

Pereira Vázquez, María*; Saenz Fernández, Cecilia Alejandra*; Rodríguez Vázquez, Ana*; López Doldán, María Carmen*

*Servicio de Farmacia

INTRODUCCION:

Una **interacción farmacológica** se produce cuando los efectos de un fármaco son modificados por la presencia de otro. Existen numerosos fármacos que sufren interacciones, pero adoptando las medidas necesarias se pueden administrar conjuntamente sin riesgo para el paciente. Se conocen relativamente pocas combinaciones que nunca deberían prescribirse de forma conjunta.

Este capítulo pretende ofrecer una visión breve de las interacciones adversas clínicamente relevantes más frecuentes, así como algunas recomendaciones para prevenirlas e identificarlas.

Atendiendo a los mecanismos de producción, las interacciones se clasifican en dos grandes grupos: farmacodinámicas y farmacocinéticas:

Interacciones farmacodinámicas: son aquellas en las que los efectos de un fármaco se ven alterados por otro en los receptores u órganos sobre los que actúa. Son relativamente previsibles.

Interacciones farmacocinéticas: son aquellas que afectan a los procesos por los cuales los fármacos son absorbidos, distribuidos, metabolizados y excretados, (ADME). Las relacionadas con el metabolismo hepático son las más habituales. Se producen por la capacidad de algunos fármacos de inhibir o inducir enzimas encargadas de la metabolización de otros fármacos. La mayoría afectan al sistema de oxidación del citocromo p450; en la tabla 1 se muestran los inductores e inhibidores más potentes del isoenzima 3A4.

También hay que tener en cuenta la existencia de una proteína transportadora presente en distintas membranas celulares de la mucosa intestinal, túbulo renal proximal, canalículo biliar, glándulas suprarrenales, endometrio y barrera hematoencefálica. Es la denominada glicoproteína P y sus acciones de bombeo pueden verse inducidas o inhibidas por diversos fármacos, destacando como inhibidores: amiodarona, ciclosporina, claritromicina, quinidina y verapamilo, y como inductores: rifampicina.

Tabla 1: inhibidores e inductores más potentes del CYP3A4

	Inductores	Inhibidores		
CYP3A4	bosentan carbamazepina efavirez fenitoína fenobarbital	hipérico nevirapina rifampicina rifabutin	antimicóticos azólicos aprepitant diltiazem inhibidores de la proteasa	ISRS macrólidos nefazodona zumo pomelo

A continuación se muestran diferentes links de páginas Web de consulta de interacciones que pueden resultar útiles:

<http://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>

<http://medinteract.net/>

<http://www.lexi.com/>

Debido a las elevadas interacciones de los medicamentos antiretrovirales, no se muestran en la tabla, a continuación se muestran diferentes links donde se pueden consultar.

www.interaccionesvih.com

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

Tabla 2: Interacciones más relevantes adaptadas a la guía hospitalaria.

PRINCIPIO ACTIVO	INTERACCIONA CON	PRODUCE	RECOMENDACIONES
ACENOCUMAROL (SINTROM®)	AAS (500mg/día)	↑ del riesgo de hemorragia de 3-5 veces.	Evitar su uso conjunto.
	AINES	↑ del riesgo de hemorragia (inhibición plaquetaria, lesión gástrica).	Controlar tiempo de protombina (INR).
	Alopurinol	↑ efecto anticoagulante.	Controlar tiempo de protombina.

	Amiodarona	↑ efecto anticoagulante (prolongado en el tiempo tras suspender amiodarona).	Controlar tiempo de protombina (reducir dosis de anticoagulante).
	Antidepresivos tricíclicos (amitriptilina...)	↑ o ↓ imprevisible del tiempo de protombina.	Controlar INR.
	Antimicóticos azoles (flu-, voriconazol)	↑ efecto anticoagulante.	Controlar tiempo protombina.
	Fenobarbital (primidona)	↓ efecto anticoagulante.	Aumento dosis anticoagulante 30%-60%.
	Comp. antitiroideos (metimazol, propiltiouracilo)	↓ efecto anticoagulante.	Posible aumento dosis anticoagulante.
	Estatinas (fluvastatina, lovastatina...)	↑ efecto anticoagulante.	Controlar tiempo protombina.
	Fibratos	↑ efecto anticoagulante.	Controlar INR.
	ISRS	↑ efecto anticoagulante.	
	Inhibidores bomba protones	↑ efecto anticoagulante.	
	Macrólidos	↑ efecto anticoagulante.	
	Metronidazol	↑ efecto anticoagulante.	
	Rifamicinas	↓ efecto anticoagulante.	
	Sulfamidas	↑ efecto anticoagulante.	
PRINCIPIO ACTIVO	INTERACCIONA CON	PRODUCE	RECOMENDACIONES
ACIDO ACETILSALICILICO	Ibuprofeno	↓ del efecto antiplaquetario de la aspirina.	Administrar 30´ antes o 8h después de ibuprofeno.
ALOPURINOL	Captopril	Reacciones de hipersensibilidad (síndrome de Stevens-Johnsons).	Seguimiento de posibles efectos adversos. Monitorizar reacciones de hipersensibilidad.
AMIODARONA	Amitriptilina	Riesgo de manifestaciones tóxicas.(prolongación de intervalo QT, torsades de pointes, parada cardíaca).	Evitar la combinación.
	Macrólidos (eritromicina claritromicina)		
	Lapatinib		Seguimiento de posibles efectos adversos.
	Levofloxacino		Evitar la combinación.
	Ondasentrón		Seguimiento de posibles efectos adversos.

	Procainamida		Evitar la combinación.
ATORVASTATINA	Claritromicina	↑ de concentración de atorvastatina. Riesgo de rabdomiolisis y miopatía.	Ajuste posológico. Utilizar dosis bajas de atorvastatina.
	Ciclosporina		
AZATIOPRINA	Alopurinol	↑ de toxicidad de azatioprina (náuseas, vómitos, leucopenia, anemia).	Evitar combinación. Si ambos F se administran conjuntamente, dosis de azatioprina reducirse 1/3 a 1/4 de la dosis usual.
CARBAMAZEPINA	Diltiazem	↑ de la cc de carbamazepina y riesgo de toxicidad(ataxia, nistagmus diplopía, vómitos, convulsiones y coma).	Seguimiento de posibles efectos adversos. Monitorización.
	Verapamilo		
PRINCIPIO ACTIVO	INTERACCIONA CON	PRODUCE	RECOMENDACIONES
CICLOSPORINA	Bosentán	↓ de las cc séricas de ciclosporina y ↑ de las del bosentán.	Evitar la combinación.
	Rifampicina	↓ efectividad de ciclosporina.	
	Foscarnet	↑ nefrotoxicidad.	
CITALOPRAM	Linezolid	riesgo síndrome serotoninérgico.	Evitar la combinación.
CLARITROMICINA	Digoxina	↑ toxicidad por digoxina.	Evitar combinación.
	Tacrólimus	↑ de la cc de tacrólimus y ↑ del riesgo de toxicidad.	Seguimiento de posibles efectos adversos. Monitorización farmacocinética.
CLONIDINA	Antidepresivos tricíclicos	↓ respuesta antihipertensiva.	Evitar asociación.
	Bloqueantes β-adrenergicos (propranolol, atenolol)	Riesgo de hipertensión grave.	
CLOPIDROGEL	Omeprazol y esomeprazol	↑ riesgo cardiovascular.	Evitar asociación.
COLCHICINA	Antifúngicos imidazólicos	↑ de las cc de colchicina y mayor riesgo de toxicidad.	Evitar la combinación.
	Ciclosporina		
	Diltiazem		
	Macrólidos		
	Tacrolimus		
	Verapamilo		
DIGOXINA	Amiodarona, ciclosporina	■ ↑ la acción digitálica.	Monitorización de digoxina.

Nifedipino y verapamilo			
	Diuréticos tiazídicos y de alto techo	Riesgo de hipopotasemia.	Controlar potasio.
PRINCIPIO ACTIVO	INTERACCIONA CON	PRODUCE	RECOMENDACIONES
ERTAPENEM	Valproico	↓ las cc de valproico y pérdida del efecto anticonvulsivante.	Evitar la combinación.
ESPIRONOLACTONA	IECAS	Riesgo de hiperpotasemia.	Controlar potasio.
	POTASIO		Evitar la combinación.
FLECAINIDA	Amiodarona	Riesgo de cardiotoxicidad (prolongación del intervalo QT, torsades de pointes y parada cardíaca).	Evitar la combinación.
	Cinacalcet	↑ de las cc séricas de flecainida.	Se recomienda ajustar dosis de flecainida según clínica del paciente.
	Haloperidol	Riesgo de cardiotoxicidad (prolongación del intervalo QT, torsades de pointes y parada cardíaca).	Evitar la combinación.
	Propafenona	Riesgo de cardiotoxicidad (prolongación del intervalo QT, torsades de pointes y parada cardíaca).	Evitar la combinación.
FLUOXETINA	Linezolid	↑ el riesgo de síndrome serotoninérgico.	Monitorizar los síntomas de síndrome serotoninérgico. Se recomienda un periodo de lavado de 2 semanas entre la suspensión del linezolid y el inicio de fluoxetina. Desde la suspensión de fluoxetina se recomienda un periodo de 5 semanas antes del inicio de un IMAO.
IMIPENEM	Valproico	↓ de las cc de valproico y pérdida del efecto anticonvulsivante.	Evitar la combinación. Considerar antibiótico alternativo. Si la combinación es inevitable añadir otro anticonvulsivante.
PRINCIPIO ACTIVO	INTERACCIONA CON	PRODUCE	RECOMENDACIONES
ITRACONAZOL	Fenitoína	↓ de la cc de itraconazol y de la eficacia.	Evitar la combinación.
	Omeprazol	↓ de la absorción gastrointestinal de las capsulas debido la disminución de la acidez gástrica.	Evitar la combinación. Valorar alternativas: utilizar solución oral de itraconazol, o valorar la administración de itraconazol con bebidas ácidas.
LEVODOPA	Clorpromazina	↓ de la efectividad de levodopa.	Evitar la combinación.
	Haloperidol		

	Linezolid	Hipertensión grave.	Evitar la combinación. Esperar 2 semanas tras la suspensión de linezolid para empezar tratamiento con levodopa.
	Metoclopramida	↑ De la disponibilidad de levodopa. Vaciado rápido de la levodopa al intestino delgado. Efecto antagónico de los receptores dopaminérgicos.	Evitar la combinación, aumento de los síntomas parkinsonianos.
	Selegilina	Hipertensión y aumento de la mortalidad.	Evitar la combinación, esperar 2 semanas tras la suspensión de selegilina para iniciar tratamiento con levodopa.
LINEZOLID	Selegilina	Crisis hipertensivas.	Evitar la combinación (separar al menos 2 semanas su adm.)
	Sertralina	Riesgo de sde. Serotoninérgico.	Seguimiento de posibles efectos adversos.
	Venlafaxina		
MERCAPTOPURINA	Alopurinol	↑ la toxicidad de mercaptopurina.	Evitar el uso concomitante.
PRINCIPIO ACTIVO	INTERACCIONA CON	PRODUCE	RECOMENDACIONES
MEROPENEM	Ácido Valproico	↓ de las cc de valproico y pérdida del efecto antionvulsivante.	Considerar un antibiótico alternativo que no afecte las concentraciones de valproico.
METFORMINA	Contrastes iodados	■ ↑riesgo de acidosis láctica.	Suspender metformina.
OMEPRAZOL	Clopidogrel	↓ Efectividad del clopidogrel.	Evitar asociación.
	ITKI: Dasatinib, erlotinib, nilotinib	↓ Absorción de ITK.	Evitar asociación.
PIMOZIDA	Antifúngicos imidazólicos	Riesgo de manifestaciones tóxicas (prolongación del intervalo QT, torsade)	Evitar asociación.
	Macrólidos		
	Sertralina		
POTASIO CLORURO	Espironolactona	Hiperkalemia.	Monitorización datos de laboratorio.
PROCAINAMIDA	Antidepresivos tricíclicos	Riesgo de manifestaciones tóxicas (prolongación del intervalo QT, torsade de pointes, parada cardíaca).	Evitar uso concomitante.
	Lapatinib		
	Levofloxacin		
	Macrólidos (Eritromicina, Claritromicina..)		
PROPAFENONA	Amiodarona	Riesgo de cardiotoxicidad.	Evitar la combinación.

	Haloperidol	Riesgo de cardiotoxicidad	
PRINCIPIO ACTIVO	INTERACCIONA CON	PRODUCE	RECOMENDACIONES
QUINOLONAS (Ciprofloxacino, levofloxacino)	Antiácidos (almagato, algeldrato)	↓ eficacia de quinolonas (disminución de la absorción debido a la quelación).	Evitar combinación. Si no se puede, administrar la quinolona 2h antes o 6h después.
	Calcio, Hierro, Magnesio		
	Sucralfato		
SELEGILINA	Antidepresivos tricíclicos	Neurotoxicidad, Sde serotoninérgico (hipertensión, hipertermia, mioclonía..).	Evitar su asociación.
	Dextrometorfano	Sde serotoninérgico.	
	Duloxetina	Sde serotoninérgico.	
	ISRS	Neurotoxicidad y Sde serotoninérgico.	
	Mirtazapina	Neurotoxicidad.	
	Tramadol	Náuseas, vómitos, depresión respiratoria.	
SILDENAFILO	Isosorbida mononitrato	Potenciación del efecto hipotensor.	Contraindicado su asociación.
	Nitroglicerina		
	Nitroprusiato		
SIROLIMUS	Antifúngicos imidazólicos	↑ del riesgo de toxicidad (nefrotoxicidad, hiperglucemia, hiperpotasemia).	Monitorizar niveles séricos de Sirolimus
	Rifamicinas (rifampicina, rifabutina)	↓ concentración plasmática sirolimus.	Monitorizar los niveles de sirolimus
	Verapamilo	↑ cc plasmáticas sirolimus y del riesgo de toxicidad.	Monitorizar concentraciones plasmáticas de sirolimus.
PRINCIPIO ACTIVO	INTERACCIONA CON	PRODUCE	RECOMENDACIONES
SULFONILUREAS (glibenclamida, glicazida, glimepirida)	Fluoxetina e IMAO (selegilina)	↑ efecto hipoglucemiante.	Controlar glucemia.
	B-bloqueantes	↑ efecto hipoglucemiante.	Preferentemente utilizar un B-bloqueante cardioselectivo.
	sulfonamidas	Hipoglucemia.	Evitar asociación.
TACROLIMUS	Aminoglucósidos	Nefrotoxicidad aditiva.	Monitorizar función renal.
	Anfotericina B		

	Antifúngicos imidazólicos	↑ del riesgo de toxicidad (nefrotoxicidad, hiperglucemia, hiperpotasemia).	Monitorizar niveles séricos de tacrolimus.
	Bloqueantes canales calcio (nifedipino, nicardipino, diltiazem, verapamilo)	↑ cc plasmáticas tacrolimus y del riesgo de toxicidad.	Monitorizar concentraciones plasmáticas de tacrolimus.
	Caspofungina	↓ cc plasmáticas de tacrolimus.	Monitorizar cc tacrolimus.
	Clotrimazol	↑ toxicidad del tacrolimus.	Reducción dosis de tacrolimus.
	Diuréticos ahorradores potasio	↑ hiperpotasemia.	Evitar asociación.
	Fenitoína	↓ de la concentración de tacrolimus o aumento de la fenitoína.	Monitorizar niveles plasmáticos de ambos fármacos.
	Ibuprofeno	Insuficiencia renal aguda.	Evitar empleo, o monitorizar función renal.
	Macrólidos	↑ toxicidad del tacrolimus.	Monitorización cc tacrolimus, reducción de dosis de tacrolimus.
	Rifamicinas (rifampicina, rifabutina)	↓ concentración plasmática tacrolimus.	Puede ser necesario un aumento de dosis de tacrolimus.
PRINCIPIO ACTIVO	INTERACCIONA CON	PRODUCE	RECOMENDACIONES
TEOFILINA	Antagonistas β-adrenérgicos	↑ cc teofilina. Broncoespasmo.	No administrar conjuntamente a propranolol. Precaución β-bloqueantes cardioselectivos.
	Eritromicina	Tras varios días, aumento cc teofilina.	Ajuste de dosis después de 48h de tratamiento.
	Fenitoína	↓ cc plasmáticas teofilina.	Valorar ↑ dosis Teofilina.
	fluvoxamina	↑ de las cc de teofilina.	Evitar uso concomitante.
	Quinolonas (ciprofloxacino)	↑ cc teofilina, aumento riesgo de toxicidad.	Valorar reducir dosis de teofilina.
	Rifampicina	↓ cc teofilina.	Controlar cc teofilina.
TETRACICLINAS	Antiácidos (que contengan aluminio calcio o magnesio)	↓ de las cc séricas de tetraciclina.	No administrarlos conjuntamente o separarlos 2-3horas.
	Compuestos de Fe y de Zn	↓ de la absorción de tetraciclina y de Fe.	Separar la administración tanto como sea posible.
	Rifampicina	↓ notable de las cc séricas de doxiciclina.	Probable aumento de dosis de doxiciclina.
VALPROATO	Carbapenemes (imipenem...)	↓ notable de las cc séricas de valproato, convulsión.	Evitar asociación.
	Felbamato	↑ cc valproato, toxicidad.	Reducción dosis de valproato.
VENLAFAXINA	IMAO	Síndrome neuroléptico maligno.	Periodo de reposo de 7-14 días entre la irrupción de uno e inicio del otro.

	ISRS	Síndrome serotoninérgico.	Evitar asociación.
VORICONAZOL	Sirolimus	■ ■ ↑ cc de sirolimus.	Contraindicado.
	Carbamazepina	■ ■ ↑ cc voriconazol.	
	Rifampicina		
	Omeprazol	↑ Cmax y AUC de omeprazol.	Reducir dosis de omeprazol a la mitad