



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**“ESTUDIO RETROSPECTIVO DE INTERACCIONES
MEDICAMENTOSAS EN PACIENTES ONCOHEMATOLOGICOS
HOSPITALIZADOS EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL”**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

PRESENTA

ROSA MARÍA LORENA REYES VILLAGRA



MÉXICO, D.F. 2012



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: **Profesor: INÉS FUENTES**

VOCAL: **Profesor: MARÍA DE LOURDES BEATRIZ MAYET CRUZ**

SECRETARIO: **Profesor: CECILIA FRANCO RODRÍGUEZ**

1er. SUPLENTE: **Profesor: ALEJANDRA ROSETE REYES**

2° SUPLENTE: **Profesor: HELGI HELENE JUNG COOK**

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

ASESOR DEL TEMA: CECILIA FRANCO RODRÍGUEZ

SUPERVISOR TÉCNICO: HELGI HELENE JUNG COOK

SUSTENTANTE: ROSA MARÍA LORENA REYES VILLAGRA

DEDICATORIA

DEDICADO A MI MADRE Y PADRE POR SU AMOR INCONDICIONAL

AGRADECIMIENTOS

A DIOS QUE GUÍA MIS PASOS Y ESTÁ CONMIGO CUANDO CAIGO Y ME LEVANTO.

“DIOS NO SE MUDA, LA PACIENCIA TODO LO ALCANZA” STJ.

A LA M. EN C. CECILIA FRANCO RODRÍGUEZ POR SU CONFIANZA, APOYO Y AMISTAD EN TODO EL PROCESO Y ETAPAS DEL PROYECTO.

A LA DRA. HELGI JUNG POR SU PACIENCIA Y ORIENTACIÓN.

A LOS MIEMBROS DEL JURADO POR SU TIEMPO Y DEDICACIÓN.

A MIS HERMANOS Y A MI HERMOSA FAMILIA VILLAGRA. QUE EL TIEMPO NOS PERMITA SEGUIR UNIDOS.

A MI MEJOR AMIGO COMPAÑERO DE LA CARRERA Y DE LA VIDA T.A.K.

A MIS AMIGAS Y AMIGOS QUE A LO LARGO DEL CAMINO ME HAN BRINDADO SU CARIÑO, UN CONSEJO, PALABRAS DE ALIENTO Y REFLEXIÓN.

A LOS MAESTROS QUE ME HAN FORMADO E INSPIRADO A LO LARGO DE MI VIDA.

FINALMENTE A MI FACULTAD Y GLORIOSA CASA DE ESTUDIO LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.



ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
MARCO TEÓRICO	
1.0 Cáncer y Neoplasias Hematológicas	2
1.1 Linfomas	3
1.1.1 Linfoma de Hodgkin	3
1.1.2 Linfoma No Hodgkin	4
1.2 Leucemias	5
1.2.1 Leucemias Agudas	5
1.2.2 Leucemias Crónicas	7
1.3 Mieloma Múltiple	8
2.0 Manifestaciones Clínicas en Pacientes Oncohematológicos	10
2.1 Dolor	10
2.2 Alteración en la Cavidad Oral	11
2.2.1 Mucositis	11
2.2.2 Candidiasis	12
2.3 Alteración en el Sistema Respiratorio	12
2.3.1 Disnea	12
2.3.2 Tos	12
2.4 Alteraciones en el Sistema Gastrointestinal	13
2.4.1 Náuseas y Vómito	13
2.4.2 Estreñimiento	14
2.4.3 Diarrea	14
2.5 Riesgo de Infección	15
3.0 Polifarmacia	20
4.0 Interacciones Medicamentosas (IM)	21
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	27





OBJETIVO GENERAL	27
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	27
METODOLOGÍA	
1.0 Diseño del estudio	28
2.0 Muestra	28
3.0 Métodos de procedimiento	30
4.0 Procesamiento de datos	30
5.0 Esquema de análisis	32
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	
I. Uso de medicamentos	33
1.0 Tratamiento farmacológico antineoplásico	36
2.0 Tratamiento farmacológico no antineoplásico	38
2.1 Tratamiento del dolor	38
2.2 Tratamiento de la inflamación	39
2.3 Tratamiento de infecciones	40
2.4 Tratamiento para padecimientos gastrointestinales	43
2.5 Tratamiento enfermedades concomitantes y otros medicamentos	44
3.0 Medicamentos utilizados con mayor frecuencia	47
II. Medicamentos e Interacciones Medicamentosas	47
1.0 Tratamiento farmacológico no antineoplásico con mayor potencial de Interacciones Medicamentosas (IM)	47
2.0 Tratamiento farmacológico antineoplásico con mayor potencial de Interacciones Medicamentosas (IM)	50
3.0 Relevancia clínica, mecanismos y número de casos de Interacciones Medicamentosas (IM)	50
4.0 Estrategias para la prevención de Interacciones Medicamentosas (IM)	57





CONCLUSIONES	62
REFERENCIAS	64
ANEXOS	
1.0 Ejemplo del expediente farmacológico vía intravenosa a partir del cual se obtuvo la información de cada paciente	71
2.0 Ejemplo del expediente farmacológico vía oral a partir del cual se obtuvo la información de cada paciente	72
3.0 Guía de las interacciones potenciales farmacocinéticas, farmacodinámicas e incompatibilidad entre medicamentos	73





INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Isoenzimas del citocromo P450, sustratos, inductores e inhibidores	24
Tabla 2. Características de los pacientes	34
Tabla 3. Medicamentos utilizados en esquemas de quimioterapia antineoplásica	37
Tabla 4. Medicamentos utilizados para el manejo del dolor	38
Tabla 5. Medicamentos utilizados para el tratamiento de inflamación y alergias	39
Tabla 6. Medicamentos utilizados para el tratamiento de infecciones bacterianas	41
Tabla 7. Medicamentos utilizados para el tratamiento de infecciones fúngicas	42
Tabla 8. Medicamentos utilizados para el tratamiento de infecciones víricas y parasitarias	43
Tabla 9. Medicamentos utilizados para el tratamiento de padecimientos gastrointestinales	44
Tabla 10. Medicamentos utilizados para el control de la diabetes y resistencia a la insulina	45
Tabla 11. Medicamentos utilizados para el manejo de problemas cardíacos e hipertensión arterial	45
Tabla 12. Otros medicamentos utilizados	46
Tabla 13. Medicamentos utilizados con mayor frecuencia	48
Tabla 14. Medicamentos no antineoplásicos con mayor potencial de Interacciones Medicamentosas (IM)	49
Tabla 15. Medicamentos antineoplásicos con mayor potencial de Interacciones Medicamentosas (IM)	50
Tabla 16. Medicamentos y posibles Interacciones Medicamentosas (IM) Frecuencia, clasificación y mecanismos de interacciones potenciales	51
Tabla 17. Medicamentos no antineoplásicos involucrados en Interacciones Medicamentosas (IM) de acuerdo a la relevancia clínica	53
Tabla 18. Medicamentos antineoplásicos involucrados en Interacciones Medicamentosas (IM) de acuerdo a la relevancia clínica	54
Tabla 19. Interacciones Medicamentosas (IM) por número de casos	54
Tabla 20. Propuesta de estrategias para el manejo de Interacciones Medicamentosas (IM)	57





ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Medicamentos utilizados durante el período de estudio	35
Figura 2. Antineoplásicos utilizados durante el período de estudio	36
Figura 3. Mecanismos de las Interacciones Medicamentosas (IM)	52
Figura 4. Clasificación y grado de las Interacciones Medicamentosas potenciales	56





INTRODUCCIÓN

Las interacciones medicamentosas representan una modificación cuantificable y no terapéutica, en la magnitud y duración del efecto, asociada a la administración previa o simultánea de medicamentos o alimentos, así como a condiciones fisiológicas o patológicas propias de cada paciente. Las interacciones alcanzan gravedad variable, pueden ser el principal factor para la prolongación de la estancia hospitalaria, el aumento en el costo del tratamiento y la utilización de servicios, hasta ser la principal causa de morbi-mortalidad.

La polimedicación se ha identificado como uno de los principales factores que determinan el riesgo de interacciones medicamentosas. En el medio hospitalario, es mucho más frecuente observar la polimedicación, se ha reportado que el paciente hospitalizado recibe en promedio 8 medicamentos de forma simultánea.⁽³³⁾

Los pacientes oncohematológicos se encuentran en particular riesgo de presentar interacciones medicamentosas debido a que son tratados con múltiples medicamentos, antibióticos, agentes antineoplásicos, agentes hormonales y terapia soporte. Adicional a esto, dichos pacientes requieren del control de enfermedades crónicas concomitantes incrementando el número de medicamentos utilizados y con ello el riesgo de presentar alguna interacción medicamentosa.

En el presente trabajo se llevó a cabo un estudio descriptivo, retrospectivo para la identificación de interacciones medicamentosas potenciales en pacientes oncohematológicos hospitalizados en el primer piso del Instituto Nacional de Cancerología en un periodo de tres meses, con el propósito de generar estrategias que permitan la identificación y prevención oportuna de las interacciones entre medicamentos en pro de la calidad y seguridad del tratamiento farmacológico del paciente oncohematológico.





MARCO TEÓRICO

1.0 CÁNCER Y NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS

El cáncer es un término que designa un amplio grupo de enfermedades caracterizadas por un crecimiento de células anormales con pérdida de función y diferenciación, cuyo crecimiento es descontrolado, invasivo a tejido adyacente y puede propagarse a otros órganos (metástasis). Es una de las principales causas de mortalidad a nivel mundial, en el 2008 se le atribuyeron 7.6 millones de defunciones, lo que representó un 13% aproximado de las defunciones totales a nivel mundial.⁽¹⁾

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), se prevé que los casos nuevos de cáncer aumentarán de 11.3 a 15.5 millones y que el número de defunciones anuales mundiales por cáncer seguirá aumentando y pasará en el 2030 a 11 millones.⁽²⁾

Existen varios procedimientos para tratar el cáncer, entre ellos destacan el quirúrgico, la irradiación, la quimioterapia antineoplásica y el uso de hormonas. Actualmente, se ha incorporado a su tratamiento el uso de agentes biológicos. La más reciente e importante forma de terapia biológica es la inmunoterapia, que involucra la estimulación del sistema inmune para combatir el cáncer a través de citocinas producidas por tecnología del DNA recombinante. Incluyen interferones, interleucinas, factores estimulantes de colonias y los anticuerpos monoclonales, un tipo de terapia biológica dirigida.

La terapia dirigida, se enfoca en cambios moleculares y celulares específicos del cáncer. Cada tipo de terapia dirigida contra células cancerosas, funciona de manera diferente pero en general buscan interferir con su capacidad para crecer, dividirse, repararse o comunicarse. Los tipos de terapia dirigida incluyen inhibidores de la tirosin cinasa, inhibidores enzimáticos que bloquean la acción de proteínas cinasa que reparan rupturas en la doble cadena de DNA y los inhibidores proteosómicos, que inducen la muerte celular. La selección de uno o varios métodos combinados depende del tipo de cáncer, su estadio y desarrollo.

El cáncer hematológico que hace referencia a leucemias, linfomas y mielomas es el quinto en frecuencia de presentación, y el segundo en mortalidad por cáncer.⁽³⁾ Las neoplasias hematológicas son procesos malignos que afectan los mecanismos de vida, crecimiento, diferenciación y muerte de los diferentes tipos de células pertenecientes al sistema hematopoyético. De forma tradicional, se han diferenciado las leucemias de los linfomas. A continuación se describe la clasificación general y características de cada tipo de neoplasia.





1.1 LINFOMAS

Son un grupo heterogéneo de enfermedades que se originan de la transformación de células inmunológicas en las diferentes etapas de diferenciación presentes en el tejido linfoide.

Comúnmente se presentan como tumores sólidos, pero en algunas ocasiones se presentan como células tumorales circulantes en la sangre periférica.⁽⁴⁾

La diferenciación histológica de los linfomas, ha llevado a su clasificación en dos grupos:

- Linfoma Hodgkin
- Linfoma no Hodgkin

1.1.1 Linfoma Hodgkin

El linfoma de Hodgkin actualmente es clasificado por la OMS en dos grupos. Ambos tienen en común la presencia de células de Reed-Sternberg (RS) mono o multinucleadas y asociación con el virus de Epstein-Barr (VEB).

- Linfoma de Hodgkin linfocítico nodular (NLPHD)
- Linfoma de Hodgkin clásico (cHL)

Se distinguen 4 subtipos histológicos del linfoma clásico: esclerosis nodular, celularidad mixta, depleción linfoide y variante clásica rica en linfocitos.

A diferencia del no Hodgkin, este tipo de linfoma se esparce en patrones nodulares predecibles.^(4,5)

La mayoría de los pacientes con linfoma de Hodgkin son tratados con quimioterapia antineoplásica y radiación. En estadíos localizados, la radioterapia es una opción integral al tratamiento.⁽⁵⁾ Anteriormente el tratamiento para pacientes en estado inicial con un pronóstico favorable era únicamente con radiación; sin embargo se ha demostrado que es más eficiente la combinación de radiación y de 2 a 4 ciclos de antineoplásicos.⁽⁴⁾

Para pacientes en estado inicial con un pronóstico no favorable. De 6 a 8 ciclos del esquema **(ABVD) con adriamicina o doxorubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina** es el preferentemente utilizado por su efectividad en pacientes en estado avanzado y su baja toxicidad. En casos de enfermedad refractaria, la terapia consiste en utilizar quimioterapia con o sin dosis altas de citotóxicos y trasplante de células madre hematopoyética.⁽⁴⁾





1.1.2 Linfoma No Hodgkin

Los linfomas no Hodgkin abarcan distintas entidades clínicas que involucran a los linfocitos B, T y NK que a su vez son clasificadas tomando en cuenta criterios morfológicos, inmunofenotípicos, inmunohistoquímicos, citogenéticos y clínico-patológicos.

El linfoma No Hodgkin, representa más del 90% de casos de linfoma. Su tratamiento ha tenido un avance muy significativo en los últimos años, pasando a ser una neoplasia con altas tasas de curación.⁽⁶⁾

En el tratamiento de los linfomas no Hodgkin es importante considerar el origen de la neoplasia en dos grupos diferentes: células precursoras y células maduras, en sus diferentes estadios de diferenciación. Desde el punto de vista clínico, se agrupan según la forma de presentación: ganglionares, extra ganglionares y leucémicos.

Desde el punto de vista clínico y práctico, los linfomas no Hodgkin se clasifican en:

- Indolentes (crecen lento y progresivo con síntomas menos intensos).
El linfoma folicular es el más frecuente de estos linfomas.
- Agresivos (crecen rápidamente con síntomas graves).

De acuerdo a la OMS, los linfomas clínicamente agresivos, destacan en cuanto a líneas de tratamiento, definidas 4 entidades: el linfoma del manto, el de células grandes B, el anaplásico y los linfomas linfoblásticos y de Burkitt.⁽⁷⁾

En términos generales la terapéutica para estos padecimientos incluye la radioterapia, que es utilizada generalmente en linfomas indolentes, localizados y en etapa temprana; quimioterapia y agentes biológicos.

El tratamiento con quimioterapia, va desde la utilización de un solo agente citotóxico en pacientes con linfomas indolentes hasta la combinación de esquemas de quimioterapia en linfomas agresivos. **Los agentes utilizados incluyen alquilantes como ciclofosfamida, bleomicina, doxorubicina, etopósido, metotrexato, vincristina y Corticoesteroides.**⁽⁴⁾

El régimen de quimioterapia estándar para tratar pacientes con linfoma no Hodgkin, es el esquema (CHOP) con ciclofosfamida, adriamicina (hidroxidaunorubicina), vincristina (oncovin) y prednisolona.





Actualmente, se le ha asociado un agente biológico que destaca la identificación de la proteína CD20 la cual se localiza en la superficie de los linfocitos B, denominado rituximab. Este nuevo agente, es un anticuerpo específico que induce la destrucción de las células y las sensibiliza al efecto de la quimioterapia. Este esquema de quimioterapia, ha demostrado ser efectivo para pacientes con linfoma agresivo de células grandes B que representan un 58% de los casos y un aumento en la supervivencia como terapia de mantenimiento en pacientes con linfoma folicular indolente. ⁽⁶⁾

1.2 LEUCEMIA

Las leucemias son un grupo heterogéneo de enfermedades hematológicas que se caracterizan por una proliferación irregular de células hematopoyéticas en la médula ósea. ⁽⁸⁾

La leucemia, se puede presentar en cualquier etapa y en cualquier variedad de células hematopoyéticas tanto sanguíneas (eritrocitos, neutrófilos, basófilos, eosinófilos, monocitos y plaquetas) como en linfocitos B y T. Existen diferentes sistemas para la clasificación de las leucemias, sin embargo se distinguen 2 grandes grupos: las agudas y las crónicas.

Se diferencian unas de otras por el estado de maduración de las células indiferenciadas, aunque ambas proliferan de forma autónoma en el caso de las leucemias crónicas, estas exhiben un mayor grado de diferenciación y maduración. Otra diferencia entre las leucemias agudas y crónicas, es el curso clínico de las leucemias crónicas ya que suelen ser indolentes. ^(8,9)

1.2.1 Leucemias Agudas

Las leucemias agudas se pueden clasificar a su vez en dos grupos que comparten dos características: surgen de una célula dañada que se propaga y adquiere mutaciones adicionales; y una falla en el mantenimiento de balance entre proliferación y diferenciación. Las células no diferenciadas pasan a un estado particular de la hematopoyesis y proliferan incontroladamente. La proliferación, diferenciación y apoptosis están bajo control genético y cuando el balance de estos procesos es alterado puede aparecer la leucemia. ⁽⁸⁾





- Leucemia linfoblástica o linfocítica aguda (LLA)

Es la más común en niños aunque también se presenta en adultos. En todos los pacientes el tratamiento incluye la combinación de radioterapia craneal, quimioterapia vía intratecal, dosis altas de quimioterapia sistémica con medicamentos que crucen la barrera hematoencefálica.

El objetivo de todo tratamiento contra leucemia linfoblástica comprende las siguientes fases: inducción de remisión, tratamiento del sistema nervioso central (SNC), consolidación y mantenimiento. Se entiende por remisión completa cuando el paciente no presenta evidencia de leucemia en su exploración física, en examen de sangre ni en médula ósea. Incluye también la ausencia de lesión del SNC o extramedular.⁽¹⁰⁾

El tratamiento de inducción incluye: **glucocorticoide, vincristina y una antraciclina o asparaginasa. En adultos en ocasiones se añade ciclofosfamida, citarabina o mercaptopurina.** La consolidación es un período posterior a la inducción en el que se administra un tratamiento intensivo que puede ser la repetición del tratamiento de inducción.

En adultos se utilizan altas dosis de citarabina o metotrexato. **El tratamiento de mantenimiento puede incluir metotrexato combinado con mercaptopurina. La adición de vincristina y un glucocorticoide como dexametasona también es eficaz. Para el manejo y tratamiento del SNC, se utiliza la profilaxis intratecal con metotrexato.**⁽¹⁰⁾

- Leucemia mieloide aguda (LMA)

La leucemia mieloide aguda se caracteriza por una acumulación medular de precursores mieloides en diferentes estadios de diferenciación que resulta en una insuficiencia hematopoyética como anemia, trombocitopenia o granulocitopenia con o sin leucocitosis.

Es la leucemia aguda más frecuente en adultos. Más de un 80% de estas leucemias mieloides están asociadas con una o más alteraciones moleculares específicas.⁽¹¹⁾

Su tratamiento comprende 2 fases: obtención de la completa remisión mediante terapia de inducción y tratamiento posterior a la remisión que corresponde a la consolidación, e intensificación de la quimioterapia.

La terapia usual de inducción incluye **antraciclinas, antracenediones y citarabina.** El tratamiento para la posremisión abarca terapia de consolidación que es un ciclo de quimioterapia tras la remisión completa que consiste en la repetición del esquema de inducción por ejemplo **7+3 (citarabina con daunorubicina 7 días y 3 días respectivamente).** **En caso de recibir más de un ciclo 7+3 y por razones de toxicidad se**





utiliza para la consolidación el esquema 2+5 (daunorubicina y citarabina 2 días y 5 días respectivamente); la etapa de intensificación consta de una quimioterapia altamente mielosupresora con dosis altas de citarabina. Los trasplantes de células madres hematopoyéticas, también son considerados en la etapa de intensificación y suelen emplearse como tratamiento final. En los casos de recaída, se recomiendan ciclos más intensos con citarabina a dosis alta combinada con antraciclinas, el esquema Ida-Flag (idarubicina, fludarabina, citarabina (arabinósido de citosina) y G-CSF (Factor estimulante de colonias de granulocitos)). También se utilizan etopósido y metotrexato.^(8,11)

1.2.2 Crónicas

Las leucemias crónicas, incluyen 4 tipos principales: la leucemia mieloide crónica (LMC), la leucemia linfoblástica crónica (LLC), leucemia de células pilosas y leucemia prolinfocítica. A diferencia de las leucemias agudas, en este tipo de leucemia los pacientes pueden sobrevivir varios años incluso sin un tratamiento.⁽⁹⁾

Por ser las más comunes a continuación se describen las leucemias linfóide y mieloide.

- **Leucemia linfoblástica crónica (LLC)**

Es una proliferación desordenada caracterizada por la acumulación e incompetencia funcional de los linfocitos B de aspecto maduro. Es el tipo de leucemia con mayor frecuencia en población occidental y representa más del 30% de todas las leucemias. No se ha mostrado evidencia de su relación con radiación o agentes víricos.^(9,12)

Debido a que no se ha probado un beneficio de los medicamentos en cuanto a sobrevida, el tratamiento de este padecimiento debe ser basado en varios parámetros como la edad, agresividad y estadio del tumor, características moleculares del diagnóstico y síntomas. El tratamiento es definido después de que se observa signos y síntomas de avance en la enfermedad, complicaciones autoinmunes, esplenomegalia, linfocitosis severa y un incremento en las complicaciones infecciosas. El uso de agentes citotóxicos se reserva a pacientes en un estado más avanzado y agresivo de la enfermedad.⁽⁹⁾

Los citotóxicos empleados para la LLC son los alquilantes fundamentalmente clorambucilo, solo o en combinación con esteroides, y en menor medida la ciclofosfamida.





La fludarabina es utilizada en pacientes refractarios al clorambucilo y tiene una mejor respuesta en pacientes con enfermedad en estado no muy avanzado.

La terapia biológica es utilizada también para tratar este padecimiento, actualmente se ha utiliza el alemtuzumab, un anticuerpo monoclonar que identifica la proteína CD52 y es útil en pacientes refractarios a la fludarabina.^(9,12)

El trasplante de células madre hematopoyéticas en estos pacientes permanece en controversia debido a la recaída y reaparición de la enfermedad a pesar del trasplante.⁽⁹⁾

- Leucemia mieloide crónica (LMC)

Esta caracterizada por la presencia del cromosoma de Philadelphia (Ph) una translocación entre el cromosoma 9 y el 22 que resulta en una proliferación celular descontrolada.⁽⁹⁾

La leucemia mieloide crónica evoluciona en fases: la primera fase es la crónica que dura de 2 a 10 años, se detecta en esta fase la masa leucocitaria y sus efectos se pueden controlar con quimioterapia como **busulfano e hidroxiurea** y las células tienen una función casi normal. La segunda fase es cuando se transforma y pasa de fase crónica, a crisis blástica, dicha transformación puede ser directa o a través de una fase intermedia llamada aceleración.⁽¹³⁾

En cuanto a su tratamiento, el único que permite una curación, es el trasplante alogénico de médula ósea (TMO) y es utilizado cuando los pacientes no han respondido de forma óptima al tratamiento con imatinib un inhibidor de la tirosin cinasa que es el medicamento más utilizado para tratar la LMC. El interferón alfa (IFN- α) juega un papel menor en el tratamiento de la leucemia y está reservado a pacientes cuya terapia inhibidora de la tirosin cinasa falla o no son candidatos para trasplante.^(9,13)

1.3 MIELOMA MÚLTIPLE (MM)

El mieloma múltiple, es un tipo de cáncer que se desarrolla en las células plasmáticas caracterizado por una excesiva producción de inmunoglobulina monoclonar denominada proteína M. Es una enfermedad que afecta a pacientes de edad avanzada y se asocia con problemas en hueso como dolor o fracturas.

Esta neoplasia, ha sido catalogada de acuerdo al sistema índice pronóstico internacional en tres estadios: I, II, III con buen pronóstico si son pacientes menores de 60 años con





supervivencia mayor a los 5 años y de mal pronóstico en el caso de pacientes mayores a 60.⁽¹⁴⁾

La mayoría de los pacientes después de su diagnóstico requieren tratamiento, este varía de acuerdo al estadio y en el particular caso de pacientes asintomático-quiescentes, que reúnen los criterios del diagnóstico pero permanecen sin síntomas y la progresión no se detecta, generalmente se les recomienda un control periódico de la enfermedad sin tratamiento.

Para el tratamiento en estadios sintomáticos, II y III es recomendado en pacientes menores de 70 años el esquema VAD (vincristina, adriamicina y dexametasona) o la quimioterapia alternante VBCMP/ VBAD (vincristina, BCNU (carmustina), ciclofosfamida, melfalán y prednisona / vincristina, BCNU (carmustina), adriamicina, dexametasona) y en pacientes mayores a 70 años, el esquema utilizado es el MP oral (melfalán y prednisona).⁽¹⁴⁾

La combinación de talidomida y dexametasona como terapia de inducción, ha demostrado mayor efectividad en cuanto a completa remisión, comparada con el melfalán; sin embargo la probabilidad de toxicidad y tromboembolismo es mayor.⁽¹⁵⁾

El uso de bisfosfonatos, es recomendado en pacientes con mieloma múltiple, debido a su relación con enfermedades óseas; estos compuestos inhiben la reabsorción ósea disminuyendo el dolor y mejorando la calidad de vida del paciente.

Para la completa remisión y una sobrevida prolongada, el trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogo es el recomendado después de la inducción en aquellos que han respondido adecuadamente.^(14, 15)

Finalmente en casos de resistencia o recaída, el tratamiento de segunda línea dependerá de la respuesta inicial, su duración, la edad del paciente y el tratamiento previo utilizado. Algunos esquemas utilizados son: VAD (vincristina, adriamicina y dexametasona), VAMP (vincristina, adriamicina y metilprednisona), VCAD (vincristina, ciclofosfamida, adriamicina y dexametasona) y EDAP (etopósido, dexametasona, citarabina (arabinósido de citosina), cisplatino).⁽¹⁴⁾





2.0 MANIFESTACIONES CLÍNICAS EN PACIENTES ONCO-HEMATOLOGICOS

2.1 DOLOR

El dolor se ha definido como una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada o no a una lesión tisular real o potencial. Se trata de una percepción subjetiva que está influenciada por factores psicosociales y por la enfermedad física. Es el síntoma principal y más frecuente experimentado hasta en un 70% de pacientes con cáncer.⁽¹⁶⁾

El dolor relacionado al cáncer, es poco frecuente en las primeras etapas de la neoplasia, en fases intermedias aparece en un 20% y en etapas finales supera el 80%. En cuanto a su grado, es de moderado a severo en un 40-50% de los casos y de severo a insoportable en un 25-30%. Finalmente, de un 50% al 80% de los pacientes con dolor oncológico crónico, no obtienen un correcto tratamiento ni alivio de este síntoma.⁽¹⁷⁾

En hematología existen diversas causas que pueden requerir alivio del dolor. Generalmente, se admite que solo un 5% de los pacientes afectados por enfermedades oncohematológicas (leucemias, linfomas, mielomas) presentan cuadros de dolor.⁽³⁾

El dolor en estos pacientes en particular, está relacionado con la propia enfermedad de un 75% a un 80%. Es secundario a un tratamiento entre un 15% y 19% y no estar relacionadas al cáncer y estar asociado a otro padecimiento previo al diagnóstico entre un 3% a un 5%.⁽³⁾

El tratamiento del dolor en pacientes oncológicos, comienza con el régimen antineoplásico específico (cirugía, radioterapia, quimioterapia, hormonoterapia y bioterapia) para detener la progresión de la enfermedad, disminuyendo así la intensidad del dolor.

El objetivo principal de la terapia analgésica no es únicamente aliviar el dolor, sino prevenirlo. Incluyendo tanto la utilización de medicamentos como medidas no farmacológicas: masajes, ejercicios de fisioterapia, relajación, interrupción de las vías nociceptivas con bloqueos o cirugías y terapia psicológica.

Los medicamentos, deben prescribirse de acuerdo a la intensidad del dolor de forma secuencial y su dosis debe ser ajustada individualmente. **La primera opción es el uso de medicamentos no opioides de acción fundamentalmente periférica como los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) incluyendo el paracetamol.**⁽¹⁷⁾





La morfina y los opioides tienen lugar preferencial para el tratamiento del dolor moderado a intenso en pacientes con enfermedad avanzada o terminal. El dolor puede ser controlado hasta en un 80-90% con el uso de un régimen adecuado de analgésicos y opiáceos.⁽¹⁶⁾

2.2 ALTERACIONES EN LA CAVIDAD ORAL

Son otras de las complicaciones frecuentes en los pacientes sometidos a quimioterapia o radiación. Ambos tratamientos, producen una alteración en la mucosa oral y faríngea. Sus manifestaciones son: eritema, edema, descamación, ulceración, dolor, sequedad en boca y sobreinfección por *Candida*.

2.2.1 Mucositis

La mucositis es una complicación asociada al dolor cuya aparición corresponde a un 40% de los casos y se estima que su incidencia supera el 75% en pacientes con quimioterapia de altas dosis o con tratamientos combinados de quimioterapia y radioterapia.⁽¹⁸⁾

Es una complicación que dificulta el consumo de alimentos, retrasa la administración del tratamiento antineoplásico y aumenta la estancia hospitalaria.^(19,20)

La aparición de la mucositis está directamente relacionada con factores de riesgo que involucran tanto al paciente como a su tratamiento. Algunos de estos factores son el tipo de quimioterapia ya que agentes alquilantes, alcaloides de la vinca, taxanos, antraciclinas y antimetabolitos la producen con mayor frecuencia; además, una higiene dental deficiente; consumo de irritantes como el alcohol o tabaco y mielosupresión favorecen su aparición.

Los efectos de la quimioterapia y radiación sobre la cavidad oral, aparecen a los 5-7 días y su curación se produce en 2-3 semanas en el caso de la quimioterapia mientras que en la radioterapia la duración media es de 6 semanas.⁽¹⁸⁾

Para su prevención y tratamiento, se deben llevar a cabo medidas farmacológicas y no farmacológicas entre las que destacan: la modificación dietética, el lavado e higiene dental con cepillo blando después de cada alimento, el enjuague con soluciones de bicarbonato y sal, revisiones periódicas al odontólogo y en algunos casos la





crioterapia oral. Su tratamiento también incluye medicamentos para el dolor a nivel local como la lidocaína 2% o analgésicos a nivel sistémico.

2.2.2 Candidiasis

La candidiasis oral o muguet, es una alteración frecuente en pacientes oncológicos. En su diagnóstico clínico se observan lesiones en el paladar, placas delimitadas de color blanco en la parte interna de la boca, encías y lengua. Expresa una deficiencia inmunológica y su desarrollo se asocia con el tratamiento antineoplásico como el uso de corticoides, antibióticos y otros factores de riesgo que causan alteraciones en mucosa asociados a la mucositis.⁽¹⁸⁾

Su tratamiento consiste en la aplicación de antifúngicos específicos y terapia soporte. Los antifúngicos se clasifican en 4 categorías: absorbibles (fluconazol, Itraconazol, ketoconazol, voriconazol), parcialmente absorbibles (miconazol y clotrimazol), no absorbibles (Anfotericina B y nistatina) y otros (caspofungina). La terapia soporte se refiere a la nutrición parenteral y el uso de analgésicos para aliviar el dolor.⁽¹⁸⁾

2.3 ALTERACIONES SISTEMA RESPIRATORIO

2.3.1 Disnea

La disnea, es un síntoma caracterizado por la sensación de cierta dificultad respiratoria. Es un síntoma subjetivo y se describe como falta de aire. Tiene una incidencia de entre 20-90%. Su presencia puede no estar asociada al cáncer o al tratamiento (EPOC, obesidad, insuficiencia cardíaca, arritmia).⁽¹⁸⁾

Para su tratamiento, es importante considerar la causa y su manejo. **En cuanto a su tratamiento no específico destacan el uso de opiáceos que dan alivio; tranquilizantes y sedantes que disminuyen la sensación de disnea y la oxigenoterapia.**⁽¹⁶⁾

2.3.2 Tos

La tos afecta al 37% de los pacientes avanzados, siendo en más de un tercio moderada o severa. Su importancia radica en que interfiere con la respiración, sueño y habla del paciente. Puede ocasionar náuseas y vómito alterando su calidad de vida.⁽¹⁸⁾

Para su manejo es importante mantener una adecuada hidratación, humidificadores, fisioterapia respiratoria; además del uso de supresores de la tos como antitusígenos,





opiáceos, broncodilatadores, antihistamínicos, corticoides, mucolíticos y expectorantes.⁽¹⁶⁾

2.4 ALTERACIONES SISTEMA GASTROINTESTINAL

Los problemas gastrointestinales, son de los más frecuentes en pacientes oncológicos y tienen un impacto significativo en su tratamiento y en su calidad de vida. Cada manifestación se debe a diferentes factores etiológicos relacionados o no al padecimiento y al tratamiento.

2.4.1 Náuseas y vómito

Las náuseas, son una sensación inminente de vomitar; el vómito, es la forzada expulsión del contenido gástrico.⁽¹⁸⁾ Múltiples causas se relacionan con las náuseas y vómito en el paciente oncohematológico, siendo la más importante la emesis posquimioterapia. Su mecanismo incluye el daño gastrointestinal, la estimulación y el cambio en el gusto y el olfato.⁽¹⁸⁾

Las náuseas y el vómito provocado por los citotóxicos, generalmente entran en una de las 3 siguientes categorías: inmediata, que ocurre entre la primera media hora y las 2 horas siguientes a la administración del fármaco; aguda, que se observa dentro de las primeras 24 horas; y retrasada que se observa posterior a las 24 horas y puede ser incluso de 3 a 5 días después de la administración de la quimioterapia.⁽²⁰⁾

El vómito descontrolado puede resultar en deshidratación, falta de balance electrolítico, pérdida de peso, anorexia y malnutrición.

Para su tratamiento los fármacos utilizados son: fenotiacinas, bloqueadores dopaminérgicos (tietilperazina, clorpromazina); butirofenonas, inhibidores a nivel central (haloperidol, droperidol); ortropaminas, actúan a nivel central y periférico (metoclopramida); corticoides en altas dosis, (dexametasona, metilprednisolona); antihistamínicos asociados a metoclopramida a dosis altas disminuyen la incidencia de efectos extrapiramidales (maleato de dextroclorfeniramina, clorhidrato de difenhidramina); antiserotoninérgicos, asociados o no a la dexametasona, controlan hasta el 90% de los vómitos (ondansetrón, palonosetrón, granisetrón).^(16,20)





2.4.2 Estreñimiento

Es la dificultad para evacuar el intestino durante varios días, lo cual se hace en forma incompleta y con esfuerzo significativo. Es un síntoma subjetivo de disminución de la frecuencia y tránsito intestinal incompleto de heces duras y secas.

Clinicamente, se manifiesta con dolor, distensión abdominal, náuseas y vómito, retención urinaria y alteraciones cognitivas.

Entre las causas más comunes en pacientes con cáncer se encuentran: inmovilidad prolongada, uso de opioides, quimioterapia, alcaloides de la vinca, alteraciones metabólicas como deshidratación y alteraciones en los hábitos intestinales.⁽²¹⁾

Para su tratamiento se recomienda un ingesta adecuada de líquidos y fibra, actividad física si es posible y administración de laxantes. Los más utilizados son laxantes estimulantes osmóticos y reblandecedores como sales de magnesio, aceite de parafina, polietilenglicol y lactulosa. Estimulantes de contacto o catárticos como senósidos, dulcolaxo. Lubricantes como el aceite mineral y glicerina. La combinación de un catártico con un reblandecedor es lo más conveniente.⁽¹⁷⁾

2.4.3 Diarrea

Se define como el aumento en la frecuencia de evacuación intestinal, de consistencia disminuida, generalmente líquidas. Tiene como consecuencia la pérdida de agua y electrolitos, lo que pone en riesgo la vida del paciente. Clínicamente se presenta con dolor abdominal, urgencia para defecar y en ocasiones náusea y vómito.⁽²²⁾

La causa más común de esta manifestación en pacientes oncológicos es el tratamiento farmacológico. Otras posibles causas son la radiación sobre abdomen, el uso de antibióticos, una infección o alteraciones dietéticas.

Para su tratamiento, es importante tomar medidas dietéticas, beber un mínimo de 2,5 litros de agua o bebidas isotónicas.⁽²¹⁾





El tratamiento farmacológico, se divide en:

- a) Antisecretores.- Con propiedades adsorbentes, antiinflamatorias y antimicrobianas (subsalicilato de bismuto).**
- b) Opioides.- Reducen peristalsis y prolongan el tiempo de tránsito gastrointestinal, reducen la secreción de agua y electrolitos y aumentan la absorción de sal y agua (loperamida y difenoxilato)**
- c) Anticolinérgicos.- Disminuyen movimiento intestinal (atropina y butilioscina).⁽²²⁾**

2.5 RIESGO DE INFECCIÓN

Al comparar con otros pacientes, los pacientes oncohematológicos presentan una susceptibilidad mayor a infecciones, alteraciones de la integridad cutánea o dolor, dado que su propia enfermedad y las intervenciones que requieren desencadenan riesgos en su sistema inmunológico celular y humoral.⁽²³⁾

En general, pacientes en estado avanzado, enfermedad recurrente o refractaria presentan una mayor posibilidad de infección y se consideran de alto riesgo. Aproximadamente el 80% de los pacientes con leucemias aguda y el 75% de los enfermos con linfoma desarrollan alguna infección en el curso de su enfermedad, siendo éstas una de las principales causas de morbi- mortalidad.^(24,25)

El riesgo de complicaciones infecciosas en el paciente oncohematológico está relacionado con los siguientes factores:⁽²⁴⁾

Neutropenia

De acuerdo a la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas, la neutropenia se define como el recuento de neutrófilos menor a $500/\text{mm}^3$ o cualquier conteo que se prevé bajara a 500 y fiebre mayor o igual a 38°C durante una hora.⁽⁶⁾ Su aparición se relaciona con el régimen de quimioterapia utilizado ya que provocan una supresión de la médula ósea y finalmente su intensidad y especialmente su duración determinan el riesgo de infección.⁽²⁴⁾





De acuerdo al consenso de la Sociedad Alemana de Hematología y Oncología, se han definido grupos de riesgo determinados por la duración de la neutropenia; siendo de bajo riesgo el paciente con una duración de neutropenia menor a 5 días con ausencia de factores que aumenten su riesgo; riesgo intermedio, pacientes con duración de neutropenia entre 6 y 9 días; y alto riesgo con duración de neutropenia mayor o igual a los 10 días.⁽²⁴⁾

Debido a que los pacientes hematológicos presentan distintos tipos de inmunodepresión dependiendo de la enfermedad, momento evolutivo y tratamiento recibido. Cada tipo de inmunodepresión, genera un riesgo de infección.⁽²⁵⁾

Entre los factores coadyuvantes que predisponen infecciones en pacientes neutropénicos se encuentran:

- Alteraciones en la integridad de barreras mucocutáneas

La alteración en barreras protectoras como piel y mucosas, permite la entrada de agentes patógenos (mucositis, catéter venoso, sonda urinaria, cirugía previa o lesiones cutáneas por radioterapia) que llevan al paciente a un mayor riesgo de infección.

- Alteración de la inmunidad celular

La inmunidad celular comprende todos aquellos aspectos de la respuesta inmune regulados por linfocitos T o por fagocitos mononucleares. Juega un papel de primer orden en la protección frente a patógenos intracelulares.

La inmunodeficiencia celular aparece en pacientes con enfermedad de Hodgkin y otros síndromes linfoproliferativos avanzados, en menor medida pacientes con leucemia linfoblástica aguda o crónica, pacientes tratados con radioterapia, glucocorticoides, análogos de las purinas y tratamientos con anticuerpos monoclonales.^(24,25, 26)

- Alteración de la inmunidad humoral

Alteración caracterizada por la disminución de los niveles de inmunoglobulina, esta inmunoglobulina, está presente en la superficie de los linfocitos B y posee la capacidad de destruir microorganismos. La inmunodeficiencia humoral suele aparecer en pacientes esplenectomizados y con leucemia linfática crónica en un 30-40% de los casos lo que los hace susceptibles a infecciones por bacterias encapsuladas.⁽²⁶⁾





El tratamiento con anticuerpo monoclonal contra el CD20 rituximab, produce descenso en los linfocitos B, pero no se ha asociado a una reducción de los niveles séricos de inmunoglobulinas. A pesar de ello, su utilización incrementa el riesgo de infección por herpes virus simple y zóster.⁽²⁵⁾

Las infecciones continúan siendo una causa significativa de morbilidad y mortalidad en pacientes neutropénicos. Más del 50% de los pacientes neutropénicos febriles tiene una infección oculta o establecida. Pacientes con neutropenia severa están en un gran riesgo de una infección sistémica, por lo menos 20% de los individuos desarrollaran la bacteremia.⁽²⁸⁾

El tratamiento antineoplásico, no sólo causa una disminución en el número de neutrófilos sino que también altera la función fagocítica, la capacidad bactericida y la quimiotaxis. Algunos fármacos producen las alteraciones inmunitarias previamente mencionadas que predisponen a las infecciones.

- **Glucocorticoides**

El tratamiento con dosis suprafisiológicas de corticoides produce diferentes alteraciones en los mecanismos de defensa. Origina una reducción de las manifestaciones inflamatorias y la respuesta febril a las infecciones lo que puede dificultar su detección.

Las alteraciones en las defensas resultan en leucocitosis con neutrofilia y linfopenia periférica. Disminuye la adherencia de los neutrófilos y su migración a los focos de infección y su actividad fungicida. Reduce la respuesta proliferativa y la producción de citocinas de los linfocitos T.^(25, 26)

La dosis de corticoide a partir de la cual la incidencia de infección aumenta claramente oscila alrededor de los 20 a 40 mg diarios de prednisona o sus equivalentes durante más de 4 a 6 semanas.⁽²⁵⁾

- **Análogos de las purinas**

Los 3 análogos de las purinas son: fludarabina, cladribina y pentostatina y su principal efecto es mielosupresor con la consiguiente neutropenia y disminución marcada de linfocitos T (CD4), esto persiste durante años tras la suspensión del medicamento. Y de forma menos marcada, reducen las cifra de linfocitos B y monocitos.⁽²⁴⁾





El riesgo de infección en pacientes tratados con análogos de las purinas puede llegar hasta el 50%. Las infecciones generalmente producidas por neutropenia, debidas principalmente a bacterias, hongos y virus, son detectadas en las primeras semanas de tratamiento; sin embargo las que aparecen tras ciclos repetidos de tratamiento se deben en gran parte a trastornos de la inmunidad celular.^(25, 26)

- **Anticuerpos monoclonares**

Los anticuerpos monoclonares producen mielosupresión con neutropenia profunda en la quinta parte de los pacientes. Produce infecciones oportunistas por linfopenia (CD4 y CD8) con recuperación lenta de recuento hasta de un año.⁽²⁷⁾

El éxito en el tratamiento de infecciones en pacientes neutropénicos, depende de la evolución de la neutropenia. El manejo básico en pacientes oncológicos con neutropenia febril, es iniciar un tratamiento empírico con antibióticos, elegidos con base en la cobertura de los organismos más comunes y probables en el instituto, la sensibilidad a los antibióticos, las muestras de cultivo, síntomas del paciente, perfiles de efectos secundarios y costos.⁽²⁸⁾

Existen 4 diferentes tipos de esquemas contra infecciones bacterianas.⁽²⁸⁾

- Monoterapia con un antibiótico contra pseudomonas: cefalosporina (ceftazidima), carbapenémicos (meropenem).
- Terapia combinada entre un aminoglucósido (amikacina) con cualquiera de los siguientes medicamentos: una penicilina, una cefalosporina o con un carbapenémicos. En cualquiera de los tres casos, debe seleccionarse cualquiera con actividad antipseudomona.
- Tratamiento con vancomicina combinada ya sea con una cefalosporina o carbapenémicos con o sin un aminoglucósido.
- Terapia con fluoroquinolona (ciprofloxacino) combinada con una cefalosporina, carbapenémicos, aminoglucósido o vancomicina.

Se añade metronidazol cuando se sospecha de infección por anaerobios. Su necesidad es dudosa si ya recibe el paciente carbapenémicos ya que ambos tienen cobertura para anaerobios.⁽²⁹⁾ La teicoplanina ha sido usada como alternativa a la vancomicina con buenos resultados y escasa nefrotoxicidad. No hay estudios por no ser aprobada por la FDA.⁽²⁵⁾





Los pacientes neutropénicos que continúan febriles 5 o más días después de iniciado el tratamiento con antibióticos, son candidatos a tratamiento antifúngico ya que un alto porcentaje de pacientes que han muerto bajo prolongada neutropenia, presentan evidencia de infección fúngica más comúnmente provocada por *Candida* y *Aspergillus spp.* (Responsables en un 90% de las infecciones fúngicas). Para su prevención y tratamiento, en pacientes hematológicos los fármacos de primera elección para infecciones fúngicas son: la anfotericina B, compuestos azoles como el fluconazol, Itraconazol y voriconazol; y una equinocandina (caspofungina).⁽²⁸⁾

En cuanto al tratamiento de infección vírica, los pacientes neutropénicos, deben recibir un tratamiento antiviral, tradicionalmente aciclovir previniendo la aparición de infecciones por herpes simplex virus (HSV), varicela zóster virus (VZV) y ganciclovir para prevenir infecciones por citomegalovirus (CMV).^(27, 28)





3.0 **POLIFARMACIA**

La polifarmacia o polimedición no tiene una definición totalmente aceptada pero se entiende como la utilización de múltiples medicamentos y según estudios, se fija un número determinado de medicamentos (normalmente >4).⁽³⁰⁾ La polimedición se ha identificado como uno de los principales factores que determinan el riesgo de interacciones y posibles reacciones adversas, así como falta de cumplimiento terapéutico. La polimedición, no es indicativa de una mala práctica clínica o terapéutica sino de la complejidad del tratamiento del paciente, en este caso pacientes oncohematológicos.

La polimedición puede producir diversidad de resultados negativos tanto para los pacientes como para las instituciones de salud. Estos incluyen la prolongación de la estancia hospitalaria, así como aumento en los costos del tratamiento y utilización de servicios.⁽³¹⁾

De acuerdo a estudios anteriores, cuando dos fármacos son prescritos simultáneamente el potencial para que se presente interacción es del 6%, aumenta al 50% cuando se administran 5 y a un 100% cuando son 8 o más medicamentos.⁽³²⁾

En el medio hospitalario, es mucho más frecuente observar la polimedición estimando así que el paciente hospitalizado recibe en promedio 8 medicamentos de forma simultánea, por tanto, es más probable la aparición de interacciones medicamentosas.⁽³³⁾

Otros estudios reportan que los pacientes hospitalizados reciben en promedio hasta 10 fármacos diferentes. Mientras mayor sea la gravedad del paciente mayor es el número de fármacos que le son administrados, y mayor la probabilidad de presentarse interacciones desfavorables.⁽³⁴⁾

Los diversos escenarios clínicos a los que pueden estar sometidos los pacientes oncohematológicos, llevan a la prescripción de un gran número de medicamentos lo que los hace susceptibles a presentar interacciones farmacológicas y como consecuencia en riesgo de un aumento en su toxicidad o de fallo en su tratamiento.





4.0 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS (IM)

Desde el punto de vista y enfoque en el manejo de riesgo con medicamentos, la interacción medicamentosa representa una modificación cuantificable y no terapéutica, en la magnitud y duración del efecto, asociada a la administración previa o simultánea de medicamentos o alimentos, así como a condiciones fisiológicas o patológicas propias del paciente.⁽³⁹⁾

Las interacciones medicamentosas también se definen como la administración de dos o más fármacos con propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas particulares, con posibilidad de desencadenar eventos adversos.⁽⁴⁰⁾

Es importante diferenciar entre interacciones potenciales, que son las que pueden producirse debido a las características farmacológicas de los medicamentos que se administran conjuntamente; e interacciones clínicamente relevantes, que según la Agencia Europea del Medicamento (EMA) es la que ocurre entre fármacos utilizados frecuentemente y obliga a modificar la dosificación de alguno de ellos o a una intervención médica. Las interacciones se producen en algunos pacientes que reciben más de un medicamento, pero no todos los pacientes bajo el mismo tratamiento presentan manifestaciones clínicas de interacción.⁽⁴¹⁾

La presencia de un efecto farmacológico, terapéutico o tóxico de intensidad mayor o menor a la habitual se debe a la acción simultánea de un fármaco sobre otro. Las interacciones revisten gravedad variable siendo una de las principales causas de morbi-mortalidad.^(42, 43)

Las interacciones farmacológicas, se pueden clasificar por:

1. Consecuencias de la interacción⁽⁴⁴⁾

Benéfica

Las asociaciones medicamentosas pueden ser beneficiosas cuando producen un aumento del efecto terapéutico y una reducción de la toxicidad. En ocasiones, la interacción se busca con el fin de modificar algún efecto indeseado.

Perjudicial o adversa

En donde es favorecida la aparición de reacciones adversas o conduce a la disminución de la eficacia terapéutica de uno o más fármacos.





2. Sitio de Interacción

Externa

Hace referencia a la incompatibilidad fisicoquímica, ya sea que su combinación resulta en un cambio de apariencia ya sea color o precipitación o en una reacción química generando la degradación o inactivación de los compuestos. ^(45, 46)

Son especialmente importantes cuando se adicionan fármacos a los sistemas de infusión de líquidos por vía intravenosa. ⁽⁴⁵⁾ Un ejemplo es la anfotericina B que reacciona con la ampicilina, el gluconato de calcio y el verapamilo.

No se pueden asociar entre sí fármacos ácidos o fármacos básicos, ya que tienen riesgo de precipitar los menos ionizados. La asociación entre una base y un ácido, provocan la formación de sales insolubles y finalmente la asociación de sustancias proteicas con sales minerales u orgánicas provocando la inactivación de los primeros. ⁽⁴⁴⁾

Interna

Ocurren en el sistema gastrointestinal, en el hígado o en el sitio de acción del medicamento. ⁽⁴⁵⁾

3. Mecanismo de interacción

Esta clasificación, es la más utilizada: ^(47, 48)

Farmacocinética

Cuando el fármaco desencadenante de la interacción, afecta los procesos de absorción, distribución, metabolismo o excreción del fármaco afectado.

La consecuencia será un aumento o disminución de las concentraciones plasmáticas de uno o de los dos fármacos.

a) **Interferencia en proceso de absorción.-** Los mecanismos más comunes de las interacciones medicamentosas que afectan la absorción son:

- Alteración gástrica del pH
- Quelación de compuestos
- Alteración del vaciamiento gástrico





b) Interferencia en proceso de distribución.- Si dos o más fármacos se administran juntos, el que tenga mayor afinidad a las proteínas o esté en mayor concentración, desplazará al otro fármaco de la proteína soporte. El fármaco desplazado, aumenta su concentración ya que se encuentra libre en plasma. ⁽⁴⁴⁾

c) Interferencia en el metabolismo

Estos procesos se dividen en 2 fases:

Fase I oxidación, reducción e hidrólisis

Del sistema de isoenzimas relacionados con el metabolismo del fármaco, destacan 3 familias y 7 isoenzimas: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C10, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 Y CYP3A4. El más relevante es el CYP3A4, responsable de metabolizar más del 50% de los fármacos.

Fase II glucuroconjugación

La fase II, es un proceso de conjugación con ácido glucurónico, sulfato y glutatión. Son reacciones que tienen lugar en el citosol del hepatocito y en general las interacciones que afectan esta fase suelen ser de poca importancia clínica; sin embargo, los opiáceos son metabolizados exclusivamente por esta vía y es la clave para comprender sus interacciones. Tanto las reacciones de la fase I como las de la fase II pueden sufrir inhibición o inducción por fármacos que actúan en las enzimas modificando los efectos del fármaco a nivel de concentración plasmática. ⁽⁴¹⁾

- **Inducción enzimática**

Cuando se lleva a cabo la inducción enzimática, los fármacos inductores producen un aumento del metabolismo y por tanto una disminución de la concentración de los sustratos y representan un riesgo de fracaso terapéutico.

- **Inhibición enzimática**

La inhibición o bloqueo de las enzimas, prolongan la vida y acumulación de los fármacos. Puede ser reversible o irreversible. La concentración del sustrato aumenta lo que incrementa su toxicidad en especial si es de estrecho margen terapéutico.





En la tabla 1 se presentan las principales familias y subfamilias de isoenzimas del citocromo P450, los inductores e inhibidores enzimáticos y los sustratos sobre los que éstos actúan (Adaptado de Tuset i Creus M. 2006)

Tabla 1. Isoenzimas del citocromo P450, sustratos, inductores e inhibidores.⁽⁴⁸⁾

Familia	Subfamilia	Enzima	Sustrato	Inductores	Inhibidores
CYP1	A	1/2	Ondansetrón Paracetamol Teofilina Warfarina Cafeína	Fenitoína Omeprazol Rifampicina Fenobarbital Ritonavir	Cimetidina Eritromicina Ketoconazol Quinolonas Jugo pomelo
			CYP2	B	6
C	8/9/10	Diclofenaco Ibuprofeno naproxeno Celecoxib Fenitoína Fluvastatina Losartán Tamoxifeno Warfarina		Ritonavir Lopinavir Carbamacepina Fenitoína Fenobarbital Rifampicina	Amiodarona Cimetidina Efavirenz Fluconazol Fluvastatina Ritonavir Metronidazol
		19		Ciclofosfamida Diazepam Metadona Omeprazol Propranolol Warfarina	Carbamazepina Rifampicina Ritonavir Prednisona
D	6	Fluoxetina Metoprolol Propranolol Haloperidol Codeína Tramadol Ondansetrón Tamoxifeno Ritonavir		Dexametasona	Bupropión Cimetidina Fluoxetina Haloperidol Metadona Paroxetina Ritonavir





Tabla 1. Isoenzimas del citocromo P450, sustratos, inductores e inhibidores.⁽⁴⁸⁾
Continuación

Familia	Subfamilia	Enzima	Sustrato	Inductores	Inhibidores
CYP2	E	1	Etanol Paracetamol Teofilina	Etanol	Cimetidina Ketoconazol
CYP3	A	3/4/5	Felodipino Verapamilo Nifedipino Amiodarona Lidocaína Etinilestradiol Itraconazol Ketoconazol Loratadina Benzodiacepinas Carbacepina Alcaloides de la vinca Cortisol Hidrocortisona Progesterona Ciclosporina Metadona Codeína Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos	Carbamacepina Dexametasona Efavirenz Fenitoína Fenobarbital Hierba de San Juan Lopinavir Ritonavir Rifampicina	Amiodarona Imidazólicos Cimetidina Ciprofluoxacino Efavirenz fluoxetina Inhibidores proteasas Macrólidos (excepto azitromicina) Verapamilo Jugo de toronja Claritromicina Eritromicina

d) Interferencia en el proceso de eliminación.- La eliminación renal engloba: filtración glomerular que puede verse afectada por el flujo renal, gasto cardíaco o desplazamiento de la unión a proteínas; el proceso de secreción tubular en donde los fármacos de carácter aniónico o catiónico pueden producir interacción por competencia como el trimetoprim y finalmente la reabsorción tubular proceso afectado por cambios en el pH.





Farmacodinamica

Las interacciones farmacodinámicas son la alteración en la respuesta farmacológica. Se producen por una modificación de la respuesta del órgano efector o receptor, o de los procesos moleculares subsiguientes. Este tipo de interacción puede originar fenómenos de sinergismo y antagonismo con aumento o disminución del efecto farmacológico. ⁽⁴¹⁾

Un medicamento modifica la acción farmacológica de otro sin alterar la concentración a nivel tisular. ⁽⁴⁴⁾

El sinergismo es cuando se incrementa la respuesta farmacológica tras la administración simultánea de dos o más fármacos. Puede ser *aditivo*, cuando el efecto global es igual a la suma de los efectos. Puede ser *potencial*, cuando el efecto total de una asociación es superior a la suma de los efectos parciales (los fármacos actúan en receptores diferentes).

El antagonismo, es cuando un fármaco presenta la propiedad de oponerse parcial o totalmente a los efectos de otro o de un agonista fisiológico. Puede ser *competitivo*, cuando dos fármacos actúan sobre el mismo receptor (incrementa la concentración del agonista desplazando al antagonista). Puede ser *no competitivo* cuando actúan en diferente sitio (irreversible ya que no es el mismo sitio de acción). ⁽⁴⁴⁾

En la clínica, tanto las interacciones farmacocinéticas como las farmacodinámicas, se presentan y coexisten a la par como se observa con medicamentos capaces de producir efectos adversos por lo que el paciente tiene que recibir el medicamento adecuado y la dosis debida durante un periodo de tiempo suficiente, al menor costo para él y para la comunidad para que exista un uso racional.

Implementar una política nacional encargada de coordinar, fomentar, supervisar, auditar, evaluar y controlar el uso de los medicamentos, con acciones específicas dirigidas al paciente y al personal de salud, se vuelve necesario, así como fomentar el acceso y promoción de información objetiva, completa y actualizada sobre el uso correcto de los medicamentos cuya selección formará parte del cuadro básico que debe estar basada en las necesidades y características de la institución y deben garantizar seguridad, disponibilidad y condiciones adecuadas en su almacenamiento. ^(50, 51)

El ejercicio de la farmacovigilancia y atención farmacéutica, permiten registrar y controlar los efectos producidos por los medicamentos lo que finalmente permite identificar los riesgos como lo son las interacciones y promover su prevención.





PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los pacientes oncohematológicos, están en particular riesgo de presentar interacciones medicamentosas debido a que reciben múltiples medicamentos incluyendo citotóxicos, agentes hormonales y terapia soporte. Adicionalmente dichos pacientes requieren controlar enfermedades crónicas cardiovasculares, gastrointestinales o infecciosas.

En México no son comunes los estudios epidemiológicos de interacciones medicamentosas en pacientes oncohematológico, población con una sintomatología particular y con un expediente farmacológico muy amplio.

De acuerdo con los registros del Centro de Mezclas del Instituto Nacional de Cancerología por lo menos un 65% de los pacientes oncohematológicos hospitalizados en primer piso, reciben dos o más medicamentos en conjunto en algún momento de su estancia hospitalaria lo que los hace susceptibles a posibles interacciones medicamentosas y como consecuencia a algún efecto adverso.

OBJETIVOS

GENERALES

Analizar el expediente farmacológico de pacientes oncohematológicos hospitalizados en el primer piso del Instituto Nacional de Cancerología e identificar posibles interacciones medicamentosas para así proponer estrategias para minimizar su presencia.

PARTICULARES

- Describir el número, tipo y frecuencia de los medicamentos utilizados.
- Evaluar la exposición de pacientes oncohematológicos a interacciones medicamentosas potenciales.
- Determinar el tipo y la severidad de las interacciones farmacológicas potenciales.
- Generar estrategias que permitan la planificación de mejoras en el sistema de prescripción al proporcionar la información disponible sobre las interacciones farmacológicas.





METODOLOGÍA

1.0 Diseño del estudio

Este trabajo de investigación corresponde a un estudio descriptivo, retrospectivo diseñado para la identificación de interacciones medicamentosas potenciales en pacientes oncohematológicos hospitalizados en el primer piso de hospitalización del Instituto Nacional de Cancerología ubicado en la ciudad de México durante un período de 3 meses, desde el 1º de Enero hasta el 31 de Marzo del 2011.

Este trabajo, no abarca el estudio de interacciones con medicina alternativa, hierbas o alimentos ya que no se tiene el registro de dicha información.

2.0 Muestra

Para el estudio se seleccionaron pacientes oncohematológicos poli-medicados entre los 15 y 81 años de edad que fueron hospitalizados en 1er piso del Instituto Nacional de Cancerología en un período del 1 de Enero hasta el 31 de Marzo 2011.

Los expedientes farmacológicos estudiados debían tener registro de dos o más medicamentos y fueron excluidos los expedientes de pacientes cuyo diagnóstico no era alguna patología hematológica, expedientes que estuvieran incompletos o que solo contaran con la prescripción de un solo medicamento.

La comprobación de la selección de una muestra representativa, se efectuó a partir de la fórmula de intervalo de confianza que es:

$$D = Z\alpha \sqrt{\frac{p0 * q0}{n}}$$
$$n = [(Z * Z) * (p0 * q0)] / (D * D)$$

Dónde:

D: es la mitad de la amplitud del intervalo de confianza

Z α : es el nivel de confianza

n: es el número de pacientes requeridos

p0: es la proporción de sujetos que presentan la característica de interés para el estudio. Pacientes susceptibles a interacciones medicamentosas.

q0: es la proporción de sujetos que no presentan la característica de interés para el estudio.

Pacientes bajo monoterapia y que no están en riesgo de presentar interacciones medicamentosas





La selección del valor de d de 0.15 y un valor Z_{α} de 1.96 se hizo de acuerdo a tablas para obtener un nivel de confianza del 95% valor empleado comúnmente en este tipo de estudio.

El Centro de Mezclas, proporcionó los siguientes datos descriptivos del 1er mes del 2011:

Número de pacientes hospitalizados	123
Número de pacientes que cumplieron con el criterio de inclusión	80
Número de pacientes que fueron susceptibles de presentar (IM)	49
Número de pacientes que no fueron susceptibles de presentar (IM) (Número de pacientes bajo un solo medicamento)	31

Con los datos anteriores, se determinó la proporción de pacientes que pudieron presentar alguna interacción medicamentosa, p_0 :

$$p_0 = 49/80$$

$$**p_0 = 0.6125**$$

La proporción de pacientes que no fueron susceptibles de presentar una interacción medicamentosa q_0 , se obtuvo de la siguiente manera:

$$q_0 = 1 - p_0$$

$$q_0 = 1 - 0.6125$$

$$**q_0 = 0.3875**$$

Finalmente el número de muestra, n :

$$n = [(1.96 * 1.96) * 0.6125 * 0.3875] / (0.15 * 0.15)$$

$$**n = 40.69**$$

A partir de este resultado, se confirma que la muestra utilizada, de 154 pacientes (correspondiente a los 3 meses), es representativa.





3.0 Métodos de procedimiento

Se utilizó como unidad de análisis un expediente farmacológico (anexo 1 y 2), que se abre para cada paciente por cada hospitalización y recoge los siguientes datos:

- Nombre
- Expediente
- Sexo
- Diagnóstico
- Fecha de ingreso
- Fecha de egreso
- Nombre del medicamento
- Vía de administración
- Posología

El expediente farmacológico contiene la información del tratamiento que incluye la información de cada medicamento prescrito: la dosis, hora, frecuencia y duración, sin embargo, no cuenta con el registro del padecimiento para el que se prescriben dichos medicamentos, por lo que fue necesario utilizar como segunda herramienta de análisis el expediente clínico electrónico que proporciona la historia clínica del paciente, diagnóstico, motivos de ingresos, egresos, estudios de laboratorio, los esquemas de quimioterapia a los que es o fue sometido y enfermedades crónicas.

Finalmente es importante señalar que los medicamentos antineoplásicos no son registrados en el expediente farmacológico, estos medicamentos son registrados en el expediente electrónico y en una tercera fuente de información: la bitácora de preparación diaria de quimioterapia antineoplásica del Centro de Mezclas, en ésta se registran los medicamentos preparados por día. Esta bitácora permite comparar la información proporcionada por el expediente y saber si algún antineoplásico fue preparado y administrado el mismo día que los medicamentos registrados en el expediente farmacológico en el período de estudio comprendido.

4.0 Procesamiento de datos

Los datos se recolectaron en una hoja de cálculo (programa Excel) y fueron los siguientes:

a) Características y medidas antropométricas del paciente:

- Número total de pacientes
- Edad
- Condición comórbida o presencia de uno o más padecimientos además del cáncer.
- Sexo
- Tipo de neoplasia



**b) Tratamiento farmacológico:**

- Número de medicamentos prescritos por paciente.
- Tipo de medicamentos (por tratamiento).
- Medicamentos utilizados con mayor frecuencia.

Cuando un medicamento contenía 2 o más principios activos, fue tomado en consideración cada principio por separado, ejemplo: el sulfametoxazol con trimetoprim.

c) Interacciones medicamentosas:

Una vez obtenida la información, se llevó a cabo la siguiente revisión:

- Medicamentos involucrados en un mayor número de interacciones.
- Número de interacciones medicamentosas potenciales diferentes.
- Número de interacciones medicamentosas por paciente.
- Frecuencia de las interacciones medicamentosas potenciales de acuerdo al grado de la interacción: contraindicada, seria, significativa y menor.

Las interacciones contraindicadas son aquellas cuya combinación no debe ser utilizada debido a que pueden causar daños al paciente.

Las interacciones serias, no están exentas de generar daño al paciente por lo que requieren monitoreo constante y en caso de ser necesario utilizar alternativas.

Las interacciones de tipo significativo, pueden tener efectos clínicos tolerables pero de igual forma requieren vigilancia.

Las interacciones menores tienen un efecto clínico limitado.

- Frecuencia de interacciones medicamentosas potenciales de acuerdo al mecanismo de interacción: tipo farmacocinética, farmacodinámica o incompatibilidad fisicoquímica.
- Medicamentos involucrados en interacciones medicamentosas de acuerdo al grado de la interacción.
- Clasificación de las posibles interacciones medicamentosas por su mecanismo de aparición y relevancia clínica.





Para la evaluación e identificación de las interacciones se utilizó el programa de detección de interacciones Medscape *Online*® (Software de libre acceso en www.medscape.com). En el caso de que un medicamento no fuera reconocido por el programa, la interacción era identificada manualmente y confrontada con la literatura.

Se seleccionó esta base de datos debido a que cumple con un criterio de estratificación o grado de severidad de las interacciones, las clasifica según evidencia y referencia bibliográfica. Describe el manejo clínico, tiene una estructura multicheck, permitiendo revisar varios medicamentos al mismo tiempo (20), se actualiza al momento, define las interacciones del principio activo y proporciona tanto mecanismos como efectos.⁽⁵²⁾

La clasificación que brinda el programa se divide de acuerdo a 4 criterios de interacción (de mayor relevancia a menor relevancia) en: a) Contraindicada, b) Seria, c) Significativa y d) Menor. En el caso de que la interacción se encuentre en la categoría de contraindicada o seria, el programa sugiere utilizar un medicamento alternativo para evitar daño permanente o tratamiento adicional, si es significativa o menor con poco o nulo efecto clínico, la opción recomendada es un monitoreo constante.

5.0 Esquema de análisis

Las variables continuas se expresaron como mediana, las variables categóricas se expresaron como números absolutos y porcentajes.

Se utilizaron tablas y gráficos para describir la distribución de frecuencias de los medicamentos y las interacciones medicamentosas detectadas en el grupo de pacientes oncohematológicos estudiado.





RESULTADOS Y DISCUSIÓN

I. Uso de Medicamentos

Del 1º de Enero al 31 de Marzo del 2011 fueron hospitalizados en primer piso, 211 pacientes de los cuales 154 cumplieron con los criterios de inclusión y corresponden a 253 expedientes farmacológicos debido a que algunos pacientes fueron hospitalizados más de una vez. La mediana de edad de los pacientes estudiados fue de 41 años con un rango de 15 a 81 años; 49% fueron mujeres y 51% fueron hombres. El tipo de neoplasia más común fue el linfoma no Hodgkin con un 32.5% seguido por leucemias linfoides con un 18.2%. En cuanto a enfermedades concomitantes, 27% de los pacientes tuvieron por lo menos un tipo de condición comórbida siendo las más frecuentes, la hipertensión arterial (HTA) y diabetes mellitus tipo dos (DM2), tabla 2. La mediana de uso de medicamentos fue de 7 por paciente con un rango de 2 a 29.

Para este grupo de pacientes se prescribieron un total de 110 medicamentos diferentes, de los cuales 89 fueron utilizados como terapia soporte lo que incluye el control o manejo de enfermedades crónicas o concomitantes y 21 medicamentos fueron agentes antineoplásicos y terapia de rescate. Dichos medicamentos, se clasificaron de manera general de acuerdo a su función o el padecimiento para el que fueron prescritos como se muestra en la figura 1.

Destaca el tratamiento de padecimientos gastrointestinales en 147 pacientes lo que equivale al 95.5% de la población. Un 67.5% estuvo bajo tratamiento con glucocorticoides y antiinflamatorios y un 46.1% requirió analgésicos o terapia adyuvante para el manejo del dolor. En cuanto a infecciones, observamos que un 75.3% de la población utilizó antibióticos para tratar o prevenir infecciones bacterianas, un 33.1% para las infecciones fúngicas, un 19.5% empleo antivirales y un 16.2% de la población utilizó medicamentos para combatir infecciones protozoarias. Con respecto a enfermedades crónicas o condición de comorbilidad, un 22.7% de la población requirió el uso de medicamentos para la hipertensión arterial y alteraciones en el sistema cardiovascular, un 3.9% relacionado con trastornos de la coagulación y un 4.5% de la población, utilizaron medicamentos para controlar la resistencia a la insulina y la diabetes. Finalmente de los 154 pacientes, 67 (43.5%) estuvieron bajo tratamiento antineoplásico y 27 (17.5%), pacientes estuvieron bajo algún detoxificante o rescate de agentes antineoplásicos.



Tabla 2. Características de los pacientes.

Característica del Paciente	Número o valor	%	
Total pacientes	154	100	
Edad mediana (rango)	41 (15-81)	N/A	
Característica del Paciente	Número de pacientes	%	
Sexo	Mujer 76 Hombre 78	49% 51%	
Tipo de Neoplasia:			
Enfermedad de Hodgkin	19	12.3%	
Linfoma no Hodgkin	50	32.5%	
Leucemias Mieloides	18	11.7%	
Leucemias Linfoides	28	18.2%	
Leucemias de células específicas	07	4.5%	
Leucemias de células no específicas	07	4.5%	
Leucemias de células plasmáticas	04	2.7%	
Mieloma Múltiple	09	5.8%	
Tumores malignos no especificados en tejido linfático	07	4.5%	
Otros no especificados	05	3.3%	
Condición de comorbilidad:			
Hipertensión arterial (HTA)	14	27%	
Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2)	13		
Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1)	01		
VIH	07		
Cardiopatías	03		
Problemas renales	03		
Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)	02		
Hipotiroidismo	02		
Hipertiroidismo	01		
Dermatomiositis	01		
Total de pacientes con condición comórbida:	41		
Medicamentos tomados por paciente mediana (rango)	7 (2-29)		N/A

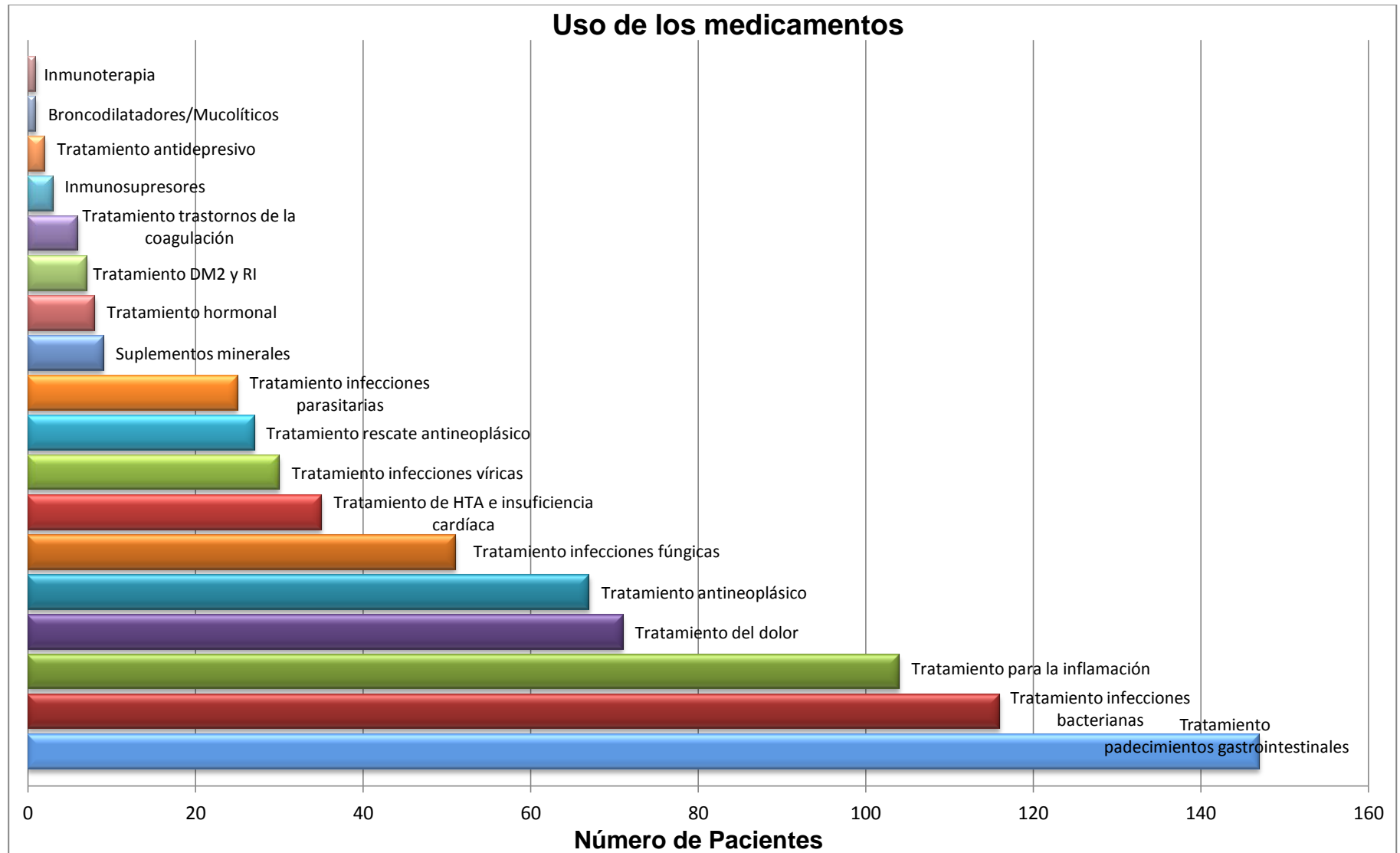


Figura 1. Medicamentos utilizados durante el período de estudio

1.0 Tratamiento farmacológico antineoplásico:

De los 67 pacientes que estuvieron bajo tratamiento antineoplásico es importante señalar que un poco más del 59% utilizaron antimetabolitos, en un menor porcentaje 41.8%, agentes alquilantes que incorporan grupos químicos a una macromolécula originando una serie de eventos que degradan al DNA. Como parte de esquemas de quimioterapia antineoplásica, el 20.9% de los casos utilizó antraciclinas figura 2. En cuanto a antineoplásicos de origen natural, se observa un porcentaje mayor, siendo de 32.8%. Finalmente el uso de otros agentes representa un 4% en donde el medicamento fue utilizado únicamente por un paciente (retinoide, urea sustituida, anticuerpo monoclonar y antibiótico).

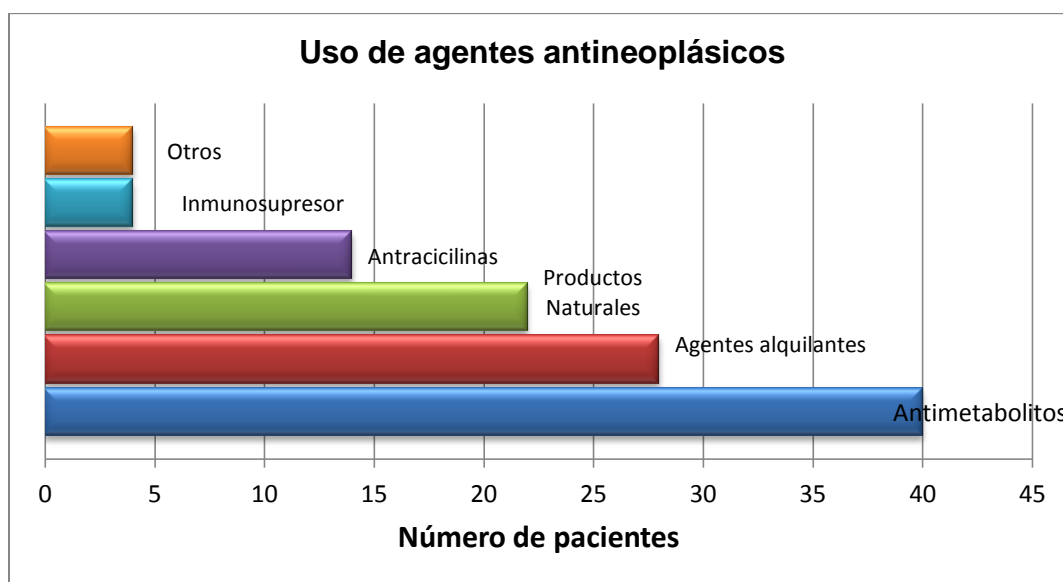


Figura 2. Antineoplásicos utilizados durante el período de estudio

Otra clasificación de los agentes antineoplásicos se muestra en la tabla 3 destacando de entre los más utilizados la citarabina con un 20.1% de los pacientes, la ciclofosfamida con un 13% y la vincristina con 8.4%.

De los agentes protectores o detoxificantes, se aprecia el uso de mesna un uro-protector utilizado cuando se utiliza la ciclofosfamida con un 14.3% y finalmente el leucovorin utilizado después de altas dosis de metotrexato con un 9.7%.



Tabla 3. Medicamentos utilizados en esquemas de quimioterapia antineoplásica.

	Fármaco	Abreviatura	No. pacientes	%
Agentes alquilantes				
Mostazas nitrogenadas	Ciclofosfamida	CFA	20	13
	Ifosfamida	IFA	02	1.3
Compuestos de platino	Carboplatino	CBP	03	1.9
	Cisplatino	CDDP	05	3.2
Otros	Dacarbazina	DTIC	01	0.6
Antimetabolitos				
Antifolicos	Metotrexato	MTX	12	7.8
Análogos de Pirimidinas	Citarabina	Ara-C	31	20.1
Análogos de Purinas	Cladribina	Cd-A	01	0.6
Productos Naturales				
Epipodofilotoxina	Etopósido	VP-16	12	7.8
Alcaloides de la vinca	Vincristina	VCR	13	8.4
	Vinblastina	VBT	01	0.6
Otros Grupos				
Antraciclinas (antibióticos)	Doxorubicina	DOXO	11	7.1
	Daunorubicina	DAUNO	07	4.5
	Idarubicina	IDA	02	1.3
Otro Antibiótico	Bleomicina	BLEO	01	0.6
Retinoide	Tretinoína	Tretinoína	01	0.6
Urea sustituida	Hidroxiurea	HU	01	0.6
Anticuerpo monoclonar	Rituximab	RTX	01	0.6
Inmunosupresor	Talidomida	Talidomida	04	2.6
Fármacos que antagonizan los efectos de agentes antineoplásicos (Rescate)				
Contrarresta efecto MTX	Leucovorin	LCV	15	9.7
Disminuye o previene urotoxicidad provocada por agentes como la CFA e IFA	Mesna	Mesna	22	14.3



2.0 Tratamiento farmacológico no antineoplásico:

2.1 Tratamiento del dolor

En hematología existen diversas causas que requieren el alivio del dolor, consecuencia de la propia enfermedad, de los tratamientos empleados, de la mucositis en pacientes neutropénicos, de neurotoxicidad por citostáticos y radioterapia. A partir de los resultados obtenidos, el uso frecuente del paracetamol en el 24% de los pacientes, hace evidente a través de la escala del dolor propuesta por la OMS (WHO Cancer Pain Relief, 1986), que a la mayoría se les manejó con un tratamiento de menor intensidad, seguido por el uso de opiáceos menores como es el tramadol en el 20.1% de la población estudiada. Finalmente el uso de AINE's como el ketorolaco con un 3.9% complementa el tratamiento al ser utilizado en combinación con el paracetamol o con opiáceos menores como se muestra en la tabla 4. A pesar de que no fue frecuente el empleo de morfina en los pacientes estudiados, es importante señalar que su uso representa el tercer escalón de mayor intensidad para el tratamiento del dolor y su uso requiere un proceso para individualizar la dosis en función a la respuesta del paciente.

Tabla 4. Medicamentos utilizados para el manejo del dolor.

TRATAMIENTO DEL DOLOR			
Grupo Farmacológico	Fármaco	Pacientes	%
AINE's	Clonixinato de lisina	02	1.3
	Ketoprofeno	02	1.3
	Ketorolaco	06	3.9
	Naproxeno	04	2.6
	Parecoxib	01	0.6
Otros analgésicos y antipiréticos	Acetaminofen o Paracetamol	37	24
Analgésicos adyuvantes	Difenilhidantoína DFH (fenitoína)	04	2.6
	Gabapentina (dolor neuropático)	07	4.5
Anticolinérgicos (antiespasmódico)	Butilioscina	06	3.9
Opioides	Sulfato de morfina	01	0.6
	Tramadol	31	20.1





2.2 Tratamiento de la inflamación

De los medicamentos para la inflamación que se muestran en tabla 5, destacan los glucocorticoides como la dexametasona 35.1% y la metilprednisolona 20.1%. Estos medicamentos están clasificados como antiinflamatorios, sin embargo, son utilizados frecuentemente como antieméticos antes del tratamiento antineoplásico y posteriormente para retrasar las náuseas y vómito. En el caso particular de la dexametasona, su acción involucra a todo el sistema, teniendo acción inmunosupresora, anti-inflamatoria y antineoplásica.⁽⁵³⁾

En el 32.7% de los pacientes, el alopurinol, fue empleado para disminuir la producción de ácido úrico, por su efectividad en el tratamiento y profilaxis de la hiperuricemia asociada al proceso de producción y destrucción rápida de células especialmente después de la quimioterapia.

Finalmente la clorfeniramina antihistamínico empleado para el alivio de las reacciones alérgicas al plasma o sangre, o como terapia coadyuvante de la anafilaxia, fue utilizado en un 20.8% de los pacientes por su acción antihistamínica y anticolinérgica.

Tabla 5. Medicamentos utilizados para el tratamiento de inflamación y alergias.

TRATAMIENTO DE INFLAMACIÓN Y ALERGIAS			
Grupo farmacológica	Fármaco	Pacientes	%
Glucocorticoides	Dexametasona	54	35.1
	Hidrocortisona	14	9.1
	Metilprednisolona	31	20.1
	Prednisona	09	5.8
Antigotosos	Alopurinol	51	32.7
Antihistamínicos H1	Clorfeniramina	32	20.8
	Loratadina	01	0.6
Antihistamínicos H2	Ranitidina	03	1.9





2.3 Tratamiento de infecciones

En las tablas 6, 7 y 8 se muestran los medicamentos utilizados para el tratamiento de infecciones: antibióticos, antimicóticos, antivirales y antiparasitarios, respectivamente.

El abuso de antibióticos, ha generado una alerta en enfermedades infecciosas por la resistencia al uso de dichos fármacos.⁽⁴⁹⁾ El uso incorrecto de los medicamentos ha dado lugar a la aparición de efectos adversos los cuales pueden incrementar el tiempo de convalecencia o bien pueden causar la muerte. Este hecho ha generado desconfianza en el sistema de salud, lo cual es un punto de vital importancia para los pacientes oncohematológicos ya que son blanco fácil de infecciones debido a la inmunosupresión a la que son sometidos.

Los antibióticos de amplio espectro de acción como tratamiento preventivo a procesos febriles continúa siendo un factor decisivo para el manejo de complicaciones asociadas a procesos infecciosos en pacientes hematológicos. La administración de antimicrobianos de amplio espectro en pacientes neutropénicos con fiebre, se hace obligatoria ya que no es posible identificar el agente etiológico responsable de la infección.⁽²⁹⁾ Existen diferentes esquemas de tratamiento a seguir considerando las características de cada paciente.

Como se observa en la tabla 6, la amikacina se prescribe en pacientes hospitalizados febriles neutropénicos, siendo complementaria a la terapia utilizada para el manejo de complicaciones como la hipotensión, neumonía o en caso de que se sospeche o compruebe la resistencia microbiana.⁽⁵⁶⁾ El uso de este fármaco en los pacientes oncohematológicos estudiados fue del 41.6%. En el caso de los betalactámicos utilizados contra pseudomonas, el ertapenem se empleó en un 31.8% mientras que el meropenem se utilizó en un 22.7% de los pacientes. En cuanto a las cefalosporinas de tercera generación de amplio espectro las empleadas fueron la ceftazidima y la ceftriaxona con un 38.3% y 36.4% respectivamente.

En la mayoría de los estudios, no se considera conveniente el uso inicial de glucopéptidos pudiéndose demorar entre 2 y 3 días hasta disponer de hemocultivos o en situaciones clínicas específicas.⁽⁵⁶⁾ En el estudio un 19.5% de los pacientes requirieron vancomicina.

El uso de TMP-SMX también fue común, representando un 13.6% de los pacientes. Esta combinación es empleada para el manejo de infecciones en vías urinarias, del tracto respiratorio y también contra patógenos relacionados con diarreas bacterianas.



Tabla 6. Medicamentos utilizados para el tratamiento de infecciones bacterianas.

TRATAMIENTO DE INFECCIONES BACTERIANAS			
Grupo Farmacológico	Fármaco	Pacientes	%
Aminoglucósidos	Amikacina	64	41.6
Betalactámicos Carbapenems	Ertapenem	49	31.8
	Meropenem	35	22.7
Betalactámicos Cefalosporinas	Ceftazidima	59	38.3
	Ceftriaxona	56	36.4
Betalactámicos Penicilinas	Amoxicilina	10	6.5
	Ampicilina	01	0.6
	Dicloxacilina	06	3.9
Glucopéptidos	Daptomicina	01	0.6
	Teicoplanina	01	0.6
	Vancomicina	30	19.5
Lincosamida	Clindamicina	18	11.7
Macrólidos	Claritromicina	15	9.7
Quinolonas	Ciprofloxacino	07	4.5
	Moxifluoxacino	01	0.6
Rifamicinas	Rifampicina	01	0.6
Sulfonamina	Sulfametoxasol	21	13.6
Tetraciclinas	Doxiciclina	01	0.6
Trimetoxibenzilpirimidina	Trimetoprim	21	13.6

Cuando el paciente neutropénico continúa con fiebre más de 5 a 7 días de iniciado el tratamiento con antibióticos o presenta picos febriles tras la adición o modificación del esquema de antimicrobianos, se añade el tratamiento antifúngico. En este estudio, la anfotericina B representó el 20.1% de los pacientes estudiados, seguido por el fluconazol con un 24% como se muestra en la tabla 7.

La selección de los medicamentos contra infecciones fúngicas depende de la condición del paciente ya que ambos tipos de medicamentos presentan ventajas y desventajas frente al otro, ejemplo de esto son los efectos tóxicos de la anfotericina B y las posibles interacciones



medicamentosas que se generen al combinar con algunos antibióticos. Por otro lado, el fluconazol ha demostrado que no es efectivo frente a ciertos agentes como *Aspergillus* lo que no lo hace adecuado para el tratamiento anticipado.

Tabla 7. Medicamentos utilizados para el tratamiento de infecciones fúngicas.

TRATAMIENTO DE INFECCIONES FÚNGICAS			
Grupo Farmacológico	Fármaco	Pacientes	%
Azoles	Fluconazol	37	24
	Itraconazol	01	0.6
	Voriconazol	11	7.1
Antibióticos polienos	Anfotericina B	31	20.1

El aciclovir fue el tratamiento de elección como antiviral con un 16.2% por su acción contra el grupo herpes en pacientes neutropénicos, seguido a este sobresale el uso de retrovirales empleados en pacientes con VIH como es el caso del tenofovir / emtricitabina utilizado en un 2.6% como se muestra en la tabla 8. Finalmente el metronidazol, es añadido cuando se sospecha de infecciones anaerobias y ante cuadros como infección perianal u otras formas de colitis necrotizante o para prevenir infecciones protozoarias con un 16.9%.⁽²⁹⁾



**Tabla 8. Medicamentos utilizados para el tratamiento de infecciones víricas y parasitarias.**

TRATAMIENTO DE INFECCIONES VIRALES			
Grupo Farmacológico	Fármaco	Pacientes	%
Antivirales	Aciclovir	25	16.2
	Amantadina	01	0.6
	Oseltamivir (profármaco)	01	0.6
Antiretrovirales	Didanosina	01	0.6
	Efavirenz	03	1.9
	Emtricitabina/Tenofovir	04	2.6
	Lopinavir	01	0.6
	Ritonavir	02	1.3
	Saquinavir	01	0.6
TRATAMIENTO DE INFECCIONES PARASITARIAS			
Grupo Farmacológico	Fármaco	Pacientes	%
Antiprotozoarios	Metronidazol	26	16.9

2.4 Tratamiento para padecimientos gastrointestinales y gastroprotectores

Para la prevención de complicaciones acidopépticas prevalece el uso del omeprazol con un 93.6% como se muestra en la tabla 9. El uso del omeprazol como protector gástrico bajo periodos largos de uso puede provocar una alcalinización del pH estomacal, interferir con la farmacocinética de medicamentos y en pacientes debilitados generar una neumonía nosocomial. Estudios muestran que pacientes tratados con este medicamento, tienen alto riesgo de desarrollar infecciones en tracto gastrointestinal superior. De esta forma, los pacientes tratados con inhibidores de la bomba de protones son más susceptibles a padecer infecciones que los tratados con antagonistas H₂ como la Ranitidina.⁽⁵⁴⁾ En este estudio, se muestra que el omeprazol está siendo utilizado de manera general y no es considerado que en ciertos casos podría ser sustituido por antagonistas H₂ como la ranitidina que presenta buenos resultados terapéuticos, es económicamente viable y se encuentra disponible en el Instituto. Estudios anteriores relacionados a úlceras gástricas, consideran que ambas terapias alcanzan resultados satisfactorios en la curación de úlceras y mediante un análisis farmacoeconómico, obtuvieron una estrategia farmacoterapéutica compuesta por la





combinación de dos ciclos sucesivos de los tratamientos farmacológicos ranitidina-omeprazol, que incrementa efectividad en un 99%. De esta forma una estrategia propuesta incluye un ciclo inicial con ranitidina y posteriormente en caso de fallo un segundo ciclo con el omeprazol.⁽⁵⁵⁾

Para padecimientos gastrointestinales como el estreñimiento, el picosulfato sódico, fue el laxante de preferencia con un 16.2% y para el tratamiento de las náuseas y vómito fueron empleados la metoclopramida y el ondansetrón en un 18.8% y 16.9% respectivamente.

Tabla 9. Medicamentos utilizados para el tratamiento de padecimientos gastrointestinales.

TRATAMIENTO PADECIMIENTOS GASTROINTESTINALES			
Grupo o acción farmacológica	Fármaco	Pacientes	%
Tratamiento para enfermedad acidopéptica			
Inhibidores de la bomba H ⁺ /K ⁺ ATPasa	Omeprazol	146	93.6
Tratamiento para hipomotilidad gastrointestinal			
Laxantes	Lactulosa	07	4.5
	Picosulfato sódico	25	16.2
	Polietilenglicol	01	0.6
	Senosidos	01	0.6
Tratamiento para las náuseas y el vómito			
Bloqueadores dopaminérgicos D ₂	Metoclopramida	29	18.8
Antidopaminérgicos D ₂	Haloperidol	02	1.3
Antidopaminérgicos 5-HT ₃	Ondansetrón	26	16.9

2.5 Tratamiento de enfermedades concomitantes y otros medicamentos

El manejo de enfermedades crónicas concomitantes como la diabetes, hipertensión o afecciones cardíacas, requirieron la adición de otros medicamentos. En caso de diabetes se empleó la metformina para tratar la resistencia a la insulina en un 5.2% de los pacientes, seguido por la glibenclamida en menos del 1% como se muestra en la tabla 10.



Tabla 10. Medicamentos utilizados para el control de la diabetes.

TRATAMIENTO DE LA DIABETES			
Grupo o acción farmacológica	Fármaco	Pacientes	%
Hipoglucemiantes orales			
Estimulador secreción de insulina	Glibenclamida	01	0.6
Reductor de la resistencia a la insulina	Metformina	08	5.2

En el caso de padecimientos cardiovasculares (tabla 11), es importante resaltar la gran variedad de medicamentos utilizados destacando el uso de diuréticos como la furosemida en un 14.9% de los pacientes, la espironolactona en menor porcentaje 2.6% y la amiodarona (antiarrítmico) en un 2.6%

Tabla 11. Medicamentos utilizados para el manejo de problemas cardíacos e hipertensión.

TRATAMIENTO HTA E INSUFICIENCIA CARDÍACA			
Grupo o acción farmacológica	Fármaco	Pacientes	%
Inhibidores del sistema renina angiotensina			
Diurético de asa	Espironolactona	04	2.6
Diurético ahorrador de K ⁺	Furosemida	23	14.9
Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)	Captopril	04	2.6
	Enalapril	02	1.3
Inhibidores de los receptores de angiotensina	Losartán	01	0.6
Bloqueadores de canales de calcio			
	Nifedipino	01	0.6
	Verapamilo	01	0.6
Inhibidores del Sistema Nervioso Simpático			
Antagonistas receptores adrenérgicos α	Prazosina	01	0.6
Antagonistas receptores adrenérgicos β	Metoprolol	03	1.9
Antiarrítmicos	Amiodarona	04	2.6
Inhibidor de la bomba Na ⁺ /K ⁺ ATPasa	Digoxina	02	1.3
Otros			
Vasodilatador arterial	Sildenafil	01	0.6



Finalmente en tabla 12, se muestra el uso general de otros medicamentos como los utilizados para trastornos de coagulación como el acenocumarol anticoagulante con 1.9%, la clormadinona con un 5.2% como terapia hormonal y el gluconato de calcio como suplemento mineral en un 5.2% de los casos.

Tabla 12. Otros medicamentos utilizados

OTROS TRATAMIENTOS			
Grupo o acción farmacológica	Fármaco	Pacientes	%
Anticoagulantes orales	Acenocumarol	03	1.9
	Enoxaparina	02	1.3
Coagulante	Fitomedaniona (vitamina K)	01	0.6
Antidepresivos	Mirtazapina	01	0.6
	Sertralina	01	0.6
Broncodilatador adrenérgico β2 Anticolinérgico	Salbutamol/ Ipatropio	01	0.6
Inmunosupresores	Ciclosporina	03	1.9
	Micofenolato de mofetilo	01	0.6
Inmunoterapia adyuvante para el tratamiento del sistema urinario.	Extracto liofilizado de <i>E. coli</i>	01	0.6
Progestágeno	Clormadinona	08	5.2
Tratamiento para la tiroides	Levotiroxina	02	
Suplemento mineral	Bicarbonato de potasio/ cloruro de potasio/ clorhidrato de lisina (usado también para contrarrestar intoxicación con digitálicos)	01	0.6
	Fumarato ferroso	01	0.6
	Gluconato de calcio	08	5.2
Mucolítico	Ambroxol	01	0.6



3.0 Medicamentos utilizados con mayor frecuencia

A partir de la clasificación anterior, se obtuvo el orden de utilización de los medicamentos que se muestran en la tabla 13. Los medicamentos más utilizados fueron en orden decreciente: el omeprazol, la amikacina, la ceftazidima, la ceftriaxona, la dexametasona, el alopurinol y el ertapenem; sin embargo el que fueran utilizados con mayor frecuencia, no necesariamente se relaciona con la aparición de un mayor número de interacciones medicamentosas o con la severidad o grado de la interacción como se discutirá más adelante.

Ante los resultados en cuanto a frecuencia se refiere, es justificado el gran número de antibióticos utilizados debido a que los pacientes oncohematológicos presentan inmunodepresión relacionada a la propia enfermedad, a su evolución y al tratamiento que reciben.

II. Medicamentos e interacciones medicamentosas

Al hacer la revisión de las posibles interacciones, se encontró que de los 110 medicamentos utilizados, 72 presentan interacciones medicamentosas, de los cuales, 61 correspondieron a terapia soporte y 11 a los agentes antineoplásicos.

1.0 Tratamiento farmacológico no antineoplásico con mayor potencial de Interacciones Medicamentosas (IM).

En la tabla 14 se presentan los medicamentos con mayor potencial de interaccionar sin incluir quimioterapia antineoplásica.

El tipo de interacción se refiere al número de combinaciones en que un medicamento puede generar una interacción con otros y el número de casos corresponde al número de pacientes que tomaron la combinación de medicamentos con potencial para interaccionar.

El medicamento con un mayor número de posibles interacciones fue el fluconazol involucrado en 22 tipos de interacciones; seguido del omeprazol con 17, aunque con mayor número de casos; la dexametasona con 16 interacciones y 50 casos; el sulfametoxazol con 13 interacciones y 43 casos; seguido por el metronidazol y la amikacina con 12 interacciones medicamentosas, 16 y 83 casos respectivamente.





Tabla 13. Medicamentos utilizados con mayor frecuencia.

Fármaco	Grupo terapéutico	Número de pacientes	%
Omeprazol	Inhibidor de la bomba de protones	146	93.6
Amikacina	Antibiótico	64	41.6
Ceftazidima	Antibiótico	59	38.3
Ceftriaxona	Antibiótico	56	36.4
Dexametasona	Glucocorticoide	54	35.1
Alopurinol	Antigotoso	51	32.7
Ertapenem	Antibiótico	49	31.8
Paracetamol	Analgésico	37	24.0
Fluconazol	Antifúngico	37	24.0
Meropenem	Antibiótico	35	22.7
Clorfeniramina	Antihistamínico	32	20.1
Citarabina (Ara-C)	Agente antineoplásico	31	20.1
Tramadol	Analgésico opiáceo	31	20.1
Anfotericina B	Antifúngico	31	20.1
Metilprednisolona	Glucocorticoide	31	20.1
Vancomicina	Antibiótico	30	19.5
Metoclopramida	Antiemético	29	18.8
Ondansetrón	Antiemético	26	16.9
Metronidazol	Antiparasitario	26	16.9
Aciclovir	Antiviral	25	16.2
Picosulfato sódico	Laxante	25	16.2
Furosemida	Diurético	23	14.9
Mesna	Agente detoxificante por antineoplásico	22	14.3
Trimetoprim	Antibiótico	21	13.6
Sulfametoxazol	Antibiótico	21	13.6
Ciclofosfamida (CFA)	Agente antineoplásico	20	13.0
Clindamicina	Antibiótico	18	11.7
Leucovorin (LCV)	Agente detoxificante por antineoplásico	15	9.7
Claritromicina	Antibiótico	15	9.7
Vincristina (VCR)	Agente antineoplásico	13	8.4
Metotrexato (MTX)	Agente antineoplásico	12	7.8
Etopósido (VP-16)	Agente antineoplásico	12	7.8



Tabla 14. Medicamentos no antineoplásicos con mayor potencial de Interacciones Medicamentosas (IM).

Fármaco	Grupo terapéutico	Número de IM	Número de casos
Fluconazol	Antifúngico	22	111
Omeprazol	Inhibidor de la bomba de protones	17	127
Dexametasona	Glucocorticoide	16	50
Sulfametoxazol	Antibiótico	13	43
Metronidazol	Antiparasitario	12	16
Amikacina	Antibiótico	12	83
Difenilhidantoína	Analgésico adyuvante	11	17
Voriconazol	Antifúngico	11	27
Aciclovir	Antiviral	10	51
Claritromicina	Antibiótico	10	12
Ceftriaxona	Antibiótico	10	28
Ketorolaco	AINE's	09	16
Prednisona	Glucocorticoide	09	12
Hidrocortisona	Glucocorticoide	08	19
Ceftazidima	Antibiótico	08	24
Efavirenz	Antiviral	08	18
Furosemida	Diurético	08	26
Ondansetrón	Antiemético	07	39



2.0 Tratamiento antineoplásico con mayor potencial de interacciones medicamentosas (IM).

En cuanto a medicamentos antineoplásicos, la tabla 15 muestra que la doxorubicina presentaría 7 tipos de interacciones diferentes, la vincristina y el etopósido en 6; el metotrexato junto con la daunorubicina en 3 y la ciclofosfamida en 2.

En el anexo 3, se presentan todas y cada una de las interacciones, su clasificación, el grado de acuerdo a la relevancia clínica proporcionado por el programa en línea utilizado y una breve descripción del mecanismo de interacción.

Tabla 15. Medicamentos antineoplásicos con mayor potencial de interacciones medicamentosas (IM).

Fármaco	Grupo terapéutico	Número de IM	Número de casos
Doxorubicina	Antraciclina	07	14
Vincristina	Alcaloide de la vinca	06	15
Etopósido	Epipodofilotoxina	06	11
Metotrexato	Antifólico	03	12
Daunorubicina	Antraciclina	03	03
Ciclofosfamida	Mostaza nitrogenada	02	11

Durante el período de estudio, en los 154 pacientes incluidos, se observó un total de 190 posibles interacciones medicamentosas diferentes. De estos pacientes, 75% (Intervalo de confianza 95% 68-82%) estuvieron en riesgo de presentar por lo menos una interacción farmacológica.

3.0 Relevancia clínica, mecanismos y número de casos de las interacciones.

De las interacciones teóricas, clasificadas de acuerdo al programa en línea utilizado en función de la posible relevancia clínica, únicamente el 2,1% fueron de tipo contraindicado mientras que el 31.1% resultaron menores o poco significativas. Un mayor número de interacciones medicamentosas fueron significativas representando más del 56% de las interacciones y finalmente las interacciones clasificadas como serias representaron el 10.5% de las interacciones como se muestra en la siguiente tabla.



Tabla 16. Medicamentos y posibles Interacciones Medicamentosas (IM)**Frecuencia, clasificación y mecanismos de interacción potenciales.**

Variable	Número IM	%
Número de interacciones medicamentosas potenciales	190	100%
Número de interacciones medicamentosas potenciales por paciente mediana (rango)	2 (0-24)	N/A
Grado de las interacciones medicamentosas:		
Contraindicada	04	2.1
Seria	20	10.5
Significativa	107	56.3
Menor	59	31.1
Mecanismo de las interacciones medicamentosas:		
Incompatibilidad	01	0.5
Farmacocinética	137	72.1
Farmacodinámica	52	27.4

Las 190 interacciones medicamentosas, se clasificaron en 3 categorías: a) Incompatibilidad, haciendo alusión a las interacciones físico-químicas, b) farmacocinéticas y c) farmacodinámicas. Se observó que la mayoría de las interacciones potenciales fueron de tipo farmacocinético con un 72.1% seguido por las interacciones de origen farmacodinámico que fueron de un 27.4% y únicamente se tuvo un caso de incompatibilidad como se muestra en la figura 3.

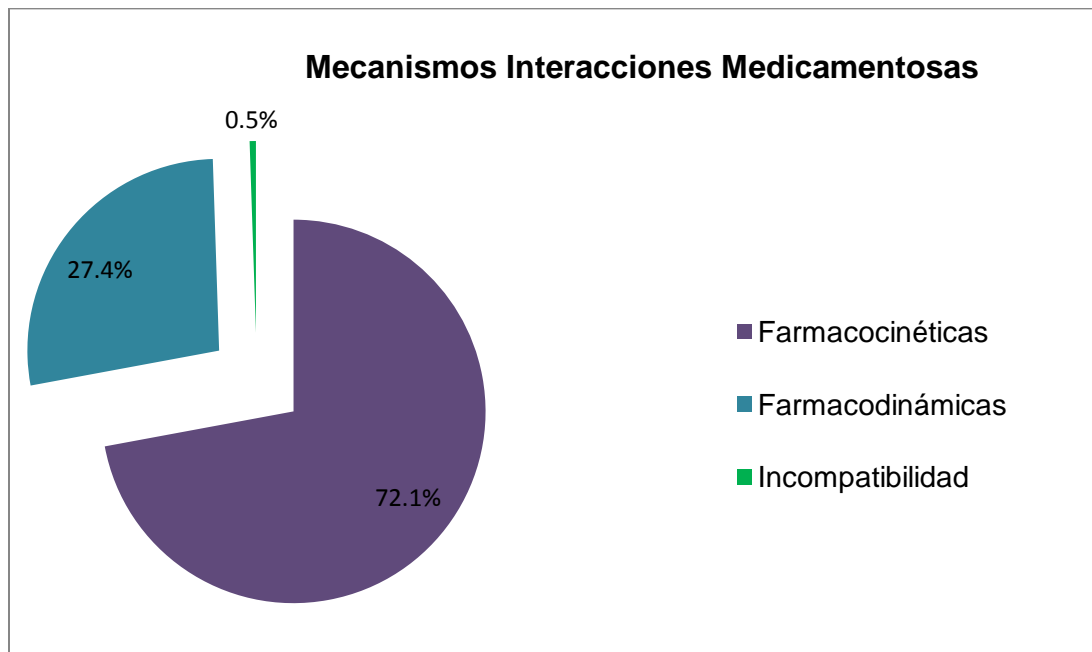


Figura 3. Mecanismos de las Interacciones medicamentosas (IM)

Los resultados de los medicamentos involucrados en las posibles interacciones farmacológicas en función de la relevancia clínica, se muestran en las tablas 17 y 18.

Se observa que de las interacciones contraindicadas con terapia soporte resalta el fluconazol seguido por la amikacina. En cuanto a las interacciones serias, la claritromicina y el ondansetrón presentan mayor número de casos.

Con respecto a las interacciones significativas, se observa nuevamente el fluconazol, el sulfametoxazol y la dexametasona.

En el caso de los medicamentos antineoplásicos, de acuerdo a la severidad, no se observan interacciones contraindicadas potenciales; sin embargo, se halló una posible interacción seria y dos significativas con el metotrexato: con la amoxicilina, omeprazol y fenitoína respectivamente; por otra parte la daunorubicina, vincristina y la hidroxiurea también generan interacciones significativas y finalmente tanto la doxorubicina, el etopósido, la ciclofosfamida y la vincristina se aprecian con el mayor número de interacciones menores.

**Tabla 17. Medicamentos no antineoplásicos involucrados en interacciones medicamentosas (IM) de acuerdo a la relevancia clínica.**

Fármaco	Grupo	Contraindicada	Seria	Significativa	Menor
Fluconazol	Antifúngico	01	03	14	01
Amikacina	Antibiótico	01	02	05	04
Voriconazol	Antifúngico	01	01	05	02
Ceftriaxona	Antibiótico	01	01	02	06
Anfotericina B	Antifúngico	01	01	02	02
Rifampicina	Antibiótico	01	N/A	03	01
Amiodarona	Antiarrítmico	01	01	01	01
Gluconato Ca	Suplemento	01	N/A	01	02
Claritromicina	Antibiótico	N/A	05	03	02
Ondansetrón	Antiemético	N/A	03	03	01
Acenocumarol	Anticoagulante	N/A	02	04	N/A
Ciclosporina	Inmunosupresor	N/A	02	04	N/A
Moxifloxacino	Antibiótico	N/A	02	03	N/A
Alopurinol	Antigotoso	N/A	02	N/A	N/A
Omeprazol	IBP*	N/A	01	11	04
Sulfametoxazol	Antibiótico	N/A	01	09	03
Dexametasona	Glucocorticoide	N/A	N/A	08	05
Metronidazol	Antiparasitario	N/A	N/A	07	02
Ritonavir	Antiviral	N/A	01	06	N/A
Difenilhidantoína	Analgésico adyuvante	N/A	N/A	06	02
Trimetoprim	Antibiótico	N/A	N/A	06	N/A
Furosemida	Diurético	N/A	N/A	02	06
Aciclovir	Antiviral	N/A	01	04	05
Ketorolaco	AINE's**	N/A	N/A	05	04
Ceftazidima	Antibiótico	N/A	N/A	04	04
Naproxeno	AINE's**	N/A	N/A	01	03

* Inhibidor de la Bomba de Protones

**Anti-Inflamatorios No Esteroideos





Tabla 18. Medicamentos antineoplásicos involucrados en interacciones medicamentosas (IM) de acuerdo a la relevancia clínica.

Fármaco	Grupo terapéutico	Contraindicada	Seria	Significativa	Menor
Metotrexato	Antifólico	N/A	01	02	N/A
Daunorubicina	Antraciclina	N/A	N/A	03	N/A
Vincristina	Alcaloide de la vinca	N/A	N/A	01	05
Doxorubicina	Antraciclina	N/A	N/A	N/A	07
Etopósido	Epipodofilotoxina	N/A	N/A	N/A	06
Ciclofosfamida	Mostaza nitrogenada	N/A	N/A	N/A	02
Hidroxiurea	Urea sustituida	N/A	N/A	01	N/A

En la tabla 19 se muestran los casos de las interacciones que se pudieron presentar en más de un paciente, las interacciones restantes se presentan junto con estas en el anexo 3 con una breve descripción, mecanismo y severidad.

Tabla 19. Interacciones medicamentosas (IM) por número de casos.

Interacción Medicamentosa	Casos	Interacción Medicamentosa	Casos
Interacciones con antineoplásicos			
Ciclofosfamida con alopurinol	10	Etopósido con fluconazol	02
Metotrexato con omeprazol	09	Etopósido con prednisona	02
Vincristina con dexametasona	08	Etopósido con efavirenz	02
Doxorubicina con dexametasona	05	Vincristina con efavirenz	02
Etopósido con metilprednisolona	03	Carboplatino con ifosfamida	02
Doxorubicina con fluconazol	03	Vincristina con fluconazol	02
Doxorubicina con efavirenz	02	Metotrexato con amoxicilina	02
Interacciones con medicamentos no antineoplásicos			
Omeprazol con fluconazol	36	Fluconazol con claritromicina	03
Fluconazol con amikacina	20	Omeprazol con ciclosporina	03
Furosemida con ceftriaxona	08	Omeprazol con efavirenz	03
Aciclovir con vancomicina	10	Acenocumarol con omeprazol	03





Tabla 19. Interacciones medicamentosas (IM) por número de casos. Continuación

Interacción Medicamentosa	Casos	Interacción Medicamentosa	Casos
Omeprazol con ondansetrón	24	Fluconazol con ondansetrón	03
Omeprazol con sulfametoxazol	20	Metilprednisolona con metformina	03
Amikacina con anfotericina B	21	Efavirenz con emtricitabina	03
Amikacina con vancomicina	16	Efavirenz con tenofovir	03
Amikacina con aciclovir	14	Difenilhidantoína con ondansetrón	02
Anfotericina B con vancomicina	12	Dexametasona con voriconazol	02
Fluconazol con trimetoprim	10	Fluconazol con ciclosporina	02
Omeprazol con voriconazol	12	Fluconazol con difenilhidantoína	02
Aciclovir con ceftazidima	10	Fluconazol con hidrocortisona	02
Aciclovir con anfotericina B	10	Fluconazol con metilprednisolona	02
Fluconazol con sulfametoxazol	10	Fluconazol con prednisona	02
Anfotericina B con hidrocortisona	08	Fluconazol con amiodarona	02
Ceftriaxona con ceftazidima	08	Metronidazol con amiodarona	02
Dexametasona con ondansetrón	07	Metronidazol con sulfametoxazol	02
Omeprazol con ciprofloxacino	06	Ceftriaxona con dicloxacilina	02
Furosemida con gluconato de calcio	06	Prednisona con ciclosporina	02
Dexametasona con furosemida	06	Sulfametoxazol con efavirenz	02
Dexametasona con anfotericina B	05	Aciclovir con naproxeno	02
Voriconazol con amikacina	05	Difenilhidantoína con acetaminofen	02
Ceftriaxona con ketorolaco	04	Alopurinol con enalapril	02
Omeprazol con difenilhidantoína	04	Dexametasona con metformina	02
Dexametasona con fluconazol	04	Furosemida con hidrocortisona	02
Dexametasona con ketorolaco	04	Ketorolaco con ciprofloxacino	02
Metronidazol con hidrocortisona	03	Tramadol con clorfeniramina	02

A partir del número de casos de las interacciones considerando su gravedad, se pudieron clasificar por incompatibilidad, farmacocinéticas y farmacodinámicas como se muestra en la figuras 4.



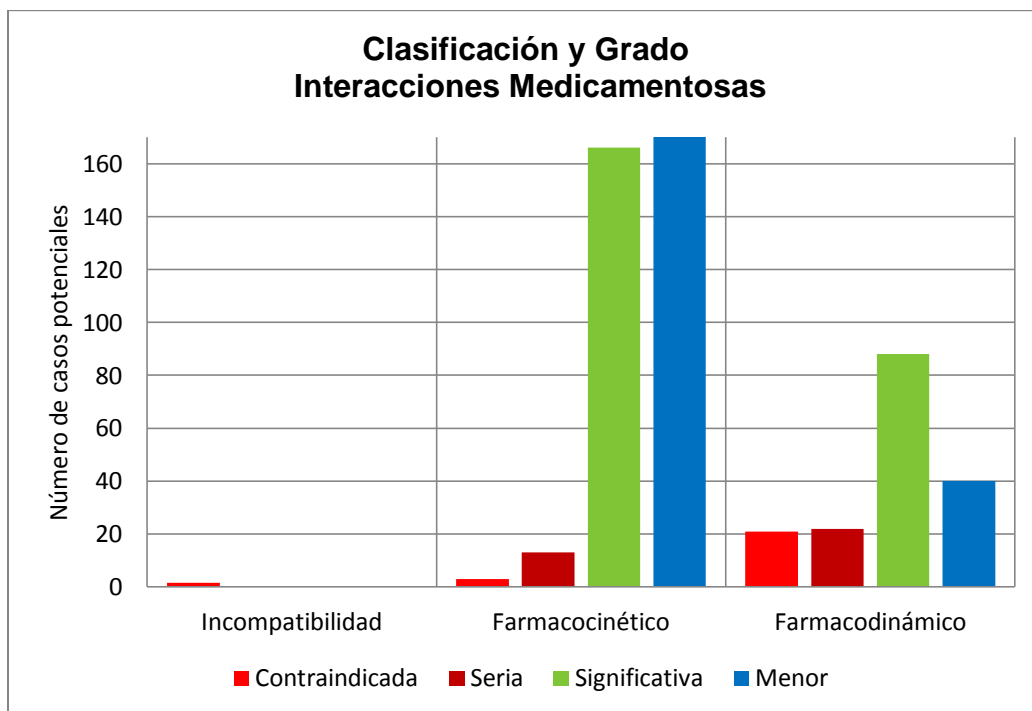


Figura 4. Clasificación y grado de las Interacciones Medicamentosas potenciales

Las interacciones de tipo contraindicadas hacen referencia al uso de medicamentos cuya combinación no debe ser utilizada debido a que pueden causar daños al paciente por lo que para su uso, es necesario medir riesgos/beneficios al utilizar dicha combinación.

Las interacciones catalogadas por el programa en línea como serias, no están exentas de generar daño al paciente por lo que se requiere intervención médica y se sugiere utilizar otra alternativa terapéutica. Las de tipo significativo pueden o no requerir la intervención médica y requieren un monitoreo constante y finalmente las interacciones menores que tienen un efecto clínico limitado pero también deben monitorearse.

Las interacciones farmacocinéticas, estuvieron asociadas en mayor medida al metabolismo CYP450 ya sea 3A4, 2C9, 2C10, 2C19, 1A2, 2E1 o 2D6 las cuales podrían modificar el metabolismo hepático de alguno de los medicamentos. Otras posibles interacciones involucrarían a la glicoproteína-p.

De las interacciones farmacodinámicas, se encontró que la mayoría fueron de grado significativo seguidas por las menores y en general se debieron en mayor medida al sinergismo incrementando la toxicidad.



4.0 Estrategias para la prevención de Interacciones Medicamentosas (IM)

Ante la posibilidad de que se presente alguna interacción medicamentosa, es necesario evaluar si es de relevancia clínica, de no ser así se debe continuar con el tratamiento. De ser clínicamente relevante, debe evaluarse la necesidad de los medicamentos involucrados en la interacción y de ser posible descartar el medicamento que no es fundamental. Cuando ambos medicamentos son necesarios, una alternativa sería buscar medicamentos del mismo grupo terapéutico u otro grupo terapéutico y cambiar el fármaco.

A partir de los resultados anteriores, es posible proponer algunas alternativas o estrategias para la prevención de interacciones medicamentosas que podrían ser más importantes en el servicio oncohematológico como se muestra en tabla 20.

Tabla 20. Propuesta de estrategias para el manejo de Interacción Medicamentosa (IM)

Interacción Medicamentosa	Prevención y alternativas
Omeprazol con ondansetrón	Es un tipo de interacción menor pero por su frecuencia, es importante considerar que el omeprazol puede disminuir el efecto antiemético del ondansetrón por lo que una alternativa recomendable es el uso de metoclopramida. ⁽⁵⁸⁾
Amikacina con anfotericina B	La combinación aumenta el efecto nefrotóxico de ambos. Su uso en los pacientes oncohematológicos es necesario por la neutropenia por la que pueden cursar. Las principales recomendaciones son la sustitución de la formulación de anfotericina deoxicolato por anfotericina liposomal, el monitoreo de la función renal y electrolitos. De igual forma el monitoreo de los niveles séricos de los medicamentos cuyos cambios en la concentración o niveles pueden predecir daños a nivel renal. ⁽⁵⁹⁾
Anfotericina B con hidrocortisona	La hidrocortisona potencia la inducción de hipokalemia por la anfotericina y contribuye a la cardiomegalia reversible y falla congestiva cardíaca. La retención de agua y sal aunada a la hidrocortisona es aumentada por la hipokalemia que es causada por la anfotericina B. ⁽⁵⁹⁾ Es importante que ante esta combinación, sea monitoreado el estado electrolítico, de fluidos y función cardíaca de los pacientes.





Tabla 20. Propuesta de estrategias para el manejo de IM. Continuación.

Interacción Medicamentosa	Prevención y alternativas
Amikacina con vancomicina	Interacciones de tipo significativo, la vancomicina incrementa la nefrotoxicidad de los aminoglucósidos. La concentración de ambos medicamentos debe ser monitoreada y el régimen de dosificación ajustado para mantener la concentración sérica. ⁽⁶⁰⁾
Aciclovir con anfotericina B Amikacina con aciclovir	Interacciones de tipo serio y significativo respectivamente. Su combinación aumenta el efecto nefrotóxico y ototóxico. Su uso en los pacientes oncohematológicos es necesario por la neutropenia por la que pueden cursar. Las recomendaciones son la sustitución de la formulación de anfotericina deoxicolato por anfotericina liposomal, el monitoreo de la función renal y electrolitos. ⁽⁵⁹⁾
Amikacina con ciclosporina	Interacciones de tipo serio o significativo en donde la combinación de los medicamentos tiene un efecto nefrotóxico y producen daño renal aditivo. Los pacientes que reciben esta combinación, deben ser monitoreados de cerca por el posible desarrollo de falla renal. Los niveles séricos de ambos medicamentos, deben ser monitoreados cada 2 o 3 días. ⁽⁶⁰⁾
Omeprazol con metotrexato	Interacción de tipo significativa, el omeprazol incrementa los niveles del metotrexato. Este tipo de interacción se debe monitorear de cerca sobre todo cuando el paciente se encuentra bajo dosis altas de metotrexato. Para evitar la interacción se sugiere la suspensión del omeprazol días antes de la administración del metotrexato. Si el uso es necesario, se debe monitorear y vigilar niveles séricos del metotrexato. Una alternativa al uso del omeprazol es la ranitidina.

Tabla 20. Propuesta de estrategias para el manejo de IM. Continuación

Interacción Medicamentosa	Prevención y alternativas
Metotrexato con amoxicilina	Interacción de tipo significativa, la amoxicilina incrementa los niveles del metotrexato. Este tipo de interacción se debe monitorear de cerca. Para evitar la interacción se sugiere un cambio en el esquema de antibióticos. Si el uso es necesario, se debe monitorear y vigilar los niveles séricos del metotrexato.
Fluconazol con amiodarona Fluconazol con moxifluoxacino Fluconazol con ondansetrón Fluconazol con TMP-SMX Itraconazol con TMP-SMX Voriconazol con TMP-SMX Voriconazol con claritromicina Voriconazol con ondansetrón Amiodarona con ondansetrón TMP-SMX con claritromicina TMP-SMX con moxifluoxacino Moxifluoxacino con claritromicina	Existen varias combinaciones medicamentosas que incrementan el intervalo QT en el electrocardiograma. Los medicamentos involucrados por la capacidad de inducir arritmia que presentan evidencia clínica son la amiodarona y claritromicina. Otros medicamentos como el voriconazol, moxifluoxacino y ondansetrón presentan informes aislados y por último los medicamentos como fluconazol, TMP-SMX e itraconazol presentan informes dudosos. La prolongación del intervalo puede ser aumentada por la administración de fármacos que tienen la misma propiedad farmacodinámica, así como los medicamentos que inhiben su eliminación sistémica y fármacos que reducen los niveles séricos de potasio por lo que es recomendada la medición periódica de los niveles plasmáticos de potasio. La principal recomendación es identificar los medicamentos que incrementan este intervalo y dentro de un mismo grupo farmacológico, evaluar cual tiene un menor potencial para incrementar el intervalo y hacer el cambio. Un ejemplo de esto es la sustitución de la claritromicina por la azitromicina que tiene un menor potencial de prologar el período QT. ⁽⁶¹⁾ Es importante y recomendado que previo a la prescripción de los medicamentos mencionados, se realice una medición del intervalo y evitar su prescripción en pacientes con un período QT previamente alargado.



Tabla 20. Propuesta de estrategias para el manejo de IM. Continuación.

Interacción Medicamentosa	Prevención y alternativas
Ceftriaxona con enoxaparina	Interacción de tipo seria, la administración de ambos medicamentos tiene un efecto aditivo de acción anticoagulante y antiplaquetario por lo que se requiere evaluar la estabilidad hemodinámica del paciente y monitoreo de parámetros de coagulación. Evitar la utilización de cefalosporinas como la ceftriaxona con enoxaparina. De ser posible sustituir por otro antibiótico como fluoroquinolona.
Alopurinol con captopril Alopurinol con enalapril	Tipo de interacción seria ya que su combinación pone en riesgo al paciente de presentar anafilaxia o el síndrome de Stevens Johnson atribuible al alopurinol. Se recomienda un monitoreo constante y de ser posible sustituir el alopurinol por probenecid que tiene un tipo de interacción menor con el captopril o enalapril al poder aumentar sus efectos.
Alopurinol con hidroxiurea	Interacción de tipo significativa, la combinación de estos medicamentos incrementa el riesgo de mielosupresión. De ser necesaria la administración de un medicamento para evitar la hiperuricemia, una posible alternativa sería el probenecid, sin embargo, la hidroxiurea incrementa los niveles del probenecid por lo que un ajuste de dosis es necesario. ⁽⁶²⁾
Omeprazol con itraconazol Omeprazol con ciprofloxacino Omeprazol con micofenolato de mofetilo Omeprazol con glibenclamida Omeprazol con fumarato ferroso	Para que exista la interacción ambos medicamentos deben ser administrados por vía oral. El omeprazol disminuye los niveles de absorción de los diferentes medicamentos al aumentar el pH gástrico. Lo recomendable es ajustar tiempos diferentes de administración con dos horas de diferencia.



La evaluación de las interacciones anteriores únicamente se muestran en pares y fueron seleccionadas por su frecuencia y severidad; sin embargo, es importante recordar que la selección de medicamentos no es tarea fácil y que su prescripción no se limita a dos medicamentos, sino que involucra un gran número de fármacos que pueden interactuar entre sí y que a su vez pueden afectar el efecto de un tercer medicamento sobre todo en pacientes hospitalizados pluripatológicos y polimedificados.

Las alternativas terapéuticas deben evaluarse por paciente e involucrar todo el esquema farmacológico, valorando todas las opciones, disminuyendo el número de medicamentos y las posibles interacciones generadas.

Este trabajo generó información sobre el uso de medicamentos en pacientes oncohematológicos hospitalizados, las interacciones farmacológicas a las que pueden estar expuestos y los medicamentos que se relacionan con dichas interacciones. Esta información permitirá identificar a los pacientes en riesgo y promoverá un seguimiento terapéutico para la prevención de interacciones que pudieran generar daños al paciente.





CONCLUSIONES

- Los pacientes oncohematológicos hospitalizados en el primer piso del Instituto Nacional de Cancerología se encuentran en riesgo constante de sufrir interacciones medicamentosas debido a que reciben simultáneamente un gran número de medicamentos.
- El análisis de los 253 expedientes de pacientes oncohematológicos hospitalizados mostró que:
 - La mediana de uso de medicamentos fue de 7 por paciente con un rango de 2 a 29 medicamentos durante la estancia hospitalaria.
 - Se prescribieron 110 medicamentos diferentes de los cuales 72 podrían presentar interacciones medicamentosas.
 - Los medicamentos implicados en el mayor número de interacciones fueron el fluconazol, el omeprazol, la dexametasona, el sulfametoxazol, el metronidazol y la amikacina. De los medicamentos antineoplásicos destacan la doxorubicina, la vincristina, el etopósido, metotrexato y la daunorubicina.
 - Se encontraron un total de 190 interacciones potenciales y 56% fueron de tipo significativo.
 - Por su mecanismo, las interacciones fueron en su mayoría de tipo farmacocinético con un 72.1% de los casos, de tipo menor y asociadas en mayor medida al metabolismo.
 - En cuanto a las interacciones de tipo farmacodinámico, la mayoría fueron de grado significativo y están asociadas en mayor medida al sinergismo lo cual podría incrementar la toxicidad.
 - El 75% de los pacientes estuvieron en riesgo de presentar por lo menos una interacción farmacológica.
 - El uso del programa Medscape *On line*® permite en gran medida, la detección de posibles interacciones medicamentosas en un tiempo corto, por lo que representa una herramienta útil en el seguimiento terapéutico del paciente.





- A partir de los resultados obtenidos fue posible proponer algunas estrategias para prevenir las interacciones medicamentosas:
 - Monitoreo general de la respuesta terapéutica.
 - Hacer ajustes de dosis u horarios diferentes de administración cuando sea necesario.
 - Sustituir medicamentos y utilizar alternativas terapéuticas cuando sea requerido.
 - Cuando sean utilizados medicamentos con potencial efecto dañino sobre sistema renal, es necesario monitorear la función renal y electrolitos. Monitoreo de los niveles séricos de medicamentos cuyos cambios en la concentración pueden generar daños al sistema renal. Establecer un régimen de dosificación ajustado para mantener la concentración sérica de medicamentos que incrementen la nefrotoxicidad.
 - Monitoreo constante de la función cardíaca de los pacientes, los niveles de potasio y evaluar la estabilidad hemodinámica del paciente.
 - Finalmente los pacientes bajo alguna combinación medicamentosa potencial para interaccionar, sin alternativa terapéutica y cuya combinación es por razón necesaria, deberán vigilarse evaluado síntomas y como cursa el paciente a lo largo de su tratamiento para prevenir o controlar las reacciones adversas que del tratamiento se deriven.





REFERENCIAS

1. GLOBOCAN (IARC) (2008) Section of Cancer Information.
Documento revisado el 11 de diciembre de 2011, de:
<http://globocan.iarc.fr/factsheets/populations/factsheet.asp?uno=900>
 2. Organización Mundial de la Salud (2011). Centro de prensa. Cáncer. Nota descriptiva No. 297, Octubre de 2011.
Documento revisado el 11 de diciembre de 2011, de:
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/>
 3. Aguilar JL, Guanyabens C, Romero P, Peláez R, Fernández S, Mata J, Valentí P, Carbayo J, Batet C, Santamaría J. "Dolor en hematología clínica". Rev Soc Esp Dolor. 2010; 17(1): 32-50.
 4. Adams R. V, Gary C. Y. Chapter 135 "Lymphomas". En: Dipiro T. J, Talbert L. R, Yee C. G, Matzke R. G, Wells G. B, Posey M. L. *Pharmacotherapy: A Phathophysilogic Approach*. 7ª ed. EUA: Mc. GrawHill; 2008. pp. 2219-2243.
 5. Arranz Sáenz R, Gil Fernández JJ, Fernández-Rañada de la Gándara JM. Capítulo 9. "Tratamiento del linfoma de Hodgkin". En: Fernández Rañada de la Gándara J. M, Alegre Amor A. *Terapia en oncohematología*. 3ª ed. Madrid, España: Elsevier; 2005. pp. 184-203.
 6. Hernández Rivera G, Aguayo González A, Cano Castellanos R, Loarca Piña L. "Actualidades terapéuticas en el tratamiento de linfoma no Hodgkin". Gac Méd Méx. 2008; 144(3): 275-277.
 7. Arranz Sáenz R, Martí Ballesteros E, Osorio Prendes S. Capítulo 10. "Tratamiento del linfoma de los linfomas no Hodgkin agresivos". En: Fernández Rañada de la Gándara J. M, Alegre Amor A. *Terapia en oncohematología*. 3ª ed. Madrid, España: Elsevier; 2005. pp. 204-235.
 8. Leather L. H, Bickert Poon B. Chapter 137 "Acute leukemias". En: Dipiro T. J, Talbert L. R, Yee C. G, Matzke R. G, Wells G. B, Posey M. L. *Pharmacotherapy: A Phathophysilogic Approach*. 7ª ed. EUA: Mc. GrawHill; 2008. pp 2259-2280.
 9. Pick M. A, Devetten M, McGuire R. T. Chapter 138 "Chronic leukemias". En: Dipiro T. J, Talbert L. R, Yee C. G, Matzke R. G, Wells G. B, Posey M. L. *Pharmacotherapy: A Phathophysilogic Approach*. 7ª ed. EUA: Mc. GrawHill; 2008. pp 2281-2293.
-





10. Lassaletta Atienza A, Sevilla Navarro J, Tomás Martínez JF, Madero López L. Capítulo 5. "Tratamiento de la leucemia aguda linfoblástica" En: Fernández Rañada de la Gándara J. M, Alegre Amor A. *Terapia en oncohematología*. 3ª ed. Madrid, España: Elsevier; 2005. pp 107-122
11. Figera Álvarez A, Blázquez Goñi C, Gómez García de Soria V. Capítulo 4. "Tratamiento de la leucemia aguda mieloide". En: Fernández Rañada de la Gándara J. M, Alegre Amor A. *Terapia en oncohematología*. 3ª ed. Madrid, España: Elsevier; 2005. pp 73-106.
12. Loscertales Pueyo J, Vázquez Sell L, Font López P. Capítulo 8. "Tratamiento de la leucemia linfática crónica y otros síndromes linfoproliferativos crónicos". En: Fernández Rañada de la Gándara J. M, Alegre Amor A. *Terapia en oncohematología*. 3ª ed. Madrid, España: Elsevier; 2005. pp 172-183.
13. Steegmann Olmedillas JL, Gómez García de Soria V, Córdoba Mascuñano R. Capítulo 6. "Tratamiento de la leucemia mieloide crónica". En: Fernández Rañada de la Gándara J. M, Alegre Amor A. *Terapia en oncohematología*. 3ª ed. Madrid, España: Elsevier; 2005. pp 123-142.
14. Alegre Amor A, Martínez Chamorro C, Escudero Soto A, Aguado Bueno B. Capítulo 12 "Tratamiento del mieloma múltiple y otras gammopatías monoclonales". En: Fernández Rañada de la Gándara J. M, Alegre Amor A. *Terapia en oncohematología*. 3ª ed. Madrid, España: Elsevier; 2005. pp. 265-293
15. McGuire R. T. Chapter 139 "Multiple Myeloma". En: Dipiro T. J, Talbert L. R, Yee C. G, Matzke R. G, Wells G. B, Posey M. L. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*. 7ª ed. EUA: Mc. GrawHill; 2008. pp 2295-2307.
16. Alonso Alonso A, Martínez Chamorro C, García Noblejas A. Capítulo 23. "Cuidados paliativos en el paciente oncohematológico". En: Fernández Rañada de la Gándara J. M, Alegre Amor A. *Terapia en oncohematología*. 3ª ed. Madrid, España: Elsevier; 2005. pp. 480-491
17. Sanz Ortíz J, Camacho MD, Gómez González R, Muñoz Langa J. Capítulo 1.2 "Opioides y medicina paliativa". En: Cervera Grau JM, Dicenta Gisbert F, Mateú Puchades A, Molina Aracil J, Pérez Rodríguez S, Cortijo Torres M, et. al. *Manual del*





- tratamiento soporte en el paciente oncológico*. Valencia, España: Editorial: María Beltrán; 2008. pp. 53-62.
18. Juan Vidal OJ, Gómez Robles J, Molina Aracil J, Pla Jiménez H, Alberdi M. Capítulo 2. “Cuidados de la cavidad oral y síntomas respiratorios”. En: Cervera Grau JM, Dicenta Gisbert F, Mateú Puchades A, Molina Aracil J, Pérez Rodríguez S, Cortijo Torres M, et. al. *Manual del tratamiento soporte en el paciente oncológico*. Valencia, España: Editorial: María Beltrán; 2008. pp. 63-88.
19. Solano Antolinos J, Sánchez Sánchez, S, AbD Corpa E, Estrada Lorenzo JM, Martínez Corbalan JM. “Recuperando evidencias en pacientes oncohematológicos: Mucositis, dolor y satisfacción (1ª Parte)”. NURE Inv. 2008; 5(37): Documento revisado el 11 de enero de 2012, de:
http://www.fuden.es/originales_detalle.cfm?ID_ORIGINAL=112&ID_ORIGINAL_INI=1
20. Solimando D. *Drug Information Handbook for oncology*. Ohio, EUA: Lexi-Comp; 2005. pp. 960-1013.
21. Esquerdo G, Frau A, Sola E. Capítulo 4. “Síntomas Intestinales”. En: Cervera Grau JM, Dicenta Gisbert F, Mateú Puchades A, Molina Aracil J, Pérez Rodríguez S, Cortijo Torres M, et. al. *Manual del tratamiento soporte en el paciente oncológico*. Valencia, España: Editorial: María Beltrán; 2008. pp. 111-122.
22. López Bárcena J. Capítulo 23. “Fármacos útiles en el tratamiento de la diarrea”. En: Rodríguez Carranza R, Vidrio López H, Campos Sepúlveda A. E. Guía de farmacología y terapéutica. 2ª ed. México: Mc Graw Hill; 2007. pp. 154-156.
23. Abad-Corpa E, Mesenguer-Liza C, Martínez-Corbalán JT, Zarate-Riscal L, Caravaca-Hernández A, Paredes-Sidrachde Cardona A, Carrillo-Alcazar A. “Estudio descriptivo sobre resultados de salud de pacientes oncohematológicos e intervenciones enfermeras”. *Enferm. Clin.* 2009; 19(4):184–190.
24. Díaz Pedroche C, Salavert M, Aguado JM, Jarque I, Lizasoain M, Sanz MA. “Evaluación individualizada del riesgo de infecciones en el paciente oncohematológico”. *Rev Esp Quimioterap*, 2006; 19(2):117-129.
25. Mateos M. C, Arguiñano J. M, Oyarzábal F. J. “Infecciones en pacientes oncohematológicos no trasplantados”. *An. Sist. Sanit. Navar.* 2005; 28(1): 59-81.





26. Díaz Medavilla J, De la Cámara R. “Avances en el soporte de pacientes oncohematológicos”. *Haematologica* (ed. Esp.). 2002; 87(supl. 1): 220-226.
27. Fortún J. “Principales infecciones en el paciente oncológico: manejo práctico”. *An. Sist. Sanit. Navar.* 2004; 27(supl. 3): 17-31.
28. Fish N. D. Chapter 126 “Infections in Immunocompromised patients”. En: Dipiro T. J, Talbert L. R, Yee C. G, Matzke R. G, Wells G. B, Posey M. L. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*. 7ª ed. EUA: Mc. GrawHill; 2008. pp 2003-2024.
29. Gómez García de Soria V, Góngora Otegui E, De la Cámara Llanzá R, Fernández Rañada de la Gándara JM. Capítulo 19. “Terapia antibacteriana en el paciente oncohematológico”. En: Fernández Rañada de la Gándara J. M, Alegre Amor A. *Terapia en oncohematología*. 3ª ed. Madrid, España: Elsevier; 2005. pp. 399-411.
30. Jiménez T. V, Borrás A. C, Climente M. M. “Calidad farmacoterapéutica”. Publicación de la Universidad de Valencia 2006 pp. 589
31. Chumney E. C, Robinson L. C. *The effects of pharmacist interventions on patients with polypharmacy*. *Pharmacy Practice* 2006; 4(3): 103-109.
32. Baños MMI, Barreto RA. “Estudio de utilización de medicamentos en un Hospital Obstétrico del Estado de Puebla”. *inFÁRMate*. 2011; 27(7):39-57.
33. Herrera, J. *Manual de Farmacia Clínica y Atención Farmacéutica*. Elsevier. Madrid, España, 2003, pp. 263-278, 285-295.
34. Galetta BDD, Calderón de CL, Durán de GMG, Nuñez MTJ. “Detección de interacciones medicamentosas, en pacientes ingresados a la unidad de cuidados intensivos del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes”. *VITAE Academia Biomédica Digital*. 2005; 25: 1-17.
35. López-Picazo FJJ, Bernal MJM, Sánchez RJF, Simarro CE, Agulló RF. “Tipificación de interacciones medicamentosas en medicina de familia y efectividad de una intervención para su mejora”. *Aten Primaria*. 2004; 34(1): 43-47.
36. National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention. “About medication errors”: Documento revisado el 6 septiembre 2011 de: <http://www.nccmerp.org/aboutMedErrors.html>





37. Otero LMJ, Codina JC, Tamés AM, Pérez EM. “Errores de medicación: estandarización de la terminología y clasificación”. *Farm Hosp (Madrid)*. 2003; 27(3): 137-149.
38. Sánchez GE, Fernández LLC, Giménez CJ, Fernández MN, Marin AI, Ynfante MJ. “Evaluación de errores en prescripciones antineoplásicas”. *Seguim Farmacoter*. 2003; 1(3): 105-109.
39. Amariles P, Giraldo NA, Faus MJ. “Interacciones medicamentosas: aproximación para establecer y evaluar su relevancia clínica”. *Med Clin (Bar)*. 2007; 129(1):27-35.
40. Plaza J, Álamo M, Torres P, Fuentes A, López F. “Interacciones medicamentosas y eventos adversos en fármacos utilizados en una unidad de cuidados intensivos”. *Rev Med Chile*. 2010; 130: 452-460.
41. Morales-Olivas FJ, Estaño L. “Interacciones medicamentosas. Nuevos aspectos”. *Med Clin (Bar)*. 2006; 127(7):269-275.
42. Galetta BDD, Calderón de CL, Durán de GMG, Nuñez MTJ. “Detección de interacciones medicamentosas, en pacientes ingresados a la unidad de cuidados intensivos del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes”. *VITAE Academia Biomédica Digital*. 2005; 25: 1-17.
43. Calvet A, Diez de Ulzurum M, Pérez MT, Esteras J. “Interacciones farmacológicas en tratamientos crónicos: medidas correctoras para su prevención en un área básica de salud rural”. *Aten Primaria*. 2001; 27: 33-37.
44. Marhuenda Requena E, Herrera González MD, Bravo Díaz L. Capítulo 13. “Reacciones adversas e interacciones”. En: Herrera J. *Manual de Farmacia Clínica y Atención Farmacéutica*. Elsevier. Madrid, España, 2003, pp. 263-281.
45. Linares B. A, Milián V. PM, Jiménez F. L, Chala T. JM, Alemán A. H, Betancourt R. Y, Rodríguez M. JM, Martín G. LM. “Interacciones medicamentosas”. *Acta Farm. Bonaerense*. 2002; 21(2):139-148.
46. Finley RS. “Drug Interactions in the Oncology Patient”. *Seminars in Oncology Nursing*. 1992; 8(2): 95-101.
47. Galindo Ocaña FJ. (2010). “Estudio de interacciones medicamentosas en pacientes pluripatológicos en atención primaria”. (Tesis de Doctorado-Universidad de Sevilla). Documento revisado el 21 de enero de 2012, de:





- http://fondosdigitales.us.es/media/thesis/1182/S_TD_PROV40.pdf
48. Tuset i Creus M. (2006). "Interacciones de los fármacos antirretrovirales: de la teoría a la práctica". (Tesis de Doctorado-Universidad de Barcelona).
Documento revisado el 21 de enero de 2012, de:
<http://www.tdx.cat/handle/10803/2843>
49. Organización Mundial de la Salud (2011). Centro de prensa. Medicamentos: Uso racional de los medicamentos. Nota descriptiva No. 338, Mayo de 2010.
Documento revisado el 11 de diciembre de 2011, de:
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs338/es/index.html>
50. Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2002 Instalación y operación de la farmacovigilancia, Secretaría de Salud, México, 2002.
51. Programa de acción específico 2007-2012 Sistema Integral de Calidad en Salud SICALIDAD. Subsecretaría de innovación y calidad.
Documento revisado el 10 de febrero de 2012, de:
http://www.calidad.salud.gob.mx/doctos/calidad/pa_sicalidad.pdf
52. Rodríguez-Terol A, Carballo M. O, Palma D, Santos-Ramos B, Molina T, Desongles T, Aguilar A. "Calidad estructural de las bases de datos de interacciones". *Farm Hosp.* 2009; 33(3): 134-136.
53. Fisher D, Knobf MT, Durivange HJ, Beaulieu NJ. *The Cancer Chemotherapy Handbook*. EUA: Mosby Handbook; 2003. pp. 104.
54. Munari L, Hart D, Morrone FB. Uso de omeprazol en el hospital universitario de Porto Alegre-RS (Brasil). *Seguim Farmacoter.* 2004; 2(4): 235-243.
55. Collazo H MM. La aplicación práctica de la farmacoeconomía en la utilización de los medicamentos en Cuba. *Rev. Bras. Cienc. Farma.* 2004; 40(4): 539-548.
56. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, Raad II, Rolston RV, Young JAH, Wingard JR. Clinical Practice Guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases.* 2011; 52(4): e56-e93.
57. Wong-Chew RM, Santiago-Mejía J. Capítulo 39. "Fármacos útiles en el tratamiento de las infecciones bacterianas". En: Rodríguez Carranza R, Vidrio López H, Campos





- Sepúlveda A. E. Guía de farmacología y terapéutica. 2ª ed. México: Mc Graw Hill; 2007. pp. 233-257.
58. López Bárcena J. Capítulo 24. "Fármacos útiles en el tratamiento de la hipomotilidad gastrointestinal". En: Rodríguez Carranza R, Vidrio López H, Campos Sepúlveda A. E. Guía de farmacología y terapéutica. 2ª ed. México: Mc Graw Hill; 2007. pp. 157-160.
59. Gubbins PO, McConnell SA, Penzak SR. "Antifungal Agents". En: Piscitelli SC, Rodvold KA. Drug Interactions in Infectious Diseases. Totowa New Jersey: Humana Press Inc; 2001. pp. 185-218.
60. Susla GM. "Miscellaneous Antibiotics". En: Piscitelli SC, Rodvold KA. Drug Interactions in Infectious Diseases. Totowa New Jersey: Humana Press Inc; 2001. pp. 219-245.
61. Hocht C, Opezzo JAW, Taira CA. Intervalo QT prolongado inducido por fármacos desde el punto de vista de un farmacólogo. Revista Argentina de Cardiología. 2004; 72(6): 474-480.
62. Rodríguez Carranza R. Capítulo 14. "Fármacos útiles en el tratamiento de los procesos inflamatorios". En: Rodríguez Carranza R, Vidrio López H, Campos Sepúlveda A. E. Guía de farmacología y terapéutica. 2ª ed. México: Mc Graw Hill; 2007. pp. 91-98.





Anexo 3.0 Guía de interacciones potenciales farmacocinéticas, farmacodinámicas, e incompatibilidad entre medicamentos.

A partir de la clasificación por mecanismo de interacción medicamentosa, se describen las 190 interacciones potenciales, entre antineoplásicos y otros medicamentos e interacciones entre medicamentos no antineoplásicos. Esta guía presenta los medicamentos involucrados, bajo cada tipo de interacción, la gravedad de la interacción acorde al programa en línea y una breve descripción de la misma.

Interacciones entre agentes antineoplásicos y terapia soporte.

Interacción Medicamentosa	Grado	Descripción
Farmacocinéticas		
Ciclofosfamida con alopurinol	Menor	El alopurinol incrementa la toxicidad de la ciclofosfamida disminuyendo su metabolismo
Citarabina con Difenilhidantoína DFH	Significativa	La citarabina incrementa los niveles de la DFH a través de un mecanismo desconocido
Daunorubicina con amiodarona	Significativa	La amiodarona incrementa los niveles de la daunorubicina a través de p-glicoproteína
Daunorubicina con espironolactona	Significativa	La espironolactona incrementa los niveles de la daunorubicina a través de p-glicoproteína
Daunorubicina con rifampicina	Significativa	La rifampicina disminuye los niveles de la daunorubicina a través de p-glicoproteína
Doxorubicina con dexametasona	Menor	La dexametasona disminuye los niveles de doxorubicina a través del CYP3A4
Doxorubicina con efavirenz	Menor	El efavirenz disminuye los niveles de la doxorubicina a través del CYP3A4
Doxorubicina con fluconazol	Menor	El fluconazol incrementa los niveles de la doxorubicina a través del CYP3A4





Interacción Medicamentosa	Grado	Descripción
Doxorubicina con metronidazol	Menor	El metronidazol incrementa los niveles de la doxorubicina a través del CYP3A4
Doxorubicina con prednisona	Menor	La prednisona disminuye los niveles de la doxorubicina a través del CYP3A4
Doxorubicina con voriconazol	Menor	El voriconazol incrementa los niveles de la doxorubicina a través del CYP3A4
Etopósido con dexametasona	Menor	La dexametasona disminuye los niveles del etopósido a través del CYP3A4
Etopósido con efavirenz	Menor	El efavirenz disminuye los niveles del etopósido a través del CYP3A4
Etopósido con fluconazol	Menor	El fluconazol incrementa los niveles del etopósido a través del CYP3A4
Etopósido con metilprednisolona	Menor	La metilprednisolona disminuye los niveles del etopósido a través del CYP3A4
Etopósido con metronidazol	Menor	El metronidazol incrementa los niveles del etopósido a través del CYP3A4
Etopósido con prednisona	Menor	La prednisona disminuye los niveles del etopósido a través del CYP3A4
Idarubicina con difenilhidantoína DFH	Significativa	La idarubicina disminuye los niveles de la DFH al incrementar su metabolismo
Metotrexato con amoxicilina	Seria	Ambos medicamentos incrementan los niveles del otro disminuyendo el aclaramiento renal
Metotrexato con omeprazol	Significativa	El omeprazol incrementa los niveles del metotrexato disminuyendo su aclaramiento renal
Vincristina con efavirenz	Menor	El efavirenz disminuye los niveles de la vincristina a través del CYP3A4





Interacción Medicamentosa	Grado	Descripción
Vincristina con dexametasona	Menor	La dexametasona disminuye los niveles de la vincristina a través del CYP3A4
Vincristina con fluconazol	Menor	El fluconazol incrementa los niveles de la vincristina a través del CYP3A4
Vincristina con metronidazol	Menor	El metronidazol incrementa los niveles de la vincristina a través del CYP3A4
Vincristina con prednisona	Menor	La prednisona disminuye los niveles de la vincristina a través del CYP3A4
Vincristina con voriconazol	Significativa	Voriconazol incrementa niveles de doxorubicina a través del CYP3A4

Interacción Medicamentosa	Grado	Descripción
Farmacodinámicas		
Carboplatino con ifosfamida	Significativa	Ambos incrementan la toxicidad del otro mediante sinergismo
Ciclofosfamida con doxorubicina	Menor	La doxorubicina incrementa la toxicidad de la ciclofosfamida a través de un mecanismo desconocido. Se observa un incremento de hemorragia por cistitis.
Hidroxiurea con alopurinol	Significativa	Su combinación aumenta riesgo de mielosupresión
Metotrexato con difenilhidantoína DFH	Significativa	El metotrexato incrementa los efectos de la difenilhidantoína



**Interacciones entre medicamentos que no incluye antineoplásicos.**

Interacción Medicamentosa	Grado	Descripción
Incompatibilidad		
Ceftriaxona con gluconato de calcio	Contraindicada	Incompatibilidad, su combinación provoca la precipitación en pulmones o riñones.
Farmacocinéticas		
Acetaminofen con rifampicina	Menor	La rifampicina disminuye los niveles del acetaminofen al incrementar su metabolismo
Aciclovir con ceftriaxona	Menor	La ceftriaxona incrementa los niveles del aciclovir por aclaramiento tubular renal
Aciclovir con amoxicilina	Significativa	Ambos incrementan los niveles del otro disminuyendo el aclaramiento renal
Aciclovir con ceftazidima	Menor	La ceftazidima incrementa los niveles del aciclovir por aclaramiento tubular renal
Aciclovir con ketorolaco	Menor	El ketorolaco incrementa los niveles del aciclovir por aclaramiento tubular renal
Aciclovir con Micofenolato de mofetilo	Significativa	El aciclovir incrementa los niveles del micofenolato y hay competencia por aclaramiento
Aciclovir con naproxeno	Menor	El naproxeno incrementa los niveles del aciclovir por aclaramiento tubular renal
Amikacina con ciclosporina	Seria	La ciclosporina incrementa los niveles de la amikacina a través de la p-glicoproteína. Aumento de ototoxicidad y nefrotoxicidad
Amikacina con difenilhidantoína DFH	Significativa	La DFH disminuye los niveles de la amikacina a través de la p-glicoproteína
Amikacina con espironolactona	Significativa	La espironolactona incrementa los niveles de la amikacina a través de la p-glicoproteína





Interacción Medicamentosa	Grado	Descripción
Amikacina con ketoprofeno	Menor	El ketoprofeno incrementa los niveles de la amikacina disminuyendo su aclaramiento renal
Amikacina con ketorolaco	Menor	El ketorolaco incrementa los niveles de la amikacina disminuyendo su aclaramiento renal
Amikacina con rifampicina	Significativa	La rifampicina disminuye los niveles de la amikacina a través de la p-glicoproteína
Anfotericina B con hidrocortisona	Menor	La combinación de ambos medicamentos provoca riesgo de hipokalemia Mecanismo desconocido
Ceftazidima con amoxicilina	Significativa	Ambos incrementan los niveles del otro disminuyendo el aclaramiento renal
Ceftazidima con dicloxacilina	Significativa	Ambos incrementan los niveles del otro disminuyendo el aclaramiento renal
Ceftriaxona con ampicilina	Significativa	Ambos medicamentos incrementan los niveles del otro disminuyendo el aclaramiento renal
Ceftriaxona con ceftazidima	Menor	La ceftazidima incrementa los niveles de la ceftriaxona por aclaramiento tubular renal
Ceftriaxona con dicloxacilina	Significativa	Ambos medicamentos incrementan los niveles del otro disminuyendo el aclaramiento renal
Ceftriaxona con ketoprofeno	Menor	La ceftriaxona incrementa los niveles del ketoprofeno por aclaramiento tubular renal
Ceftriaxona con ketorolaco	Menor	La ceftriaxona incrementa los niveles del ketorolaco por aclaramiento tubular renal





Interacción Medicamentosa	Grado	Descripción
Ceftriaxona con naproxeno	Menor	La ceftriaxona incrementa los niveles del naproxeno por aclaramiento tubular renal
Claritromicina con difenilhidantoína DFH	Menor	La DFH disminuye los niveles de la claritromicina a través del CYP3A4
Claritromicina con hidrocortisona	Seria	La claritromicina incrementa los niveles de la hidrocortisona a través del CYP3A4
Claritromicina con prednisona	Seria	La claritromicina incrementa niveles de prednisona a través del CYP3A4
Claritromicina con verapamilo	Seria	El verapamilo incrementa los niveles de la claritromicina a través del CYP3A4
Dexametasona con fluconazol	Significativa	El fluconazol incrementa los niveles de la dexametasona a través del CYP3A4
Dexametasona con gluconato de calcio	Menor	La dexametasona disminuye los niveles del gluconato de calcio incrementando su eliminación
Dexametasona con loratadina	Significativa	La dexametasona disminuye niveles de la loratadina a través del CYP3A4 y la loratadina incrementa los niveles de la dexametasona a través de la p-glicoproteína
Dexametasona con ondansetrón	Significativa	La dexametasona disminuye los niveles del ondansetrón a través del CYP3A4
Dexametasona con metilprednisolona	Significativa	La dexametasona disminuye los niveles de la metilprednisolona a través del CYP3A4
Dexametasona con metronidazol	Significativa	El metronidazol incrementa los niveles de la dexametasona a través del CYP3A4
Dexametasona con voriconazol	Significativa	El voriconazol incrementa los niveles de la dexametasona a través del CYP3A4





Interacción Medicamentosa	Grado	Descripción
Didanosina con lopinavir	Significativa	El lopinavir disminuye los niveles de absorción de la didanosina al aumentar el pH gástrico.
Didanosina con ritonavir	Significativa	El ritonavir disminuye los niveles de absorción de la didanosina al aumentar el pH gástrico.
Difenilhidantoína DFH con acetaminofen	Menor	La DFH disminuye los niveles del acetaminofen al incrementar su metabolismo
Difenilhidantoína DFH con hidrocortisona	Significativa	La DFH disminuye los niveles de la hidrocortisona a través de la p-glicoproteína y el CYP32A4
Difenilhidantoína DFH con ondansetrón	Significativa	La DFH disminuye los niveles del ondansetrón a través del CYP3A4
Difenilhidantoína DFH con sulfametoxazol	Significativa	El sulfametoxazol incrementa los niveles de la DFH a través del CYP2C9/10
Digoxina con ketorolaco	Significativa	Ambos medicamentos incrementan los niveles de potasio sérico
Espironolactona con trimetoprim	Significativa	La espironolactona incrementa y el trimetoprim disminuye los niveles de potasio sérico
Espironolactona con sulfametoxazol	Menor	La espironolactona incrementa los niveles del sulfametoxazol a través de un mecanismo desconocido. La combinación de ambos medicamentos provoca riesgo de hipokalemia
Fluconazol con amikacina	Menor	El fluconazol disminuye los niveles de la amikacina Mecanismo desconocido





Interacción Medicamentosa	Grado	Descripción
Fluconazol con amiodarona	Contraindicada	El fluconazol incrementa los niveles de la amiodarona a través del CYP3A4. Aumentan el intervalo QTC
Fluconazol con claritromicina	Seria	El fluconazol incrementa los niveles de la claritromicina a través del CYP3A4. Aumentan intervalo QTC
Fluconazol con ciclosporina	Significativa	El fluconazol incrementa los niveles de la ciclosporina a través del CYP3A4
Fluconazol con difenilhidantoína DFH	Significativa	El fluconazol incrementa los niveles de la DFH a través del CYP2C9/10
Fluconazol con glibenclamida	Significativa	El fluconazol incrementa los niveles de la glibenclamida disminuyendo su metabolismo
Fluconazol con hidrocortisona	Significativa	El fluconazol incrementa los niveles de la hidrocortisona a través del CYP3A4
Fluconazol con lopinavir	Significativa	El fluconazol incrementa los niveles del Lopinavir a través del CYP3A4
Fluconazol con losartán	Significativa	El fluconazol incrementa los niveles del losartán a través del CYP2C9/10
Fluconazol con metilprednisolona	Significativa	El fluconazol incrementa los niveles de la metilprednisolona a través del CYP3A4
Fluconazol con prednisona	Significativa	El fluconazol incrementa los niveles de la prednisona a través del CYP3A4
Fluconazol con ritonavir	Significativa	El fluconazol incrementa los niveles del ritonavir a través del CYP3A4
Fluconazol con sulfametoxazol	Significativa	El fluconazol incrementa los niveles del sulfametoxazol a través del CYP2C9/10 Aumentan intervalo QTC





Interacción Medicamentosa	Grado	Descripción
Fumarato ferroso con ciprofloxacino	Significativa	El fumarato ferroso disminuye los niveles del ciprofloxacino inhibiendo la absorción gástrica. Aplica ambas formas orales. Reducción de biodisponibilidad un 90%.
Furosemida con espironolactona	Significativa	La espironolactona incrementa y la furosemida disminuye los niveles de potasio sérico
Furosemida con gluconato de calcio	Menor	La furosemida disminuye los niveles del gluconato de calcio por aclaramiento renal
Furosemida con metformina	Menor	La metformina disminuye los niveles de la furosemida. La furosemida incrementa los niveles de la metformina a través de un mecanismo desconocido
Furosemida con sulfametoxazol	Menor	La furosemida incrementa los niveles del sulfametoxazol a través de un mecanismo desconocido
Ketoprofeno con ceftazidima	Menor	La ceftazidima incrementa los niveles del ketoprofeno por aclaramiento tubular renal
Ketorolaco con ceftazidima	Menor	La ceftazidima incrementa los niveles del ketorolaco por aclaramiento tubular renal
Metilprednisolona con hidrocortisona	Significativa	La hidrocortisona disminuye los niveles de la metilprednisolona a través del CYP3A4
Metilprednisolona con loratadina	Significativa	La loratadina disminuye los niveles de metilprednisolona y la metilprednisolona disminuye los niveles de la loratadina a través del CYP3A4 y la p-glicoproteína





Interacción Medicamentosa	Grado	Descripción
Metronidazol con acetaminofen	Menor	El metronidazol incrementa los niveles del acetaminofen a través del CYP2E1
Metronidazol con amiodarona	Significativa	El metronidazol incrementa los niveles de la amiodarona a través del CYP3A4
Metronidazol con hidrocortisona	Significativa	El metronidazol incrementa los niveles de la hidrocortisona a través del CYP3A4
Metronidazol con lopinavir	Significativa	El metronidazol incrementa los niveles del lopinavir a través del CYP3A4
Metronidazol con ritonavir	Significativa	El metronidazol incrementa los niveles del ritonavir a través del CYP3A4
Metronidazol con sulfametoxazol	Significativa	El metronidazol incrementa los niveles del sulfametoxazol disminuyendo su metabolismo a través del CYP2C9/10
Micofenolato de mofetilo con ceftazidima	Significativa	La ceftazidima incrementa los niveles del micofenolato, competencia por aclaramiento tubular renal
Micofenolato de mofetilo con ciclosporina	Seria	La ciclosporina incrementa los niveles del micofenolato a través de p-glicoproteína. Aumenta la inmunosupresión y riesgo de infección.
Naproxeno con vancomicina	Menor	El naproxeno incrementa los niveles de la vancomicina disminuyendo su aclaramiento renal
Omeprazol con ciclosporina	Significativa	El omeprazol disminuye los niveles de la ciclosporina a través del CYP1A2
Omeprazol con ciprofloxacino	Significativa	El omeprazol disminuye los niveles del ciprofloxacino. La absorción del ciprofloxacino disminuye en un 20% al ser administrado con el omeprazol





Interacción Medicamentosa	Grado	Descripción
Omeprazol con difenilhidantoína DFH	Significativa	El omeprazol incrementa los niveles de la DFH a través del CYP2C9/10
Omeprazol con efavirenz	Significativa	El efavirenz incrementa los niveles del omeprazol a través del CYP2C19
Omeprazol con fluconazol	Significativa	El fluconazol incrementa los niveles del omeprazol a través del CYP2C9
Omeprazol con fumarato ferroso	Significativa	El omeprazol disminuye los niveles de absorción del fumarato ferroso al aumentar el pH gástrico
Omeprazol con glibenclamida	Significativa	El omeprazol disminuye los niveles de absorción de la glibenclamida al aumentar el pH gástrico
Omeprazol con itraconazol	Seria	El omeprazol disminuye los niveles de absorción del Itraconazol al aumentar el pH gástrico.
Omeprazol con losartán	Significativa	El omeprazol incrementa los niveles del losartán a través del CYP2C9/10
Omeprazol con micofenolato de mofetilo	Menor	El omeprazol disminuye los niveles del micofenolato disminuyendo el pH gástrico. Aplica ambas formas orales.
Omeprazol con ondansetrón	Menor	El omeprazol disminuye los niveles del ondansetrón a través del CYP1A2
Omeprazol con parecoxib	Significativa	El parecoxib aumenta los niveles del omeprazol a través del CYP2C19 CYP2C9/10
Omeprazol con rifampicina	Significativa	La rifampicina disminuye los niveles del omeprazol a través del CYP2C19
Omeprazol con sulfametoxazol	Menor	El omeprazol incrementa los niveles del sulfametoxazol a través del CYP2C9/10





Interacción Medicamentosa	Grado	Descripción
Omeprazol con voriconazol	Menor	El omeprazol incrementa los niveles del voriconazol a través del CYP2C9/10/19 El voriconazol incrementa los niveles del omeprazol a través del CYP2C19
Prednisona con ciclosporina	Significativa	Ambos medicamentos incrementan los niveles del otro disminuyendo su metabolismo
Prednisona con ciprofloxacino	Significativa	Ambos medicamentos incrementan los niveles del otro. Incrementan el riesgo de ruptura de tendón
Prednisona con efavirenz	Significativa	La prednisona disminuye los niveles del efavirenz a través del CYP3A4
Prednisona con moxifloxacino	Significativa	Ambos medicamentos incrementan los niveles del otro. Incrementan el riesgo de ruptura de tendón
Rifampicina con ondansetrón	Significativa	La rifampicina disminuye los niveles del ondansetrón a través del CYP1A2 y CYP3A4
Ritonavir con saquinavir	Significativa	El ritonavir incrementa los niveles del saquinavir a través del CYP3A4 y p-glicoproteína. Ambos medicamentos incrementan el riesgo de que se presente el síndrome de reconstitución inmune
Ritonavir con tenofovir	Significativa	El ritonavir incrementa los niveles del tenofovir disminuyendo su eliminación. Ambos medicamentos incrementan el riesgo de que se presente el síndrome de reconstitución inmune
Sulfametoxazol con efavirenz	Significativa	El efavirenz incrementa los niveles del sulfametoxazol a través del CYP2C9/10





Interacción Medicamentosa	Grado	Descripción
Sulfametoxazol con itraconazol	Significativa	El Itraconazol incrementa los niveles del sulfametoxazol a través del CYP2C9/10 Aumentan intervalo QTC
Sulfametoxazol con parecoxib	Significativa	Sulfametoxazol incrementa los niveles del parecoxib a través del CYP2C9/10
Tramadol con amiodarona	Menor	La amiodarona incrementa los niveles del tramadol a través del CYP2D6
Voriconazol con amikacina	Menor	El voriconazol disminuye los niveles de la amikacina Mecanismo desconocido
Voriconazol con claritromicina	Significativa	El voriconazol incrementa los niveles de la claritromicina a través del CYP3A4 Aumentan intervalo QTC
Voriconazol con hidrocortisona	Significativa	El voriconazol incrementa los niveles de la hidrocortisona a través del CYP3A4
Voriconazol con rifampicina	Contraindicada	La rifampicina disminuye niveles del voriconazol, a través del CYP2C9/10/19 El voriconazol disminuye niveles de la rifampicina inhibiendo absorción gástrica.
Voriconazol con sulfametoxazol	Significativa	Ambos incrementan los niveles del otro, a través del CYP2C9/10. Aumentan intervalo QTC
Warfarina/acenocumarol con ceftazidima	Significativa	La ceftazidima incrementa los niveles del warfarina/acenocumarol
Warfarina/acenocumarol con fluconazol	Significativa	El fluconazol incrementa los niveles del warfarina/acenocumarol a través del CYP3A4 y el CYP2C9/10/19
Warfarina/acenocumarol con metronidazol	Significativa	El metronidazol incrementa los niveles del warfarina/acenocumarol a través del CYP3A4 y el CYP2C9/10





Interacción Medicamentosa	Grado	Descripción
Warfarina/acenocumarol con omeprazol	Significativa	El omeprazol incrementa los niveles del warfarina/acenocumarol a través del CYP2C9/10/19 El omeprazol disminuye los niveles del warfarina/acenocumarol a través del CYP1A2
Warfarina/acenocumarol con ritonavir	Seria	Variación en los niveles de warfarina/acenocumarol el ritonavir incrementa niveles de warfarina/acenocumarol a través de CYP3A4
Warfarina/acenocumarol con sulfametoxazol	Seria	El sulfametoxazol incrementa niveles de warfarina/acenocumarol disminuyendo su metabolismo a través de CYP2C9/10 y por competencia de unión a proteínas





Interacción Medicamentosa	Grado	Descripción
Farmacodinámicas		
Aciclovir con anfotericina B	Seria	Aumento de ototoxicidad y nefrotoxicidad
Aciclovir con vancomicina	Menor	Aumento de ototoxicidad y nefrotoxicidad
Aciclovir con ciclosporina	Significativa	Aumento de ototoxicidad y nefrotoxicidad
Alopurinol con captopril	Seria	Su combinación puede provocar anafilaxia y síndrome Stevens Johnson Mecanismo desconocido
Alopurinol con enalapril	Seria	Su combinación puede provocar anafilaxia y síndrome Stevens Johnson Mecanismos desconocido
Amikacina con aciclovir	Significativa	Aumento de ototoxicidad y nefrotoxicidad
Amikacina con anfotericina B	Contraindicada	Aumento de ototoxicidad y nefrotoxicidad
Amikacina con vancomicina	Significativa	Aumento de ototoxicidad y nefrotoxicidad
Amikacina con teicoplanina	Seria	Aumento de ototoxicidad y nefrotoxicidad
Amiodarona con ondansetrón	Seria	Aumentan intervalo QTC
Anfotericina B con tenofovir	Significativa	Aumento de ototoxicidad y nefrotoxicidad
Anfotericina B con vancomicina	Significativa	Aumento de ototoxicidad y nefrotoxicidad
Ceftriaxona con enoxaparina	Seria	La ceftriaxona incrementa los niveles de la enoxaparina mediante sinergismo
Claritromicina con dicloxacilina	Menor	La claritromicina disminuye los niveles de la dicloxacilina por antagonismo
Claritromicina con moxifloxacino	Seria	Aumentan intervalo QTC
Claritromicina con sulfametoxazol	Significativa	Aumentan intervalo QTC
Claritromicina con trimetoprim	Significativa	Aumentan intervalo QTC
Dexametasona con enoxaparina	Significativa	Los corticoesteroides disminuyen efecto de los anticoagulantes aumentando la coagulación. Su combinación incrementa el riesgo de hemorragia





Interacción Medicamentosa	Grado	Descripción
Dexametasona con anfotericina B	Menor	La combinación de ambos medicamentos provoca riesgo de hipokalemia Mecanismo desconocido
Dexametasona con furosemida	Menor	La combinación de ambos medicamentos provoca riesgo de hipokalemia mediante sinergismo
Dexametasona con glibenclamida	Menor	La dexametasona disminuye los niveles de la glibenclamida por antagonismo
Dexametasona con ketorolaco	Significativa	Ambos incrementan la toxicidad del otro mediante sinergismo.
Dexametasona con metformina	Menor	La dexametasona disminuye los niveles de la metformina por antagonismo
Digoxina con furosemida	Significativa	La furosemida incrementa el efecto de la digoxina mediante sinergismo
Digoxina con gluconato de calcio	Significativa	El gluconato de calcio incrementa el efecto de la digoxina mediante sinergismo
Efavirenz con emtricitabina	Significativa	Ambos medicamentos incrementan el riesgo de que se presente el síndrome de reconstitución inmune
Efavirenz con tenofovir	Significativa	Ambos medicamentos incrementan el riesgo de que se presente el síndrome de reconstitución inmune
Enalapril con prazosina	Significativa	A partir del sinergismo se observa una exagerada respuesta hipotensora a primera dosis
Fluconazol con moxifloxacino	Seria	Aumentan intervalo QTC
Fluconazol con ondansetrón	Seria	Aumentan intervalo QTC
Fluconazol con trimetoprim	Significativa	Aumentan intervalo QTC





Interacción Medicamentosa	Grado	Descripción
Furosemida con ceftriaxona	Menor	La ceftriaxona incrementa la toxicidad de la furosemida. Aumenta el riesgo de nefrotoxicidad mediante sinergismo
Furosemida con hidrocortisona	Menor	La combinación de ambos medicamentos provoca riesgo de hipokalemia mediante sinergismo
Ketoprofeno con enoxaparina	Significativa	Su combinación incrementa efecto anticoagulante
Ketorolaco con ciprofloxacino	Significativa	Su combinación provoca sobreestimulación del SNC y riesgo de convulsiones. Mecanismo desconocido
Ketorolaco con metilprednisolona	Significativa	Ambos incrementan la toxicidad del otro. Su combinación incrementa el riesgo de ulceración mediante sinergismo.
Ketorolaco con metoprolol	Significativa	Ambos incrementan el potasio sérico mediante antagonismo
Metilprednisolona con metformina	Menor	La metilprednisolona disminuye los niveles de la metformina por antagonismo
Metronidazol con didanosina	Menor	Ambos medicamentos aumentan la toxicidad del otro. Aumentan el riesgo de neuropatía periférica median sinergismo
Naproxeno con ciprofloxacino	Significativa	Su combinación provoca sobreestimulación del SNC y riesgo de convulsiones. Mecanismo desconocido
Ritonavir con emtricitabina	Significativa	Ambos medicamentos incrementan el riesgo de que se presente el síndrome de reconstitución inmune





Interacción Medicamentosa	Grado	Descripción
Saquinavir con emtricitabina	Significativa	Ambos medicamentos incrementan el riesgo de que se presente el síndrome de reconstitución inmune
Sulfametoxazol con moxifloxacino	Significativa	Aumentan intervalo QTC
Saquinavir con tenofovir	Significativa	Ambos medicamentos incrementan el riesgo de que se presente el síndrome de reconstitución inmune
Tramadol con clorfeniramina	Significativa	Ambos incrementan la sedación
Trimetoprim con itraconazol	Significativa	Aumentan intervalo QTC
Trimetoprim con moxifloxacino	Significativa	Aumentan intervalo QTC
Voriconazol con ondansetrón	Seria	Aumentan intervalo QTC
Voriconazol con trimetoprim	Significativa	Aumentan intervalo QTC

