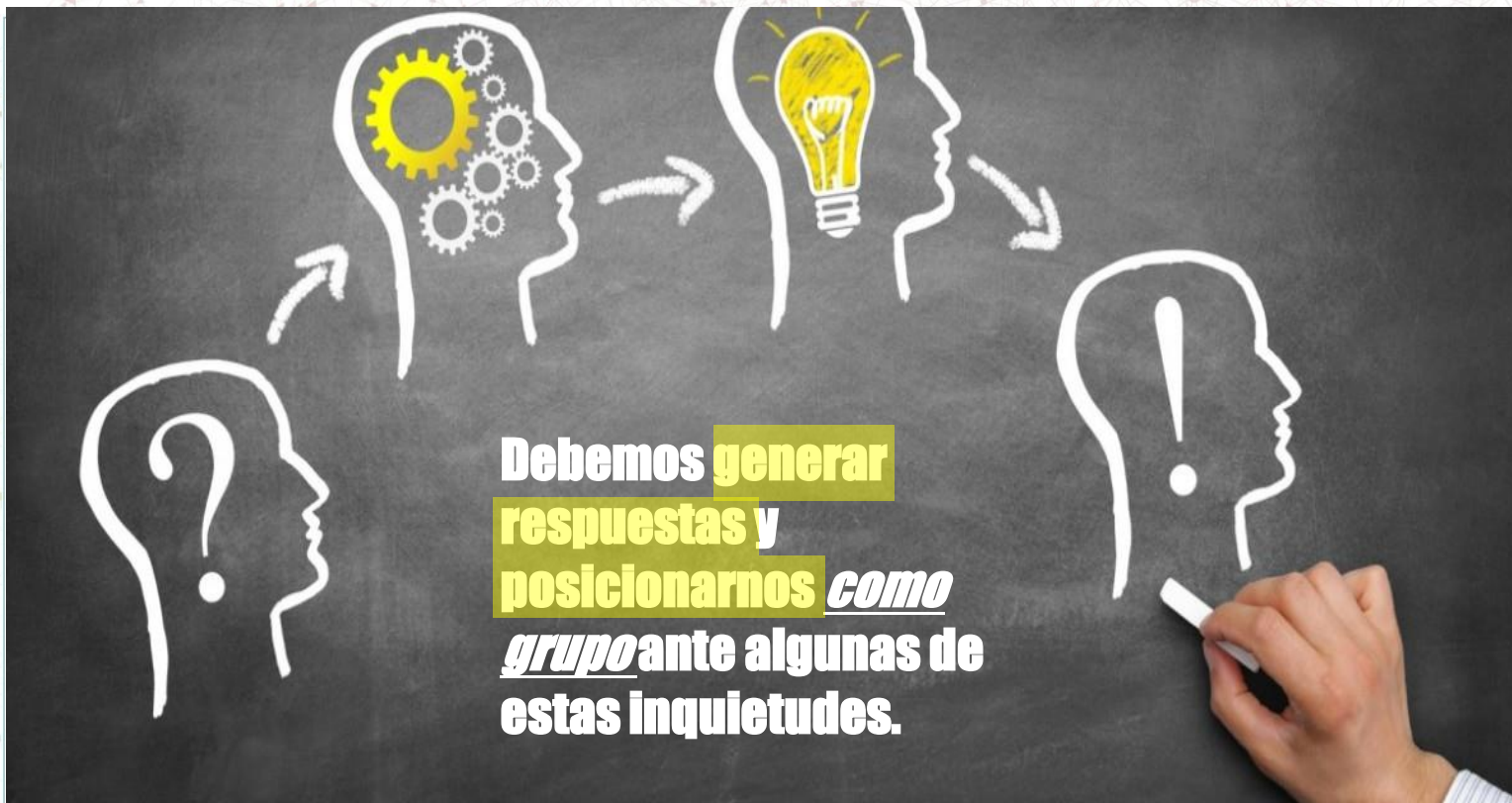
Código de colores
Interacciones indicadas en código de colores en función del grado de interacción.



Las ITM nos siguen
generando dudas.
Preguntas que
**siguen sin
respuestas**



**Médicos y pacientes
confían las ITM al
farmacéutico**



GRACIAS
por vuestra atención



jamr_cho2@hotmail.com



@jamr_cho2

