

IMPACTO CLÍNICO REAL DE INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS DE LOS FÁRMACOS INMUNOSUPRESORES EN PACIENTES TRASPLANTADOS



TESIS DOCTORAL

ANA ISABEL GAGO SÁNCHEZ

DIRECTOR: MIGUEL ÁNGEL CALLEJA HERNÁNDEZ

PROGRAMA DE DOCTORADO EN FARMACIA

GRANADA 2022



UNIVERSIDAD
DE GRANADA
FACULTAD DE FARMACIA

UNIVERSIDAD DE GRANADA
FACULTAD DE FARMACIA



**IMPACTO CLÍNICO REAL DE INTERACCIONES
MEDICAMENTOSAS DE LOS FÁRMACOS
INMUNOSUPRESORES EN PACIENTES TRASPLANTADOS**

Programa de Doctorado en Farmacia

ANA ISABEL GAGO SÁNCHEZ

Granada, febrero 2022

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: Ana Isabel Gago Sánchez
ISBN: 978-84-1117-344-5
URI: <http://hdl.handle.net/10481/74966>

UNIVERSIDAD DE GRANADA
FACULTAD DE FARMACIA

SERVICIO DE FARMACIA
HOSPITAL UNIVERSITARIO REINA SOFÍA (Córdoba)

**IMPACTO CLÍNICO REAL DE INTERACCIONES
MEDICAMENTOSAS DE LOS FÁRMACOS
INMUNOSUPRESORES EN PACIENTES TRASPLANTADOS**

Memoria para optar al grado de Doctora presentada por
Ana Isabel Gago Sánchez

Director:
Miguel Ángel Calleja Hernández
Granada, febrero 2022

*Nuestra recompensa se encuentra en el esfuerzo y no en el resultado.
Un esfuerzo total es una victoria completa*

Ghandi

*El escéptico no significa el que duda, sino el que explora o investiga,
a diferencia del que afirma y piensa que ha encontrado.*

Miguel de Unamuno

*No nos atrevemos a muchas cosas porque son difíciles,
pero son difíciles porque no nos atrevemos a hacerlas.*

Séneca

AGRADECIMIENTOS

AGRADECIMIENTOS

Después de esta ultra maratón por fin alcancé la meta. Pero esta carrera no la he recorrido sola, muchas personas me han acompañado y juntos hemos saboreado el logro en este proyecto. A todas y cada una de ellas quiero expresar mi agradecimiento.

En primer lugar, a mi director de tesis, Miguel Ángel Calleja, por brindarme la oportunidad de realizar este trabajo, por tu ayuda, confianza en mí y tus ánimos. Gracias por infundirme esas ganas de seguir aprendiendo y querer ser mi director de tesis.

A mi jefe, José Ramón del Prado, por estar siempre ahí, por tu apoyo incondicional y respaldo, mi más sincera gratitud por ser mi entrenador y referente, definirme objetivos y transmitirme esta pasión por nuestra profesión.

A Manuel Cárdenas, por ser mi maratoniano “liebre”, porque eres mi ejemplo a seguir, gracias por tus consejos tanto científicos como personales, por tu disposición a ayudarme siempre que lo he necesitado, a marcar el ritmo y mejorar nuestras marcas de carrera.

A María Dolores Aumente, por tus conocimientos en farmacocinética y tu ayuda a entenderlos. Sin esa base, no hubiese podido iniciar la maratón. Gracias por querer acompañarme, tus aportaciones y sabios consejos.

A Pilar Font, porque gracias a ti, comprendí que la estadística, no es un impedimento en el camino. Gracias por darme la mano, ayudarme a esquivar esta piedra del trayecto y transmitirme esas ganas de investigar.

A Ana Moreno, por estar ahí, detrás del teléfono, siempre que lo he necesitado, sin ti, no hubiese visto la meta nunca.

A mis compañeros de la Unidad de Gestión Clínica de Farmacia Hospitalaria del Hospital Universitario Reina Sofía (Córdoba), a los adjuntos, por ser mi fuente de inspiración en el entreno diario desde mis inicios en la residencia hasta ahora, porque sois el mejor equipo que se puede tener, y a mis residentes, por contagiarme, vuestra vitalidad y las ganas.

A Chus, por ser mi gran amiga, confidente, mi bebida energética cada vez que lo he necesitado. Por estar ahí siempre, por acompañarme en esta maratón y en muchas carreras más. Gracias por dar forma a este trabajo y ese empuje final. Gracias por esta amistad incondicional y permanecer en mi vida.

A mi familia cordobesa, por hacerme sentir como en casa, gracias por el refugio. Por ser mi avituallamiento y darme siempre lo que he necesitado en todo momento, sin nada a cambio. Gracias por el cariño recibido y acoger a una madrileña en vuestro seno familiar.

A mis cordobeses Marcos y Antonio, a Marcos por enseñarme el “cordobé” cuando nos conocimos y contagiarme tu juventud y adolescencia para poder avanzar, y a mi “ultra maratoniano” favorito, Antonio, el gran sufridor de esta carrera. El que puso el reloj a cero y sufrido km a km. Por ser mi frontal, mi luz y haber iluminado mi maratón en todo momento. Gracias por tu paciencia y amor.

A mis hermanos, Alberto y Susana, por ser mis referentes siempre, por ir delante mío, por enseñarme el camino, abrirme paso y ser mi guía. Porque os admiro, mi anestesista preferido, gracias por hacer que tu hermana se sienta orgullosa de ti, y mi hermana emprendedora, gracias por transmitirme tu potencial sabiduría de la vida y ser mi inspiración.

A mis padres, Antonio y Montse, porque lo sois todo para mi, mis pilares, mis ganas, mi empuje, mi aliento, mi motivación. Gracias por vuestro amor infinito, por vuestra bondad, por enseñarme, que gracias a la constancia y esfuerzo se puede alcanzar la meta. Sin duda, soy lo que soy gracias a vosotros.

Gracias a todos por ayudarme a cruzar la meta.

INDICE

AGRADECIMIENTOS	13
INDICE	15
INDICE DE ABREVIATURAS.....	19
INDICE DE FIGURAS.....	21
INDICE DE TABLAS.....	25
RESUMEN.....	29
1. INTRODUCCIÓN.....	35
1.1. TRASPLANTE DE ÓRGANOS	35
1.2. FÁRMACOS INMUNOSUPRESORES	38
1.2.1. Clasificación y mecanismo de acción	38
1.2.2. Anticuerpos policlonales	41
1.2.2.1. Inmunoglobulina de conejo antitimocitos humanos.....	41
1.2.3. Anticuerpos monoclonales	42
1.2.3.1. Basiliximab	42
1.2.3.2. Belatacept.....	43
1.2.4. Inhibidores de la Calcineurina: ciclosporina y tacrolimus	44
1.2.4.1. Ciclosporina	44
1.2.4.2. Tacrolimus.....	45
1.2.5. Inhibidores de la proteína m-TOR: sirolimus y everolimus	47
1.2.6. Corticoides.....	49
1.2.7. Agentes antiproliferativos: micofenolato de mofetilo y azatioprina	49
1.2.7.1. Micofenolato de mofetilo	49
1.2.7.2. Azatioprina.....	50
1.2.8. Complicaciones asociadas a la inmunosupresión.....	51
1.3. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS DE LOS FÁRMACOS INMUNOSUPRESORES EN PACIENTES TRASPLANTADOS.....	51
1.3.1. Definición.....	51
1.3.2. Factores que afectan a las interacciones medicamentosas	52
1.3.2.1. Factores terapéuticos	52
1.3.2.2. Factores relacionados con el paciente	52
1.3.3. Mecanismos de interacciones medicamentosas	53
1.3.3.1. Interacciones farmacodinámicas	53
1.3.3.2. Interacciones farmacocinéticas.....	55
1.3.4. Interacciones medicamentosas de ciclosporina y tacrolimus con otros inmunosupresores.....	69
1.3.4.1. Combinación ciclosporina y tacrolimus con micofenolato de mofetilo	69
1.3.4.2. Combinación ciclosporina y tacrolimus con sirolimus	69
1.3.4.3. Combinación ciclosporina y tacrolimus con everolimus.....	71
1.3.4.4. Combinación ciclosporina y tacrolimus con corticosteroides	72
1.4. MONITORIZACIÓN FARMACOCINÉTICA.....	76
1.5. EPIDEMIOLOGÍA DE LAS INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS.....	77
1.5.1. Epidemiología de interacciones medicamentosas de forma general	77
1.5.2. Epidemiología de interacciones medicamentosas en pacientes trasplantados	80

1.6. PROBABILIDAD Y RELEVANCIA CLÍNICA DE LAS INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS.....	82
1.6.1. Probabilidad de interacciones medicamentosas	82
1.6.1.1. Algoritmo de Naranjo.....	83
1.6.1.2. Algoritmo de Horn o Escala de Probabilidades de Interacciones Farmacológicas.....	84
1.6.2. Relevancia clínica de la interacción medicamentosas.....	87
1.7. FUENTES DE INFORMACIÓN PARA LA BÚSQUEDA INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS.....	88
1.8. BASES DE DATOS DE INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS.....	90
1.9. PRESCRIPCIÓN ELECTRONICA ASISTIDA	91
1.10. ATENCIÓN FARMACÉUTICA AL PACIENTE TRASPLANTADO.....	94
2. HIPÓTESIS	101
3. OBJETIVOS	105
3.1. OBJETIVO PRINCIPAL.....	105
3.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS	105
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	109
4.1. DISEÑO Y DURACIÓN DEL ESTUDIO	109
4.2. ÁMBITO ESPACIAL	109
4.3. POBLACIÓN ESTUDIO	111
4.3.1. Criterios de inclusión	111
4.3.2. Criterios de exclusión.....	111
4.4. IDENTIFICACIÓN DE INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS	112
4.4.1. Identificación de interacciones medicamentosas potenciales.....	112
4.4.2. Identificación de interacciones medicamentosas reales	116
4.5. ANÁLISIS FARMACOCINÉTICO.....	117
4.5.1. Monitorización farmacocinética de ciclosporina, tacrolimus, sirolimus y everolimus	118
4.5.2. Monitorización farmacocinética de ácido micofenólico	119
4.6. VARIABLES DEL ESTUDIO	122
4.6.1. Variables demográficas, clínicas y analíticas.....	122
4.6.2. Variables de resultados.....	125
4.7. ANÁLISIS EPIDEMIOLÓGICO DE INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS	128
4.8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	129
4.8.1. Metodología del análisis de regresión logística	129
4.8.2. Metodología del análisis de regresión múltiple.....	129
4.9. ASPECTOS ÉTICOS	130
5. RESULTADOS.....	133
5.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO	133
5.2. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DEL TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR.....	137
5.3. PAREJAS DE FÁRMACOS INVOLUCRADAS EN INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS POTENCIALES Y CLASIFICACIÓN SEGÚN SU NIVEL DE RIESGO.....	138
5.4. PAREJAS DE FÁRMACOS INVOLUCRADAS EN INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS REALES Y CLASIFICACIÓN SEGÚN SU NIVEL DE RIESGO	146
5.5. ANÁLISIS EPIDEMIOLÓGICO.....	149

5.6. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LAS INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS REALES. CAMBIOS FARMACOCINÉTICOS.....	150
5.6.1. Interacciones reales con la pareja voriconazol-ciclosporina	155
5.6.2. Interacciones reales con la pareja voriconazol-tacrolimus.....	157
5.6.3. Interacciones reales con la pareja voriconazol-everolimus	159
5.6.4. Interacciones reales con la pareja fluconazol-ciclosporina	161
5.6.5. Interacciones reales con la pareja fluconazol-tacrolimus.....	164
5.6.6. Interacciones reales con la pareja fluconazol-everolimus.....	166
5.6.7. Interacciones reales con la pareja fluconazol-sirolimus.....	169
5.6.8. Interacciones reales con la pareja itraconazol-tacrolimus.....	169
5.6.9. Interacciones reales con la pareja nifedipino-tacrolimus	169
5.6.10. Interacciones reales con la pareja diltiazem - tacrolimus	172
5.6.11. Interacciones reales con la pareja amiodarona-tacrolimus	174
5.6.12. Interacciones reales con la pareja alopurinol-ciclosporina	174
5.6.13. Interacciones reales con la pareja omeprazol-ciclosporina.....	175
5.6.14. Interacciones reales con la pareja fenitoína-ciclosporina	177
5.6.15. Interacciones reales con la pareja rifampicina-ciclosporina	180
5.6.16. Interacciones reales con la pareja rifampicina-tacrolimus.....	180
5.6.17. Interacciones reales con la pareja rifampicina-everolimus	180
5.7. REACCIONES ADVERSAS Y MANEJO CLÍNICO DE LAS TOXICIDADES	181
5.8. ESTADÍSTICA INFERENCIAL. ANÁLISIS DE LOS FACTORES DE RIESGO	184
6. DISCUSIÓN.....	189
6.1. POBLACIÓN Y ESCENARIO CLÍNICO DEL ESTUDIO	189
6.2. PREVALENCIA DE INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS EN LOS PACIENTES DEL ESTUDIO	189
6.3. FRECUENCIA DE INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS SEGÚN FÁRMACO INMUNOSUPRESOR Y NIVEL DE RIESGO.....	191
6.4. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS ENTRE FÁRMACOS INMUNOSUPRESORES Y ANTIMICROBIANOS.....	191
6.4.1. Fármacos antifúngicos.....	191
6.4.1.1. Interacciones medicamentosas entre voriconazol y fármacos inmunosupresores.....	192
6.4.1.2. Interacciones medicamentosas entre fluconazol y fármacos inmunosupresores.....	194
6.4.1.3. Interacciones medicamentosas entre itraconazol y fármacos inmunosupresores.....	196
6.4.1.4. Interacciones medicamentosas entre caspofungina y fármacos inmunosupresores.....	197
6.4.2. Macrólidos.....	197
6.4.3. Rifamicinas.....	199
6.5. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS ENTRE FÁRMACOS INMUNOSUPRESORES Y ANTIHIPERTENSIVOS	199
6.5.1. Nifedipino.....	200
6.5.2. Diltiazem	201
6.5.3. Beta-bloqueantes	202
6.6. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS ENTRE FÁRMACOS INMUNOSUPRESORES E HIPOCOLESTEROMIANTES.....	202
6.7. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS ENTRE FÁRMACOS INMUNOSUPRESORES Y OMEPRAZOL	203
6.8. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS ENTRE FÁRMACOS INMUNOSUPRESORES Y METOCLOPRAMIDA.....	205

6.9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS DEL MICOFENOLATO DE MOFETILO	206
6.10. BASES DE DATOS DE INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y PROGRAMA DE PRESCRIPCIÓN ASISTIDA	207
6.11. REACCIONES ADVERSAS E INTERVENCIONES DEL FARMACÉUTICO	208
6.12. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA FRECUENCIA DE INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS	209
7. LIMITACIONES	213
8. CONCLUSIONES.....	217
9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	221
10. ANEXOS.....	253
10.1. DIFUSIÓN CIENTÍFICA.....	253
10.2. OTRAS PUBLICACIONES RELACIONADAS	253

INDICE DE ABREVIATURAS

AAM:	acontecimientos adversos a medicamentos
ABC:	ATP-Binding Cassette
AUC:	área bajo la curva
AZA:	azattiprina
C ₀ :	concentraciones mínimas
C ₂ :	concentración a las 2h
C _{máx} :	concentración máxima
CPA:	célula presentadora de antígenos
CsA:	ciclosporina
CYP:	citocromo P
EC-MPS:	formulación entérica de micofenolato de mofetilo
EPIF:	escala de probabilidades de interacciones farmacológicas
EVE:	everolimus
FK-PB 12:	FK-binding proteína 12
FO:	fármaco objeto
FP:	fármaco precipitante
IM:	interacciones medicamentosas
K _i :	constante de inhibición
MDR1:	gen de multirresistencia
MF:	major Facilitator
MMF:	micofenolato de mofetilo
MPA:	ácido micofenólico
MPAG:	ácido micofenólico glucuronidado
NFAT:	factor nuclear de las células T activadas
ONT:	organización nacional de trasplante
OATP:	polipéptido transportador de aniones orgánicos
PEA:	prescripción electrónica asistida
p.m.p:	por millón de población
P-gp:	glicoproteína P
SATD:	sistemas de ayuda a la toma de decisiones
SDMDU:	sistema de dispensación y distribución de medicamentos en dosis unitarias

SEFH: sociedad española de farmacia hospitalaria
SRL: sirolimus
TAC: tacrolimus
TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos
UGT: uridina-5-difosfato glucuroniltransferasas

INDICE DE FIGURAS

Figura 1 Evolución de trasplantes realizados en España desde el año 1989 a 2021.	37
Figura 2. Mecanismo de acción de los fármacos inmunosupresores.....	40
Figura 3. Número de trasplantes (riñón, hígado, corazón, pulmón) realizados en el Hospital Universitario Reina Sofía (Córdoba) desde el año 2010 hasta 2021.	110
Figura 4. Número de trasplantes (páncreas, corneas, médula ósea) realizados en el Hospital Universitario Reina Sofía (Córdoba) desde el año 2010 hasta 2021.	110
Figura 5. Número de medicamentos prescritos por paciente diferentes a los fármacos inmunosupresores.	138
Figura 6. Categorización de las interacciones medicamentosas potenciales según nivel de riesgo Lexicomp®	139
Figura 7. Categorización de las interacciones medicamentosas potenciales en función de los fármacos inmunosupresores involucrados según nivel de riesgo Lexicomp®	139
Figura 8. Categorización de las interacciones medicamentosas reales según nivel de riesgo Lexicomp®	146
Figura 9. Categorización de las interacciones medicamentosas reales en función de los fármacos inmunosupresores involucrados según nivel de riesgo Lexicomp®	147
Figura 10. Variación de concentraciones sanguíneas de CsA al administrar voriconazol en 20 pacientes.....	155
Figura 11. Variación de dosis de CsA al administrar voriconazol en 20 pacientes.	156
Figura 12. Variación de concentraciones sanguíneas de CsA al suspender voriconazol en 20 pacientes.	156
Figura 13. Variación de dosis de CsA al suspender voriconazol en 20 pacientes.....	157
Figura 14. Variación de concentraciones sanguíneas de TAC al administrar voriconazol en 11 pacientes.....	158
Figura 15. Variación de dosis de TAC al administrar voriconazol en 11 pacientes.....	158
Figura 16. Variación de concentraciones sanguíneas de TAC al suspender voriconazol en 11 pacientes.	159
Figura 17. Variación de dosis de TAC al suspender voriconazol en 11 pacientes.....	159
Figura 18. Variación de concentraciones sanguíneas de EVE al administrar voriconazol en 2 pacientes.....	160

Figura 19. Variación de dosis de EVE al administrar voriconazol en 2 pacientes.....	160
Figura 20. Variación de concentraciones sanguíneas de EVE al suspender voriconazol en 2 pacientes.	161
Figura 21. Variación de dosis de EVE al suspender voriconazol en 2 pacientes.....	161
Figura 22. Variación de concentraciones sanguíneas de CsA al administrar fluconazol en 2 pacientes.	162
Figura 23.. Variación de dosis de CsA al administrar fluconazol en 2 pacientes.	162
Figura 24. Variación de concentraciones sanguíneas de CsA al suspender fluconazol en 2 pacientes.	163
Figura 25. Variación de dosis de CsA al suspender fluconazol en 2 pacientes.....	163
Figura 26. Variación de concentraciones sanguíneas de TAC al administrar fluconazol en 11 pacientes.	164
Figura 27. Variación de dosis de TAC al administrar fluconazol en 11pacientes.....	165
Figura 28. Variación de concentraciones sanguíneas de TAC al suspender fluconazol en 11 pacientes.	165
Figura 29. Variación de dosis de TAC al suspender fluconazol en 11 pacientes.....	166
Figura 30. Variación de concentraciones sanguíneas de EVE al administrar fluconazol en 2 pacientes.	167
Figura 31. Variación de dosis de EVE al administrar fluconazol en 2 pacientes.....	167
Figura 32. Variación de concentraciones sanguíneas de EVE al suspender fluconazol en 2 pacientes.	168
Figura 33. Variación de dosis de EVE al suspender fluconazol en 2 pacientes.....	168
Figura 34. Variación de concentraciones sanguíneas de TAC al administrar nifedipino en 10 pacientes.	170
Figura 35. Variación de dosis de TAC al administrar nifedipino en 10 pacientes.....	170
Figura 36. Variación de concentraciones sanguíneas de TAC al suspender nifedipino en 10 pacientes.	171
Figura 37. Variación de dosis de TAC al suspender nifedipino en 10 pacientes.	171
Figura 38. Variación de concentraciones sanguíneas de TAC al administrar diltiazem en 2 pacientes.	172
Figura 39. Variación de dosis de TAC al administrar diltiazem en 2 pacientes.....	173

Figura 40. Variación de concentraciones sanguíneas de TAC al suspender diltiazem en 2 pacientes.	173
Figura 41. Variación de dosis de TAC al suspender diltiazem en 2 pacientes.....	174
Figura 42. Variación de concentraciones sanguíneas de CsA al administrar omeprazol en 2 pacientes.	175
Figura 43. Variación de dosis de CsA al administrar omeprazol en 2 pacientes.	176
Figura 44. Variación de concentraciones sanguíneas de CsA al suspender omeprazol en 2 pacientes.	176
Figura 45. Variación de dosis de CsA al suspender omeprazol en 2 pacientes.....	177
Figura 46. Variación de concentraciones sanguíneas de CsA al administrar fenitoína en 3 pacientes.	178
Figura 47. Variación de dosis de CsA al administrar fenitoína en 3 pacientes.	178
Figura 48. Variación de concentraciones sanguíneas de CsA al suspender fenitoína en 3 pacientes.	179
Figura 49. Variación de dosis de CsA al suspender fenitoína en 3 pacientes.	179

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Tasas de donación y trasplantes por países de la Unión Europea en el año 2020.	37
Tabla 2. Sustratos, inhibidores e inductores del CYP3A4.	61
Tabla 3. Sustratos, inhibidores e inductores de la glicoproteína P.	66
Tabla 4. Interacciones de los fármacos inhibidores de la calcineurina e inhibidores de la proteína m-TOR con otros fármacos. Mecanismo de interacción medicamentosa y recomendación en caso de administración conjunta.	73
Tabla 5. Algoritmo de Horn o Escala de Probabilidades de Interacciones Farmacológicas (EPIF)	84
Tabla 6. Factores de riesgo más destacados de morbilidad farmacoterapéutica en el paciente trasplantado.	95
Tabla 7. Rango terapéutico de los inmunosupresores para mantener los niveles de inmunosupresores objetivo en el Hospital Universitario Reina Sofía.	121
Tabla 8. Límites de detección de los métodos analíticos.	122
Tabla 9. Variables de caracterización del paciente.	133
Tabla 10. Número de pacientes (frecuencia) en función del tipo de trasplante.	133
Tabla 11. Comorbilidades de los pacientes.	134
Tabla 12. Causas de hospitalización.	136
Tabla 13. Fármacos inmunosupresores prescritos.	137
Tabla 14. Pares de fármacos con ciclosporina, tacrolimus, everolimus, sirolimus y micofenolato mofetilo implicados en interacciones farmacológicas potenciales según nivel de riesgo Lexicomp [®] en relación con el total de interacciones medicamentosas potenciales (n =609) en todos los pacientes incluidos en el estudio.	141
Tabla 15. Pares de fármacos con ciclosporina, tacrolimus, everolimus y sirolimus implicados en interacciones medicamentosas reales según nivel de riesgo Lexicomp [®] en relación con el número total de interacciones reales (n=79).	148
Tabla 16. Distribución de número de interacciones potenciales por paciente.	150
Tabla 17. Distribución de número de interacciones reales por paciente.	150

Tabla 18. Número de IM reales que provocaron la modificación de las concentraciones del fármaco inmunosupresor al administrar el fármaco concomitante, con y sin ajuste de la dosis, número de pacientes con efectos adversos al fármaco, media \pm desviación estándar de la dosis diaria de inmunosupresor (D), concentraciones sanguíneas mínimas del inmunosupresor (C) y relación C/D sin/con fármaco interactuante. 151

Tabla 19. Número de IM reales que provocaron la modificación de las concentraciones del fármaco inmunosupresor al suspender el fármaco concomitante, con y sin ajuste de la dosis, número de pacientes con efectos adversos al fármaco, media \pm desviación estándar de la dosis diaria de inmunosupresor (D), concentraciones sanguíneas mínimas del inmunosupresor (C) y relación C/D sin/con fármaco interactuante. 153

Tabla 20. Efectos adversos en pacientes causados por interacciones medicamentosas reales y su manejo clínico con la intervención del farmacéutico. 182

Tabla 21. Análisis de regresión logística y análisis de regresión lineal para determinar los factores asociados a las interacciones medicamentosas reales. 185

RESUMEN

RESUMEN

Introducción

En este estudio se examinó la prevalencia de las interacciones medicamentosas (IM) de los fármacos inmunosupresores con impacto clínico real en pacientes trasplantados ingresados en un hospital terciario. También se registraron los grupos de fármacos que produjeron una mayor frecuencia de IM reales con fármacos inmunosupresores y los factores de riesgo asociados a la mayor probabilidad de IM clínicamente relevantes. El farmacéutico del hospital, junto con el médico prescriptor, propuso estrategias terapéuticas alternativas para mejorar los resultados clínicos de los pacientes trasplantados.

La IM son una piedra angular en la farmacoterapia de los trasplantes debido a su incidencia e importancia clínica. Las características intrínsecas de la mayoría de los fármacos utilizados en los pacientes trasplantados, y especialmente los inmunosupresores, constituyen un riesgo añadido en el tratamiento terapéutico de dichos pacientes. Los intervalos que separan la toxicidad de estos fármacos y el efecto inmunosupresor deseado son muy estrechos. Por estas razones, es esencial individualizar el tratamiento mediante el ajuste de las concentraciones sanguíneas y la gestión correcta de las dosis. Debido a la polifarmacia y a los inmunosupresores con una ventana terapéutica estrecha, es probable que los pacientes trasplantados sean especialmente vulnerables a los acontecimientos adversos de los medicamentos causados por las IM.

Los farmacéuticos desempeñan un papel crucial en la detección de las IM y en la difusión de la información entre el equipo multidisciplinar debido a sus conocimientos de farmacoterapia y a la monitorización de los niveles de fármacos en sangre.

Hay muchas interacciones potenciales descritas en la literatura, pero no siempre tienen implicaciones clínicas. Nuestro estudio es importante, porque identifica las IM reales (es decir, las que tienen un impacto clínico real) sobre la base de los resultados de los pacientes detectados mediante la determinación de las variaciones en las concentraciones sanguíneas mínimas de los inmunosupresores y/o los efectos adversos en los pacientes causados por las IM. Un aspecto único de nuestro estudio es su naturaleza pragmática y el hecho de que investigamos los efectos reales de las IM identificadas. Este

es el primer estudio publicado que investiga la prevalencia de IM reales en pacientes trasplantados hospitalizados, incluyendo todos los tipos de trasplante.

Objetivos

El objetivo principal fue determinar la prevalencia de IM con repercusión clínica real en pacientes trasplantados e ingresados en un Hospital de tercer nivel, que puedan afectar la evolución de los pacientes de manera significativa y constituir un problema de salud.

Los objetivos secundarios fueron:

- Diseñar, implantar y validar la prescripción electrónica asistida para la detección prospectiva de IM potenciales clínicamente relevantes en pacientes trasplantados con terapia inmunosupresora.
- Categorizar los tipos de IM detectadas potenciales y reales según su gravedad.
- Registrar e identificar los grupos de fármacos que produjeron mayor frecuencia de IM potenciales y reales.
- Describir las recomendaciones e intervenciones del farmacéutico.
- Establecer los factores de riesgo asociados a la mayor probabilidad de aparición de IM clínicamente relevantes.

Métodos

Se realizó un estudio prospectivo observacional de 1 año en un hospital de tercer nivel, incluyendo a todos los pacientes trasplantados. Se evaluaron los datos de la monitorización de las concentraciones sanguíneas de los fármacos inmunosupresores y los acontecimientos adversos causados por IM. Las IM fueron clasificadas como C, D, o X según clasificación Lexicomp® (C=monitorización de la terapia, D=consideración de la modificación de la terapia, X=evitar la combinación). La importancia clínica de las IM reales se expresó en términos de los resultados de los pacientes. La causalidad de las IM se determinó utilizando Escala de Probabilidad de Interacción de medicamentos (EPIF) o algoritmo de Horn. Los datos se analizaron con paquete Statistical Package for Social Sciences (SPSS) v. 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY, EE. UU).

Resultados

Se incluyó un total de 309 pacientes trasplantados. Su edad media fue de $52,0 \pm 14,7$ años (18-79) y el 69,9% eran hombres. La prevalencia de las IM reales fue del 21,7%. Los fármacos inmunosupresores administrados con azoles antifúngicos y tacrolimus (TAC) con nifedipino tienen un gran impacto clínico. Las IM reales causaron efectos adversos en 22 pacientes. El resultado clínico más frecuente fue nefrotoxicidad (1,6%; n = 5) seguido de hipertensión (1,3%; n = 4). Las sugerencias para evitar las IM de categoría D y X incluyeron: cambiar la dosis del inmunosupresor, usar paracetamol en lugar de antiinflamatorios no esteroideos e interrupción de atorvastatina. El número de fármacos prescritos y el hecho de haber recibido TAC se asoció a un mayor riesgo de IM real.

Conclusiones

1. Existen muchas IM potenciales descritas en la literatura, pero en nuestro estudio sólo un pequeño porcentaje de las IM potenciales identificadas resultaron ser IM reales.
2. Los fármacos inmunosupresores administrados junto a los azoles y TAC con nifedipino muestran un alto riesgo de producir interacciones clínicamente significativas.
3. El número de fármacos prescritos y la administración de TAC, se asociaron con un mayor riesgo de IM reales. Por cada interacción potencial adicional que tenía un paciente, el número de interacciones reales aumentaba en 0,09.
4. Se necesita una herramienta informática eficaz, como un programa de prescripción electrónica asistida, que facilite el cribado mediante la preselección de posibles interacciones clínicamente importantes y que reduzca la fatiga de las alertas resaltando sólo las más graves.
5. En la mayoría de los pacientes, los resultados adversos resultantes de las IM, fueron prevenidos con un plan de seguimiento apropiado y ajuste de dosis de los agentes que interactuaban mediante la monitorización de los niveles de fármacos.
6. Los farmacéuticos desempeñan un papel crucial en la detección de las IM y en la difusión de la información entre el equipo multidisciplinar.

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. TRASPLANTE DE ÓRGANOS

El trasplante de órganos es un proceso complejo que tiene por objetivo el reemplazo de células, tejidos u órganos enfermos o no funcionales por otros sanos desde un organismo donante, vivo o cadáver, a otro organismo receptor con el objetivo de suplir una deficiencia anatómica o funcional. Constituye uno de los más importantes logros terapéuticos de la medicina del siglo XX, habiéndose incorporado a la rutina terapéutica en un número cada vez mayor de centros en casi todos los países desarrollados¹.

En 1954 se llevó a cabo con éxito el primer trasplante (renal) de que se tiene constancia y que corroboró la plausibilidad de la técnica. Se realizó en el hospital Peter Bent Brigham de Boston entre dos gemelos genéticamente idénticos, por lo que no hubo necesidad de inmunomodulación. En 1963 tuvo lugar el primer trasplante de órganos obtenido de un cadáver (renal) en España. Fue la puerta de entrada que estimuló la investigación en el campo clínico del trasplante y la inmunosupresión farmacológica, necesaria para conseguir trasplantes entre individuos genéticamente diferentes, lo cual se consideró una barrera insuperable hasta finales de la década de los 50.

Con las actuales técnicas quirúrgicas y tratamientos inmunosupresores se consiguen altas tasas de éxito. Por ejemplo, la supervivencia media del trasplante renal supera actualmente el 94% al primer año, y se sitúa en torno al 86-92% a los 5 años y al 72-78% a los 10 años^{2,3}.

El desarrollo en el campo del trasplante desde el primero practicado a nuestros días ha sido posible gracias a una selección de los donantes más rigurosa, la mejora de la técnica quirúrgica y anestésica, los cuidados postoperatorios, de soporte y la aparición de nuevos y más potentes medicamentos: inmunosupresores, antibacterianos, antifúngicos y antivíricos⁴. En contraposición, existe una mayor complejidad terapéutica y riesgo de morbilidad, tanto por su fallo de tratamiento como por las complicaciones de su politerapia⁵. Por lo tanto, es necesario una mayor formación de los profesionales sanitarios involucrados en la atención de estos pacientes.

Según los datos de la Organización Nacional de Trasplante (ONT) (organismo coordinador de carácter técnico, fundado en 1989 y dependiente del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social) España es líder mundial en donación y trasplantes durante 29 años consecutivos. Esto es lo que se desprende del último informe del Registro Mundial de Trasplantes que gestiona la ONT desde hace 15 años como centro colaborador de la Organización Mundial de la Salud. Sus datos se recogen anualmente en la “Newsletter Transplant” del Consejo de Europa publicados en la web de la ONT.

La actividad de donación y trasplante en 2020 ha estado marcada por la crisis de COVID-19. Una pandemia que ha impactado en todas las áreas, pero que ha puesto de manifiesto la fortaleza de España en el ámbito de la donación y el trasplante⁶. A lo largo del 2020 se realizaron en nuestro país 4.425 trasplantes de órganos, lo que corresponde a una tasa de 93,3 por millón de población (p.m.p.). A pesar de las circunstancias adversas, el descenso de actividad de trasplante se ha reducido con respecto a 2019 en solo un 18,8%. En el ámbito de la donación, el descenso ha sido de un 22,8%⁷. Es relevante resaltar que, aun en plena crisis sanitaria, la tasa de donación de España es muy superior a la del resto de países en época “pre-pandémica”.

En el 2021 se realizaron en nuestro país 4.781 trasplantes de órganos, lo que corresponde a una tasa de 101 p.m.p. Según datos de la ONT, en 2021 se realizaron 2.950 trasplantes renales, 1.078 hepáticos, 362 pulmonares, 302 cardíacos, 82 de páncreas y 7 intestinales. Este número de trasplantes fue posible gracias a las 1.905 personas que donaron sus órganos tras fallecer, lo que sitúa la tasa de donación en 40,2 donantes p.m.p., y a las 324 personas que donaron un riñón (323) o parte de su hígado (1) en vida. Aunque las tasas no alcanzan los niveles récord registrados en España en 2019, estos datos reflejan una recuperación del 8% en trasplante y del 7% en donación de órganos en comparación con 2020.⁸

En la Figura 1 podemos ver la evolución de los trasplantes de órganos en España desde el año 1989 hasta 2021, según los datos proporcionados por ONT.

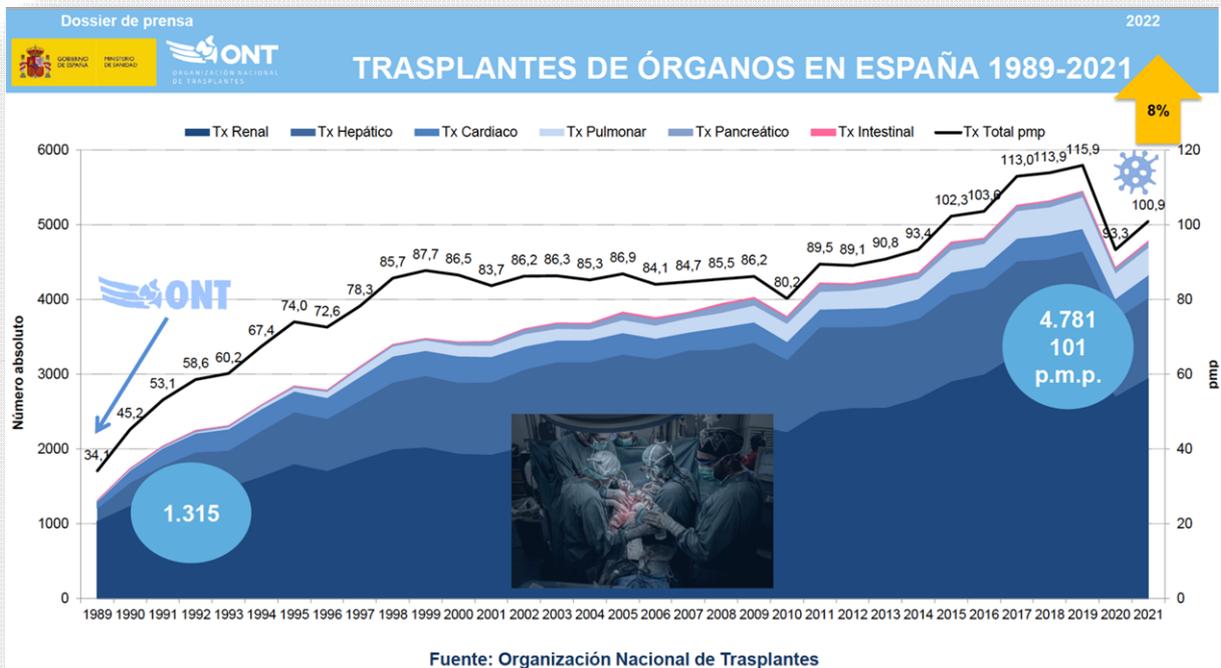


Figura 1 Evolución de trasplantes realizados en España desde el año 1989 a 2021.

Los países de la Unión Europea con sus tasas de donación y trasplantes p.m.p en 2020 se presentan en la tabla 1.

Tabla 1. Tasas de donación y trasplantes por países de la Unión Europea en el año 2020.

País	Donantes p.m.p 2020	País	Trasplantes p.m.p 2020
España	38,0	España	94,6
Estonia	25,4	Austria	75,6
Croacia	25,4	Finlandia	74,2
Portugal	24,8	Dinamarca	71,2
Austria	23,7	Suecia	71,2
Bélgica	23,6	Rep. Checa	71,0
Rep. Checa	23,3	Francia	67,8
Francia	23,2	Países Bajos	67,4
Finlandia	22,9	Portugal	66,7
Eslovenia	22,4	Bélgica	65,2

1. 2. FÁRMACOS INMUNOSUPRESORES

1.2.1. Clasificación y mecanismo de acción

El trasplante de órganos se ha convertido en una alternativa terapéutica para aquellos pacientes con enfermedades crónicas y agudas en fase terminal. A ello contribuye directamente el desarrollo de nuevos fármacos, pautas y protocolos de inmunosupresión.

El objetivo de la terapia inmunosupresora es conseguir la aceptación del órgano trasplantado con la mínima alteración posible de la inmunidad del enfermo y evitar de esta forma, la aparición del rechazo del injerto.

En nuestro sistema inmune el linfocito T es quien realiza el papel principal de inicio y coordinación de la respuesta inmunitaria responsable del rechazo, por lo que todos los fármacos inmunosupresores disponibles interfieren en un momento u otro con la activación de estas células y la producción de citocinas, la expansión clonal, o ambas a la vez.

El rechazo de órganos es consecuencia de una respuesta inmunológica del receptor ante un elemento extraño a él (tejido trasplantado) y se basa en el alorreconocimiento, proceso complejo por el que el organismo diferencia lo propio de lo ajeno. Para ello, en primer lugar, la célula presentadora de antígenos (CPA) reconoce al injerto como extraño a través de los antígenos de histocompatibilidad mayor tipo II (HLA II) que presentan los antígenos extraños una vez procesados en el interior de la CPA a un linfocito T. Se produce de esta forma, la primera señal que se transmite a través de la membrana celular gracias a tres cadenas polipeptídicas presentes en todos los linfocitos maduros, llamadas el complejo CD3, produciéndose la secreción de IL-1 por los macrófagos. El linfocito pasa así, de un estado de reposo (G0) a uno de activación (G1), y como resultado se desatan una serie de reacciones de fosforilación que produce la liberación de calcio del retículo endoplasmático, y la activación de la calcineurina. La calcineurina es una enzima con actividad fosfatasa que se encarga de fosforilar el factor nuclear de las células T activadas (NFAT), esencial para la transcripción del gen que codifica la síntesis de IL-2. La IL-2 se secreta y el IL-2R se expresa en la superficie celular. Posteriormente la IL-2 secretada se une al IL-2R, y provoca una señal que causa la transición del estado (G1) a

la fase (S), se produce la síntesis de ADN y la división celular. El resultado final es proliferación del clon activado de linfocitos T⁹.

Conocer el mecanismo de acción de cada uno de los inmunosupresores es fundamental para elegir la estrategia de tratamiento más adecuada en cada momento, debido a que la combinación de inmunosupresores que actúan en fases secuenciales del ciclo celular, permite con dosis más bajas obtener una eficacia comparable y reducir el riesgo de toxicidad.

Actualmente disponemos de varias clases de agentes inmunosupresores, clasificados en función de su naturaleza y mecanismo de acción:

1. Inhibición de las señales de activación:

1.1 Molécula diana en la membrana: fármacos que interfieren sobre la acción del antígeno en el receptor del linfocito T.

a) Anticuerpos policlonales:

Inmunoglobulina de conejo antitimocitos humanos.

b) Anticuerpos monoclonales:

Basiliximab: anticuerpo quimérico anti-receptor IL-2.

c) Proteína de fusión:

Belatacept: proteína de fusión anti CD28.

1.2 Molécula diana en el núcleo/citoplasma: fármacos que interfieren en la transmisión del estímulo al núcleo celular.

a) Inhibidores de la calcineurina (inhibición de la liberación de IL-2): ciclosporina (CsA) y tacrolimus (TAC).

b) Inhibidores de la proteína m-TOR (inhibición de la proliferación de linfocitos T por la IL-2): sirolimus (SRL) y everolimus (EVE).

c) Inhibición de IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IF- γ y TNF- α , por bloqueo de los genes productores: corticoides.

2. Inhibición de las reservas de nucleótidos: fármacos que interfieren la división celular.

Antiproliferativos: inhibición de la síntesis de purinas: micofenolato de mofetilo (MMF), micofenolato sódico y azatioprina (AZA).

La Figura 2 muestra los mecanismos de acción de algunos de los fármacos inmunosupresores.

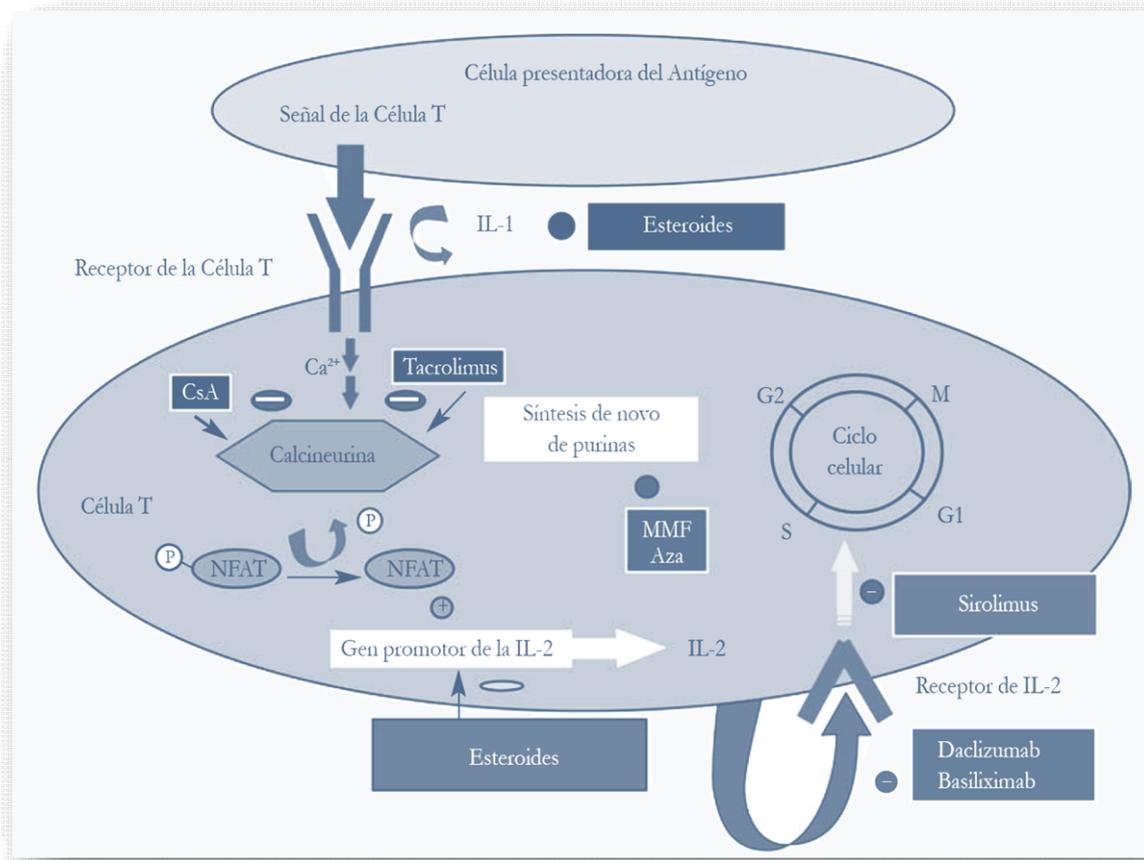


Figura 2. Mecanismo de acción de los fármacos inmunosupresores.

A lo largo del tiempo desde el inicio del trasplante, las necesidades en cuanto al grado de inmunosupresión varían en función del órgano trasplantado y el tiempo desde el trasplante, de modo que el abordaje terapéutico del paciente trasplantado se debe adecuar a un programa multifásico según los requerimientos entre las distintas etapas:

1) Terapia de inducción (<3-6 meses): abarca el período pre y postrasplante inmediato. En esta fase, la incidencia y severidad de rechazo agudo es mayor, necesitándose, por tanto, mayor poder inmunosupresor con concentraciones sanguíneas elevadas. En esta fase la terapia triple (fármacos inhibidores de la calcineurina, MMF y corticosteroides) es la más habitual. Pero a veces, bien sea por retrasar la introducción de la CsA y TAC (nefrotóxicos) o por tratarse de pacientes de alto riesgo (retrasplante,

embarazos previos, múltiples transfusiones, donante añoso, tiempos de isquemia fría prolongados) incluye la administración de anticuerpos monoclonales o policlonales.

2) Terapia de mantenimiento (>6 meses): su objetivo es la estabilización de los beneficios obtenidos en la fase inicial, por lo que se tiende a disminuir las dosis de los inmunosupresores a lo mínimo necesario, para obtener una dosis eficaz con la menor incidencia posible de aparición de efectos adversos y disminuir los problemas de la inmunosupresión a largo plazo. Estos regímenes se basan en la combinación de varios fármacos apoyando el tratamiento con los inhibidores de la proteína mTOR.

Factores como edad del donante y del receptor, donación cadáver/vivo, riesgo inmunológico, tipo de trasplante o periodo post trasplante, medicación concomitante se valoran para instaurar una terapia individualizada “a la carta”. Por tanto, no existen combinaciones de inmunosupresores ni intervalos terapéuticos fijos. Los regímenes de inmunosupresión varían de un centro a otro y difieren también de acuerdo con el órgano trasplantado.

1.2.2. Anticuerpos policlonales

1. 2.2.1. Inmunoglobulina de conejo antitimocitos humanos

La inmunoglobulina antilinfocítica T¹⁰ y la inmunoglobulina antitimocítica¹¹ son anticuerpos policlonales de conejo obtenido por inmunización de estos animales con células Jurkat (una línea celular linfoblastoide) y con timocitos humanos respectivamente. Ambas se clasifican dentro del mismo grupo terapéutico ATC (L04AA04) y se les denomina indistintamente inmunoglobulina antitimocítica de conejo.

Son anticuerpos específicos para epítomos de células T, capaces de reconocer diversos antígenos, entre los que se incluyen CD2, CD3, CD4, CD8, CD16, CD25 y CD45. Mediante su unión a la superficie de linfocitos T, van a provocar la lisis y la depleción de éstos en la periferia. También se ha descrito que son capaces de inducir la apoptosis de células B, interferir con la función normal de las células dendríticas, modular la expresión de moléculas de adhesión y receptores de citocinas, e inducir la diferenciación de células T reguladoras.

Los dos medicamentos están autorizados en prevención (terapia de inducción de la inmunosupresión) y el tratamiento del rechazo agudo renal, especialmente si éste es resistente a tratamiento con corticoides y en la profilaxis de episodios de rechazo en el trasplante de progenitores hematopoyéticos de donantes no emparentados.

Junto a una linfopenia prolongada (>1 año), el principal problema de seguridad derivado de la administración intravenosa de es la aparición del síndrome de liberación de citocinas, que se manifiesta con fiebre, escalofríos, disnea o náuseas, y en ocasiones, con hipotensión y edema pulmonar; los casos más graves son potencialmente mortales. Por ello, se recomienda administrar premedicación profiláctica (corticoides, antihistamínicos y paracetamol) y monitorizar los signos vitales del paciente durante la perfusión y unas horas después, interrumpiendo el tratamiento en caso de aparición los mencionados signos. Se deberá monitorizar a diario el recuento de células sanguíneas y plaquetas¹².

1.2.3. Anticuerpos monoclonales

1.2.3.1. Basiliximab

Basiliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico recombinante anti-CD25 que contiene secuencias peptídicas de humano y de ratón. Se une específicamente a la subunidad alfa del receptor de IL-2 (CD2511) y lo inhibe de forma competitiva, impidiendo la unión de la IL-2 y los efectos biológicos subsiguientes. Así, basiliximab inhibe la proliferación de los linfocitos T y ha demostrado una reducción de la incidencia del rechazo agudo cuando se emplea como terapia de inducción intravenosa combinada con inmunosupresión¹³. Con una vida media de 7 días y ninguna interacción farmacológica relevante descrita hasta la fecha, basiliximab se ha usado en combinación con la mayoría de fármacos inmunosupresores empleados en el trasplante de órganos sólidos sin incrementar la incidencia de efectos adversos. De hecho, su perfil toxicológico en ensayos clínicos (con especial foco en infecciones y neoplasias) fue muy similar al de placebo, sin describirse el síndrome de liberación de citoquinas, que sí ha sido atribuido al empleo de otros agentes biológicos¹⁴.

Está indicado para la profilaxis del rechazo agudo de órganos en trasplante renal alogénico de novo en pacientes adultos y pediátricos. Debe utilizarse concomitantemente con inmunosupresión basada en CsA y corticosteroides en pacientes con un panel de anticuerpos reactivos inferior al 80%, o en un régimen inmunosupresor triple conteniendo CsA para microemulsión, corticosteroides y AZA o MMF¹⁵.

1.2.3.2. Belatacept

Belatacept es un bloqueador selectivo de la coestimulación mediada por CD86, que inhibe la producción de citocinas por las células T. Es el primer representante de la clase más nueva de agentes inmunosupresores disponible en la terapéutica del trasplante de órganos. Es una proteína de fusión soluble diseñada por técnicas de ADN recombinante que está formada por un dominio extracelular modificado de la proteína CTLA-4 (antígeno 4 asociado al linfocito T citotóxico humano) unido a una porción de un anticuerpo IgG1 monoclonal humano. Se une a CD80 y CD86 en las células presentadoras de antígeno, como consecuencia, bloquea la coestimulación de los linfocitos T mediada por CD28, e inhibe su activación.

Se trata de un agente inmunosupresor de administración intravenosa autorizado, en combinación con corticosteroides y MMF, para la profilaxis del rechazo del trasplante renal. En el momento del trasplante, se debe administrar en combinación con una inducción con basiliximab, MMF y corticosteroides¹⁶.

Los efectos adversos más frecuentes incluyen anemia, leucopenia, diarrea, infecciones del tracto urinario, edema, hipertensión, dislipidemia, hiperglucemia, proteinuria y alteraciones electrolíticas. Parece que podría incrementar el riesgo de desarrollo de linfomas. No obstante, teniendo en cuenta su reciente introducción en el mercado y que su elevado precio ha limitado en parte su uso generalizado en la práctica clínica, se requieren futuros estudios que ayuden a comprender mejor sus riesgos (frente a su beneficio clínico) con el uso a largo plazo^{17, 18}.

1.2.4. Inhibidores de la Calcineurina: ciclosporina y tacrolimus

1.2.4.1. Ciclosporina

La CsA es un antibiótico aislado del hongo *Tolypocladium inflatum gams* formado por 11 aminoácidos en disposición cíclica, varios de los cuales son N-metilados; la cadena lateral no saturada de la N-metil-L-treonina de la posición 1 y los aminoácidos 2, 3 y 11 son necesarios para la actividad inmunodepresora. Es insoluble en agua, pero soluble en varios solventes orgánicos y en lípidos.

La actividad de la CsA depende de su unión selectiva a una proteína citoplasmática: ciclofilina. El complejo CsA-ciclofilina se une a la calcineurina fosfatasa que, activada por el calcio, defosforila el NFAT permitiendo su migración al interior del núcleo, ya que las formas fosforiladas no son capaces de penetrar. La CsA inhibe la actividad fosfatasa de la calcineurina, por lo que impide el paso del NFAT al interior del núcleo, lo cual supone un bloqueo de los mecanismos de transcripción de los genes que han de expresar linfocinas, y en particular la IL-2.

La formulación actual de CsA (Neoral[®]) es una microemulsión que una vez ingerida, forma micromicelas que pueden ser absorbidas, aunque no haya secreción biliar, a diferencia de la antigua formulación cuya absorción dependía estrictamente de la existencia de bilis. Con ello ha aumentado la biodisponibilidad oral y se ha reducido la variabilidad intra e interindividual en los parámetros de absorción, aunque si se administra con alimentos grasos puede verse modificada.

Se absorbe en el intestino delgado observándose un aumento de la biodisponibilidad (20-50%) a lo largo del tiempo postrasplante. A nivel intestinal, la CsA es transportada por la glicoproteína P (P-gp). Parte de la CsA administrada es metabolizada a nivel gastrointestinal por las mismas isoenzimas del citocromo P (CYP) 450 (CYP3A4) que actúan a nivel hepático las cuales son sensibles a la presencia de otros fármacos que actúen como inhibidores o inductores, y además presenta un efecto de primer paso (metabolización hepática presistémica) que contribuye a la variabilidad en el proceso de absorción. La mayoría de los pacientes alcanzan la concentración máxima (C_{máx}) con Neoral[®] en 1 hora tras su administración por vía oral, si bien en el postrasplante inmediato un porcentaje elevado presentan la C_{máx} a las 4 horas de la administración de la dosis.

En la sangre se distribuye rápidamente entre las células sanguíneas, con una notable afinidad por los hematíes (60-70%) y el plasma, en éste, sólo el 2% está en forma libre y el 98 % unido a proteínas, fundamentalmente a lipoproteínas. Su volumen de distribución es alto, 4-8 l/kg. Se fija a los tejidos, en algunos de los cuales alcanza concentraciones 2-10 veces superiores a las plasmáticas: hígado, riñón, algunas glándulas endocrinas, nódulos linfáticos, bazo y médula ósea.

Se metaboliza casi por completo en el hígado mediante procesos de oxidación dependientes del CYP450 (principalmente CYP3A4 y en menor medida, CYP3A5); ello explica la posibilidad de que se produzcan IM. Se han aislado e identificado más de 30 metabolitos, algunos de los cuales presentan actividad inmunosupresora (10-20 %) y otros favorecen la aparición de toxicidad.

La vida media de eliminación es de 16 horas en el postrasplante inmediato y de 25 horas en la etapa de mantenimiento. Debido a su naturaleza liposoluble, se excreta, en gran parte, por vía biliar, pero sólo el 1% de forma activa. Por orina se elimina el 6 % de la dosis y sólo el 0,1 % se excreta inalterada¹⁹. Se excreta en la leche, por lo que se contraindica la lactancia materna.

La CsA y sus metabolitos presentan circulación enterohepática con lo que se puede producir un segundo pico de concentraciones sanguíneas entre 6 y 12 horas tras su administración.

Los efectos secundarios más importantes son la neurotoxicidad, hipertensión, hiperlipidemia, intolerancia a la glucosa, hiperplasia gingival, hirsutismo, hepatotoxicidad y nefrotoxicidad²⁰.

En base a su estrecho margen terapéutico es necesario monitorizar y ajustar las concentraciones sanguíneas del fármaco de forma individualizada.

1.2.4.2. Tacrolimus

El TAC es un antibiótico macrólido lactona formado por un anillo de 23 carbonos con una función a,b-dicetoamida en forma hemicetálica. Es un producto neutro, hidrofóbico, muy liposoluble, obtenido del hongo *Streptomyces tsukubaensis*.

Su mecanismo de acción es similar al de la CsA, inhibe la actividad calcineurina y, especialmente su actividad fosfatasa, pero se une a una inmunofilina diferente, la FK-binding proteína 12 (FK-PB 12).

Su farmacocinética es muy variable, presentando una absorción errática con elevada variabilidad interindividual (25%, rango 4-89%). En la cantidad de TAC absorbida influye la metabolización intestinal por la familia de isoenzimas del CYP3A y la cantidad P-gp, los cuales son susceptibles a la acción de otros fármacos que actúen como inhibidores o inductores, y del efecto de primer paso hepático que sufre antes de alcanzar la circulación sistémica. Los alimentos, sobre todo las grasas, disminuyen la absorción de TAC. Se recomienda la administración de TAC con es estómago vacío o al menos, 1 hora antes o 2 horas después de la ingestión de alimentos.

En sangre, presenta una elevada unión a los hematíes (70-80%) y en plasma se distribuye unido a proteínas plasmáticas, preferentemente albúmina y alfa 1-glucoproteína (95%) con un elevado volumen de distribución (5-60l/Kg).

Se metaboliza en el hígado vía CYP3A (fundamentalmente CYP3A5 y en menor medida CYP3A4) lo que como ocurre con la CsA, es susceptible a la acción de otros fármacos inhibidores o inductores de las isoenzimas del CYP3A. Se han identificado 8 metabolitos, pero a diferencia de la CsA, presentan una escasa concentración en la circulación sistémica, aunque en caso de colestasis o disfunción hepática estos metabolitos pueden acumularse. La principal vía de excreción es la biliar. Su vida media es de 8,7 a 16,6 horas.

El aclaramiento plasmático del TAC está significativamente elevado en las primeras semanas después del trasplante debido a una serie de factores, entre los que destacan la administración coadyuvante de elevadas dosis de corticoides (inductores del CYP3A4), la hipoalbuminemia y valores bajos del hematocrito. A lo largo del período postrasplante se produce una disminución significativa del aclaramiento, por lo que se aconseja disminuir la dosis del TAC para mantener las concentraciones del TAC dentro del margen terapéutico establecido.

El TAC puede provocar nefrotoxicidad similar a la CsA y una mayor incidencia de diabetes mellitus y de efectos neurotóxicos. Pero la incidencia de hipertensión e hiperlipidemias es menor presentando mejor perfil sobre el riesgo cardiovascular. Otra ventaja adicional es que produce menos hirsutismo e hiperplasia gingival. Otras reacciones adversas descritas han sido: hipercalcemia, hipomagnesemia y síntomas gastrointestinales²¹.

En base a su estrecho margen terapéutico, también es necesario monitorizar y ajustar las concentraciones sanguíneas del fármaco de forma individualizada.

Aunque los resultados a largo plazo no muestran diferencias entre CsA y TAC en cuanto eficacia^{22,23}, muchas unidades de trasplantes se inclinan por su utilización, ya que el TAC presenta menor incidencia de riesgo cardiovascular a corto plazo. Falta plantearse la posibilidad de que cada fármaco tenga indicaciones específicas en subpoblaciones de pacientes. Por ejemplo, que la CsA sea superior al TAC en pacientes diabéticos, o que el TAC sea más aceptable en pacientes con hipertensión arterial importante.

1.2.5. Inhibidores de la proteína m-TOR: sirolimus y everolimus

El SRL fue el primer fármaco disponible del grupo terapéutico de inhibidores de la proteína m-TOR, posteriormente apareció EVE que es un derivado semisintético del SRL. Ambos fármacos son macrólidos con una estructura similar a TAC, pero con un mecanismo de acción diferente.

Se unen a la misma inmunofilina que TAC, la FKBP12, pero no interaccionan con la calcineurina, sino con una proteína nuclear mTOR, encargada de regular el ciclo celular. Su acción principal es la interferencia en fases tardías de la estimulación linfocitaria, inhibiendo el paso de la fase celular G1 a la fase S, bloqueando tanto la proliferación de linfocitos T como la síntesis de anticuerpos.

Además del efecto inmunosupresor, ejercen actividad antifibrótica y antiproliferativa, por lo que se postula su uso en los casos de pacientes trasplantados que desarrollan tumores después del trasplante (por ejemplo, cánceres de piel o sarcoma de Kaposi), y en casos de infecciones virales que puedan producir fibrosis del injerto^{24,25}.

Se absorben principalmente a nivel del intestino delgado. Ambos son muy lipofílicos presentando una biodisponibilidad reducida, el EVE tiene mayor biodisponibilidad (16%) que SRL (10%). Tienen una biodisponibilidad muy variable ya que presentan metabolismo gastrointestinal por vía CYP450 y P-gp.

Se unen en un alto porcentaje a los hematíes y presentan elevado volumen de distribución. La semivida de eliminación de SRL es más larga que el EVE y permite su administración una vez al día (62 horas para SRL y 28 horas para EVE).

Presentan metabolismo hepático vía CYP3A4 y son sustratos de la P-gp pudiendo verse implicados en diferentes interacciones con fármacos inhibidores o inductores de esta isoenzima, al igual que los inhibidores de la calcineurina, con las mismas repercusiones clínicas.

Los principales efectos adversos del SRL son trombocitopenia, leucopenia, anemia, hiperlipidemia, linfocitopenia, artralgia e hipokalemia. La trombocitopenia y leucopenia ocurren al inicio del tratamiento, mientras que la elevación de los niveles de colesterol y triglicéridos se produce a partir de los tres meses. Se han notificado casos de alteración o retraso en la cicatrización de heridas en pacientes que recibían SRL, incluyendo linfocitopenia en pacientes con trasplante renal y dehiscencia de heridas. De acuerdo a los datos de la bibliografía médica, los pacientes con un Índice de Masa Corporal (IMC) superior a 30 kg/m² pueden presentar mayor riesgo de cicatrización anómala de heridas²⁶.

El SRL únicamente está indicado en la profilaxis del rechazo en aquellos pacientes que reciben un trasplante renal. En dos ensayos clínicos en receptores de novo de trasplante de hígado, el uso de sirolimus con CsA o TAC se asoció con un incremento en la trombosis de la arteria hepática, desembocando en pérdidas del injerto o muerte. Se han notificado casos de dehiscencia de la anastomosis bronquial, la mayoría mortales, cuando se ha utilizado SRL como parte de un régimen inmunosupresor en pacientes con trasplante de novo de pulmón²⁷.

El EVE además de en trasplante renal, se indica en la profilaxis del rechazo del trasplante cardíaco y hepático (en este último caso, no debe administrarse hasta 4 semanas después del trasplante para evitar el riesgo potencial de trombosis arterial hepática)²⁸.

En base a su estrecho margen terapéutico, también requieren ajustes posológicos individualizados según sus niveles sanguíneos y respuesta terapéutica.

1.2.6. Corticoides

Los corticosteroides han sido y son en la actualidad un componente esencial en todos los protocolos de inmunosupresión.

Inhiben la producción de IL-1 por los macrófagos y, en consecuencia, inhiben también la elaboración de IL-2 por los linfocitos T activados.

Se utilizan de tres maneras diferentes: a) intraoperatoriamente, a altas dosis; b) como tratamiento del rechazo, a dosis que oscilan entre 250-1.000 mg diarios durante 3-5 días; c) en asociación a otros fármacos, durante las fases de inducción y mantenimiento.

Se metabolizan en el hígado, mediante glucuronización, excretándose los metabolitos inactivos por orina.

Debido al gran número de efectos secundarios, tanto agudos: euforia, depresión, hipertensión arterial etc., como crónicos: síndrome de cushing, acné, hirsutismo, osteoporosis, cataratas etc. se está investigando su posible retirada después del trasplante, sobre todo con la introducción de nuevos los inmunosupresores más potentes. No obstante, una extensa revisión sistemática de la Cochrane ha determinado que, en base a la evidencia disponible, no se puede aún concluir a favor o en contra de los beneficios de eliminar o sustituir estos agentes del tratamiento inmunosupresor²⁹.

1.2.7. Agentes antiproliferativos: micofenolato de mofetilo y azatioprina

1.2.7.1. Micofenolato de mofetilo

El profármaco MMF es un éster del ácido micofenólico (MPA), su forma activa. Se introdujo en clínica como alternativa a la AZA.

El MPA actúa inhibiendo de forma selectiva reversible y no competitiva la inosina monofosfato deshidrogenasa (IMPDH), enzima que interviene en la síntesis de novo de la guanina y concretamente en la conversión de IMP a GMP. Como consecuencia se

produce una depleción de los depósitos intracelulares de GMP, inhibición de la síntesis de ADN e inhibición de la proliferación de linfocitos T y B.

Después de su administración oral, se absorbe de forma rápida y completa, hidrolizándose a MPA. Se une notablemente a proteínas plasmáticas (97-98%), principalmente a la albumina. En el hígado el MPA es metabolizado a su derivado glucurónico, ácido micofenólico glucuronidado (MPAG) por UDP-glucuronosiltransferasas, metabolito mayoritario e inactivo. El MPAG se excreta mayoritariamente por vía renal y un porcentaje pequeño por vía biliar, desde donde puede reabsorberse de nuevo y presentar circulación enterohepática, reconvirtiéndose en MPA y apareciendo un segundo pico de concentración a las 6-12h postdosis. La proteína transportadora de resistencia de fármacos tubular MRP2 está involucrada en la reabsorción del MPA de novo³⁰.

La insuficiencia renal, la hipoalbuminemia y la hiperbilirrubinemia se asocian a incrementos de la fracción libre (forma activa) y más peligro de toxicidad.

Entre los efectos adversos destaca la diarrea (dosis limitante) y la mielosupresión (anemia y leucopenia).

Existe una formulación entérica de MMF (EC-MPS), la sal sódica del MPA, diseñada para reducir los efectos adversos sobre el intestino mientras se libera el MPA y permitir una absorción más controlada. Dos importantes ensayos clínicos (ERL B301³¹ y el ERL B302³²) comparan la eficacia y tolerabilidad del EC-MPS vs MMF. En ambos estudios el EC-MPS consigue una exposición sistémica al MPA más alta, aunque no por esto mayor eficacia, y similares efectos adversos.

1.2.7.2. Azatioprina

La AZA es un análogo de la 6-mercaptopurina que supuso una revolución en la terapéutica farmacológica de los trasplantes en la década de los 60. La AZA inhibe la producción y metabolismo de las purinas y altera la síntesis y función del ADN, en consecuencia, inhibe la proliferación de los linfocitos T y B. Está autorizada en la profilaxis del rechazo del órgano trasplantado como parte de un régimen de tres fármacos. Los efectos adversos más relevantes son la mielosupresión y la hepatotoxicidad³³.

Si bien su empleo es reducido, la AZA emerge como alternativa en caso de embarazo de mujeres trasplantadas (frente a otros inmunosupresores más teratogénicos) o en pacientes que han experimentado colitis relacionada con el uso de ácido micofenólico.

1.2.8. Complicaciones asociadas a la inmunosupresión

Tal y como se ha indicado anteriormente, los actuales protocolos inmunosupresores logran mejorías de la supervivencia de los injertos. Sin embargo, la inmunosupresión mantenida necesaria para prolongar la vida de los injertos conlleva una mayor predisposición a presentar, principalmente, infecciones y tumores malignos asociados a virus. Además, últimamente está apareciendo una mayor incidencia de osteoporosis de origen multifactorial^{34,35}.

La causa radica en el propio efecto de estos fármacos, que se traduce en una disminución de la generación y función de los linfocitos Th y de los linfocitos Tc que intervienen en el rechazo agudo. Al disminuir la cantidad y calidad de los linfocitos Tc, se reactivan virus latentes como el citomegalovirus. Entre los tumores asociados al tratamiento inmunosupresor en pacientes que reciben aloinjertos destacan cáncer de piel y labio, los linfomas, el sarcoma de Kaposi, el carcinoma de cérvix uterino, de vulva y periné, los tumores hepatobiliares y los sarcomas³⁶.

1.3. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS DE LOS FÁRMACOS INMUNOSUPRESORES EN PACIENTES TRASPLANTADOS

1.3.1. Definición

Se denomina interacción medicamentosa (IM) “a la acción que un fármaco ejerce sobre otro, de modo que éste experimenta un cambio cuantitativo o cualitativo en sus efectos. De esta forma, la respuesta farmacológica obtenida resulta diferente del efecto anticipado conocido de los dos fármacos por separado”³⁷.

En todas las IM hay por lo menos un FO, cuya acción es modificada por la de otro, el FP, y en algunas ocasiones ambos fármacos pueden ser precipitantes y objetos a la vez. Además de la interacción entre fármacos, también se puede producir una interacción entre un fármaco y una terapia alternativa (incluyendo la fitoterapia), un fármaco y un alimento, entre un fármaco y el alcohol, entre un fármaco y un agente ambiental (por ejemplo, el

tabaco) o entre un fármaco y las condiciones fisiológicas o patológicas propias del paciente (interacciones entre fármaco y paciente)³⁸. Desde este punto trataremos principalmente las interacciones fármaco-fármaco.

El concepto de IM engloba también cualquier interrelación de los fármacos con otros factores presentes en un paciente que modifica los efectos de dicho fármaco en el organismo.

1.3.2. Factores que afectan a las interacciones medicamentosas

Los factores que afectan a la frecuencia y gravedad de las IM en pacientes trasplantados pueden clasificarse en dos grandes grupos, según estén ligados a la terapéutica o al propio paciente.

1.3.2.1. Factores terapéuticos

Entre los factores ligados a la terapéutica los más destacados son: el entorno clínico, la actividad farmacológica de los medicamentos empleados, tratamiento con fármacos de estrecho margen terapéutico, la prescripción múltiple, la automedicación, el incumplimiento terapéutico y el consumo de alcohol y de tabaco ya que afectan al metabolismo de los fármacos^{39,40}.

1.3.2.2. Factores relacionados con el paciente

Entre los factores ligados a los propios pacientes cabe citar la edad, los aspectos fisiopatológicos de los pacientes, dieta, los polimorfismos genéticos y la variabilidad inter e intraindividual:

- Edad: los pacientes ancianos tienen un mayor riesgo de IM⁴¹.
- Patología: tanto la patología principal como las concomitantes pueden influir en las IM⁴² ya que la importancia de una IM depende también del estado clínico previo del paciente. Los pacientes que padecen una serie de enfermedades como diabetes, hipertiroidismo, hipotiroidismo, alcoholismo y diversos trastornos gastrointestinales, pueden responder de manera distinta a la acción de los fármacos.

- **Dieta:** los alimentos pueden afectar la absorción gastrointestinal de determinados fármacos inmunosupresores, alterando sus niveles sanguíneos y su potencial de interacción.

El paciente trasplantado se ve sometido a una serie de problemas médicos, destacando entre estos las IM de los fármacos inmunosupresores. Estos medicamentos pueden interactuar entre ellos y con otra serie de fármacos que habitualmente recibe este tipo de paciente. La necesidad de tratar problemas como la hipertensión arterial, diabetes, gota, infecciones, dislipidemia, osteoporosis, etc y la aparición continua de nuevos fármacos enfrenta al paciente y equipo médico ante el riesgo de interacciones cada vez más frecuentes.

Además, están presentes gran parte de los riesgos clásicos de IM, como son polifarmacia, edad avanzada, fármacos con umbral terapéutico estrecho o que requieren un monitoreo estricto.

1.3.3. Mecanismos de interacciones medicamentosas

Los diferentes mecanismos de producción de IM pueden clasificarse en dos grupos: interacciones farmacodinámicas y farmacocinéticas⁴³.

1.3.3.1. Interacciones farmacodinámicas

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

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

Puede dar lugar a distintos fenómenos:

- a. **Sinergia:** ambos fármacos son activos y la respuesta es mayor a la que se podría predecir por la acción combinada de ambos.

- b. Antagonismo: ambos fármacos son activos pero la respuesta observada es menor a la esperada.

Un ejemplo de interacción farmacodinámica es la administración concomitante de distintos inmunosupresores para producir un efecto inmunosupresor sinérgico (una potenciación en la actividad inmunosupresora), una disminución en la incidencia de rechazo agudo y un aumento de la supervivencia del órgano o injerto trasplantado.

En los pacientes tratados con CsA y MMF o TAC y MMF las concentraciones de IL-2 están significativamente más disminuidas que en los que reciben CsA o TAC en monoterapia debido al efecto de sinergismo del MMF⁴⁴. También el SRL actúa sinérgicamente con los inhibidores de la calcineurina al actuar en una fase distinta del ciclo celular, por ello se necesitan concentraciones en sangre más bajas de SRL cuando se asocia a CsA o TAC (4-12 ng/ml) que si se asocia a otros fármacos (8-14 ng/ml). Sin embargo, esta sinergia en la actividad inmunosupresora puede conducir a un aumento en la incidencia de infecciones y neoplasias (linfoma), si no se maneja adecuadamente⁴⁵.

En ocasiones, al utilizar conjuntamente fármacos con efectos adversos similares se produce una sinergia en la toxicidad⁴⁶. Por ejemplo, la administración simultánea de fármacos nefrotóxicos y neurotóxicos (por ejemplo, anfotericina B, antibióticos aminoglucósidos, inhibidores de la girasa, vancomicina, cotrimoxazol, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), ganciclovir o aciclovir) con CsA y TAC puede dar lugar a interacciones farmacodinámicas de tipo sinérgico por potenciar la nefrotoxicidad y neurotoxicidad que ya de por sí producen. Igualmente, al administrar simultáneamente AZA y cotrimoxazol se puede potenciar la supresión de la médula ósea (leucopenia).

Se requiere precaución para el uso concomitante de fármacos ahorradores de potasio con TAC o CsA (por ejemplo, diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), antagonistas del receptor de la angiotensina II o fármacos que contienen potasio porque aumenta el riesgo de hiperkalemia).

Se han notificado casos de hiperplasia gingival y aumento de toxicidad por el nifedipino, al administrarlo con la CsA, por mecanismo desconocido⁴⁷.

Durante el tratamiento con CsA y TAC la vacunación es menos efectiva y se debe evitar el empleo de vacunas atenuadas de organismos vivos.

Por lo tanto, las interacciones farmacodinámicas pueden ser beneficiosas, cuando suponen una mejora de la respuesta terapéutica o perjudiciales si lo que aumenta es la toxicidad.

1.3.3.2. Interacciones farmacocinéticas

Las interacciones farmacocinéticas ocurren cuando un fármaco altera las concentraciones de otro porque modifica su absorción, distribución, metabolismo o excreción⁴⁸. Estas IM tienen importancia en el paciente trasplantado ya que concentraciones sanguíneas subterapéuticas de los inmunosupresores se asocian a fracaso terapéutico (rechazo) y concentraciones elevadas aumentan el riesgo de sufrir efectos adversos por toxicidad.

1.3.3.2.1. Interacciones a nivel de la absorción

Las interacciones farmacocinéticas relacionadas con la absorción modifican la biodisponibilidad del fármaco al variar la cantidad total de medicamento absorbido o al alterar la velocidad con que lo hace. Estos cambios pueden deberse a cambios en el pH gastrointestinal, a la formación de quelatos o compuestos no absorbibles, efectos sobre el vaciamiento gástrico o motilidad intestinal y debido a los alimentos⁴⁹.

Por ejemplo, los antiácidos con hidróxido de aluminio y magnesio reducen la absorción del MMF. Su uso combinado debe ser evitado.

Un estudio randomizado y cruzado, en dos fases, demostró que la coadministración de MMF e hierro produce una reducción en la absorción y biodisponibilidad del MMF. El mecanismo de dicha interacción es la formación de un quelato entre el radical 4-hidroxi del MMF y el hierro ionizado. La administración de MMF y suplementos de hierro o vitaminas debe separarse al menos 2 horas⁵⁰.

La mayoría de los inmunosupresores interactúan con los alimentos (CsA, TAC, SRL y MMF), recomendándose su administración una hora antes o dos horas después de la ingesta de comidas.

Se ha notificado que la ingesta concomitante de pomelo y zumo de pomelo aumenta la biodisponibilidad de los fármacos inmunosupresores⁵¹.

1.3.3.2.2. Interacciones a nivel de la distribución

Los medicamentos, una vez alcanzado el torrente circulatorio, se desplazan de forma libre o unida a las proteínas plasmáticas. La albúmina es la principal proteína transportadora de fármacos en el organismo.

Las interacciones farmacocinéticas a nivel de distribución tienen lugar cuando dos fármacos compiten por el mismo sitio de unión y el fármaco con menor afinidad por la proteína plasmática es desplazado por el de mayor afinidad. El resultado es un aumento en la concentración de fármaco libre (activo), que generalmente es compensado por un aumento en su excreción. Estas interacciones sólo tienen importancia clínica en aquellos fármacos cuyo porcentaje de unión a proteínas plasmáticas es superior al 90%.

El desplazamiento de la unión a proteínas plasmáticas no suele repercutir en efectos clínicos relevantes con los fármacos inmunosupresores.

1.3.3.2.3. Interacciones a nivel del metabolismo

Las interacciones a nivel del metabolismo son las más importantes desde el punto de vista clínico en el paciente trasplantado, ya que la mayoría de los fármacos inmunosupresores utilizados se eliminan a través del metabolismo⁵².

El metabolismo de los fármacos se produce en dos fases:

- La fase I que engloba reacciones de oxidación, reducción o hidrólisis. Los productos resultantes tienden a ser compuestos polares, hidrosolubles y, por lo tanto, más fácilmente eliminados por la orina y por la bilis. Las reacciones de oxidación se producen preferentemente en la fracción microsómica del hígado y de otros tejidos y, en menor grado, en la mitocondrial; las de reducción, en la fracción microsómica; y las de hidrólisis, en el plasma y en diversos tejidos.

- La fase II son reacciones de conjugación, en las cuales el fármaco o el metabolito procedente de la fase I se acopla a un sustrato endógeno, como el ácido glucurónico, el ácido acético o el ácido sulfúrico, aumentando así el tamaño de la molécula. El resultado,

casi siempre, es la inactivación del fármaco y facilitación de su excreción. Estas enzimas se expresan de forma preferente en el hígado, aunque también existen en otros tejidos.

A veces los metabolitos generados por reacciones de Fase I pueden ser excretados vía renal o biliar, y otras precisan procesos de metabolización fase II para transformarlos en metabolitos más solubles y así facilitar su eliminación.

A) Fase I: Metabolismo oxidativo por Citocromo-P450

Las reacciones de fase I de carácter oxidativo se llevan a cabo en el CYP450.

El CYP450 es un complejo enzimático que engloba una familia de isoenzimas que se encuentran en los hepatocitos y en los enterocitos del intestino delgado y en menor grado en riñones, pulmones, cerebro y piel⁵³.

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

Pueden existir variantes alélicas, en las que algunas bases del ADN se encuentran modificadas. Se les describe añadiendo un asterisco (*) seguido de un número, por ejemplo, CYP3A5*3, CYP3A5*6 y CYP3A5*1. Estas variantes son las responsables en determinados individuos de la diferente susceptibilidad a los medicamentos y a su toxicidad.

Actualmente se han identificado 57 isoenzimas del CYP en los humanos. De ellos las que catalizan el metabolismo de la mayoría de los fármacos son las isoenzimas de las familias 1, 2 y 3. Tienen un papel destacado los CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4.

La subfamilia CYP3A representa la mayoría de las proteínas CYP en el hígado humano, metaboliza más del 50% de los fármacos que experimentan metabolización por oxidación. Está constituida por las isoenzimas CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7 y CYP3A43.

El CYP3A4 es la enzima con mayor actividad catalítica y expresión en el hígado y en intestino delgado, constituye aproximadamente del 30 al 40% del contenido total de citocromos hepáticos. Es responsable del 30% de la actividad metabólica realizada en el hígado y del 70% de la efectuada en el intestino delgado⁵⁴.

El CYP3A5 se considera el segundo miembro de la subfamilia CYP3A, es 83% homólogo a CYP3A4 de acuerdo a su secuencia de aminoácidos y comparten afinidad por sustratos. También se expresa a nivel hepático e intestinal. En hígado se encuentra en menor concentración que el CYP3A4 (10 al 30%).

El CYP3A7 tiene un papel importante sólo en la etapa fetal, ausente en el adulto y el CP3A43 tiene una actividad extremadamente baja.

Los fármacos inmunosupresores CsA, TAC y SRL son sustratos del CYP3A4 y CYP3A5 (CYP3A4/5) y EVE es sustrato de CYP3A4. Otros sustratos de CYP3A4 son los antidepresivos, antipsicóticos, hipnótico-sedantes, antihistamínicos, antiepilépticos, inhibidores de la bomba de protones, antiparkinsonianos, inhibidores de la proteasa, estatinas, esteroides, etc.

La actividad del sistema CYP puede verse modificada por múltiples factores heredados o adquiridos: edad, polimorfismos genéticos de los enzimas, estado nutricional, enfermedades intercurrentes, por la presencia de otras moléculas, etc. Estos factores hacen que exista gran variabilidad entre e intraindividual.

La alteración del CYP tiene importancia sobre todo si los sustratos son fármacos de intervalo terapéutico estrecho como son los inmunosupresores. Debido a esta variación puede disminuir o aumentar la actividad enzimática. Este fenómeno se denomina inhibición o inducción enzimática y la consecuencia puede ser una IM.

A.1) Inhibición enzimática

La inhibición enzimática es la pérdida de la capacidad metabólica que presenta una isoenzima ante la presencia de inhibidores enzimáticos de la actividad del CYP. Cuando el FO, sustrato de esta isoenzima, se encuentra con el sistema enzimático inhibido, se metaboliza en menor cantidad o más lentamente, aumentando la exposición

al fármaco y el riesgo de toxicidad. Pero si el medicamento que se administra es un profármaco o tiene metabolitos activos, la inhibición puede provocar una pérdida de eficacia terapéutica⁵⁵.

Existen diversos mecanismos de inhibición enzimática, de los cuales el más común es la inhibición reversible. Ésta se produce cuando la unión del inhibidor y de la enzima es débil y no inactiva la enzima de forma permanente. Puede ser competitiva cuando el inhibidor y el sustrato se unen en el mismo sitio activo y compiten ambos por el mismo lugar de acción o no competitiva cuando el inhibidor se une a un diferente lugar que el sustrato y lo modifica impidiendo de esta forma que se metabolice.

La magnitud de este tipo de interacción depende de la afinidad que tengan el sustrato y el inhibidor por el enzima. La afinidad de un inhibidor por el enzima se representa por la constante de inhibición (K_i) que es la concentración del inhibidor necesaria para que la velocidad máxima de reacción (en ausencia del inhibidor) sea reducida a la mitad. El de mayor afinidad se une al receptor impidiendo que lo haga el otro y que se metabolice. Los inhibidores potentes del CYP3A4 generalmente tienen una $K_i < 1 \text{ mcM}$, como, por ejemplo, ketoconazol, itraconazol y ritonavir⁵⁶.

Otro mecanismo es la inhibición irreversible. Por mediación del CYP se forma un metabolito reactivo que se une de forma covalente con el sitio catalítico del enzima, inactivándolo de forma permanente. Este tipo de interacción persiste tras la retirada del fármaco y desaparece sólo tras la nueva síntesis proteica del enzima catalizador. Es el caso de los macrólidos (eritromicina, claritromicina), verapamilo y diltiazem.

La inhibición tiene un efecto inmediato y puede aparecer a los 2-3 días de la administración conjunta.

Entre los inhibidores del CYP3A4 se encuentran los propios inmunosupresores CsA, TAC, antiarrítmicos (diltiazem, verapamilo), antifúngicos azólicos (ketoconazol>voriconazol=posaconazol>itraconazol>fluconazol), macrólidos (eritromicina), antidepresivos (fluoxetina), inhibidores de la proteasa (ritonavir >indinavir=nelfinavir=amprenavir>saquinavir), quinolonas, isoniazida, etc, como puede observarse en la Tabla 2 (tabla adaptada del módulo 1: curso “Interacciones

Farmacológicas: Descripción y Mecanismo y Actitud Clínica ante las Interacciones Farmacológicas”)⁵⁷.

Las interacciones debido a la inhibición enzimática pueden producir consecuencias clínicas muy importantes si asociamos el fármaco inmunosupresor sustrato del CYP3A4/5 a un inhibidor enzimático, por la posibilidad de un aumento de las concentraciones sanguíneas del inmunosupresor, una prolongación del efecto y mayor toxicidad.

Por lo tanto, siempre que los fármacos inmunosupresores sustratos del CYP3A4/5 se asocien a fármacos inhibidores, se debe realizar una estrecha monitorización de los niveles sanguíneos que garantice la máxima eficacia y la mínima toxicidad del tratamiento y nos ayude a adecuar la pauta posológica a las necesidades individuales del paciente.

Además, como TAC y CsA son a su vez inhibidores de CYP3A4, su administración concomitante con otros medicamentos que se metabolizan por vías dependientes de CYP3A4 puede afectar el metabolismo de dichos medicamentos.

A.2) Inducción enzimática

La inducción enzimática se produce por un aumento del metabolismo de la isoenzima debido a una mayor síntesis de enzimas del CYP450 ante la presencia de inductores enzimáticos. Como consecuencia, se incrementa la tasa de biotransformación y disminuye la disponibilidad y actividad del fármaco original⁵⁸. Si el medicamento que se administra es un profármaco o tiene metabolitos activos, la inducción puede provocar un aumento de toxicidad.

Es un proceso lento que habitualmente requiere días o semanas para alcanzar el estado de equilibrio debido a que el aumento de la síntesis enzimática es el resultado de un aumento de la transcripción de DNA a RNAm. Una vez que se suspende el fármaco inductor, su duración dependerá de la semivida de éste, por ejemplo, se prolongará más con fenobarbital cuya semivida es larga que con rifampicina, que tiene una semivida corta⁵⁹.

Las rifamicinas (rifampicina>rifabutina), antiepilépticos (fenitoína, fenobarbital, carbamazepina) y antirretovirales (nevirapina, efavirenz) son ejemplos de inductores enzimáticos (Tabla 2).

Tal como ocurría con la inhibición enzimática, las consecuencias clínicas si asociamos el fármaco inmunosupresor sustrato del CYP3A4/5 a un inductor enzimático, pueden ser relevantes debido a un mayor riesgo de fracaso terapéutico y, por tanto, de rechazo del órgano trasplantado. Se deben monitorizar las concentraciones sanguíneas de los fármacos inmunosupresores para adecuar la posología y evitar niveles infraterapéuticos.

Los corticosteroides son sustratos, inhibidores e inductores del CYP3A4 con lo que pueden interactuar con múltiples fármacos a nivel farmacocinético.

Tabla 2. Sustratos, inhibidores e inductores del CYP3A4.

SUSTRATOS				INHIBIDORES	INDUCTORES
Alfentanilo	<i>Diclofenaco</i>	Progesterona	Risperidona	Amiodarona	Aminoglutetimida
Alprazolam	<i>Digoxina</i>	<i>Propafenona</i>	Ritonavir	Amprenavir	Carbamazepina
Amiodarona	Dihidroergotamina	Quetiapina	Ropinirol	Atazanavir	Dexametasona
Amitriptilina	Diltiazem	Quinidina	<i>Ropivacaina</i>	Cafeína	Efavirenz
Amlodipino	Docetaxel	Rabeprazol	Saquinavir	Cimetidina	Etravirina
Amlodipino	Domperidona	Reboxetina	<i>Sertralina</i>	Ciprofloxacino	Fenitoína
Amprenavir	<i>Donezepilo</i>	Repaglinida	Silbutramina	Claritromicina	Fenobarbital
Aprepitant	<i>Dorzolamida</i>	Rifabutina	Sildenafil	Clotrimazol	Hipérico
Aripiprazol	Doxepina	Rifampicina	Simvastatina	Danazol	Nevirapina
Atazanavir	Doxiciclina	Imipramina	Sirolimus	Diclofenaco	Oxcarbazepina
Atorvastatina	Doxorubicina	Indinavir	Tacrolimus	Diltiazem	Pentobarbital
Bisoprolol	Dronedarona	Isosorbide	Tamoxifeno	Doxiciclina	Primidona
Bortezomid	Dutasterida	Isradipino	Tamsulosina	Dronedarona	Rifabutina
Bosentan	Efavirenz	Itraconazol	Telitromicina	Eritromicina	Rifampicina
Bromazepam	Eletriptan	Ketoconazol	Tensirolimus	Fluconazol	Ritonavir (crón)
Bromocriptina	Enalapril	Lansoprazol	Teniposido	Fluoxetina	Tipranavir
Buprenorfina	Eplerenona	Letrozol	Teofilina	Fluvoxamina	
Buspirona	Ergotamina	Lidocaina	Terfenadina	Fosamprenavir	
Busulfan	Eritromicina	<i>Loratadina</i>	<i>Testosterona</i>	Haloperidol	
Carbamazepina	Escitalopram	Losartan	Ticlopidina	Imatinob	
Ciclofosfamida	<i>Esomeprazol</i>	Lovastatina	Tolterodina	Indinavir	
Ciclosporina	Estradiol	<i>Metadona</i>	Toremifeno	Isoniazida	
Cisaprida	Estrógenos conj	Miconazol	<i>Tramadol</i>	Itraconazol	
Citalopran	Etinilestradiol	Midazolam	Trazodona	Ketoconazol	
Claritromicina	Etopósido	Mifepristona	Triazolam	Lidocaina	
Clobazam	Etosuximida	Mirtazapina	Trimetoprim	Metronidazol	
Clomipramina	Felodipino	Montelukast	Troleandomi	Miconazol	
Clonazepam	Fenofibrato	Nateglinida	cina	Nelfinavir	
Clorazepato	Finasterida	Nelfinavir	Vardenafilo	Nicardipino	
Clordiazepóxido	<i>Fluoxetina</i>	Nicardipino	Venlafaxina	Nifedipino	

SISTRATOS				INHIBIDORES	INDUCTORES
<i>Clorfeniramina</i>	Flurazepam	<i>Nifedipina</i>	<i>Verapamilo</i>	Norfloxacino	
<i>Cloroquina</i>	Flutamida	Nimodipino	Vinblastina	Posaconazol	
Cocaína	Fluticasona	<i>Nitrendipino</i>	<i>Vincristina</i>	Propofol	
Codeína	Fentanilo	<i>Omeprazol</i>	<i>Voriconazol</i>	Quinidina	
Colchicina	<i>Fluvastatina</i>	Ondansetron	<i>Warfarina</i>	Ritonavir	
Dantroleno	Fosamprenavir	Paclitaxol	Zolpidem	Saquinavir	
<i>Dapoxetina</i>	Haloperidol	<i>Pimozida</i>	Zonisamida	Sertralina	
<i>Dapsona</i>	Hidrocortisona			Sildenafil	
Dexametasona	Ifosfamida			Telitromicina	
Dextrometorfano				Troleandomicina	
Diazepam				Verapamil	
				Voriconazol	
				Zafirlukast	
				Zumo de pomelo	

En negrita sustratos, inhibidores e inductores potentes. En cursiva, si hay varias vías metabólicas

A.3) Polimorfismos del CYP3A5

Las alteraciones genéticas o polimorfismos pueden contribuir a que se produzcan IM.

El grado de expresión del CYP3A5 es menor, pero de mayor variación interindividual que CYP3A4. Diversos estudios han demostrado que la existencia del CYP3A5 explica esta variabilidad^{60,61}. Así pues, poblaciones que expresan en mayor proporción el alelo CYP3A5*1 (afroamericanos, indios americanos del sureste, sureste asiático) pueden metabolizar más rápido los sustratos del CYP3A lo que puede conllevar a una reducción del efecto terapéutico.

Un estudio^{62,63} realizado en pacientes trasplantados de riñón demostró que C_0 sanguíneas después de la administración de TAC fueron más bajas en pacientes que expresaban CYP3A5*1 con respecto a los pacientes con polimorfismo CYP3A5*3. Es decir, aquellos que presentaban el polimorfismo para el alelo menos frecuente CYP3A5*1 deberían tener requerimientos de dosis de TAC mayores (entre 1,5-2 veces la estándar) que los sujetos CYP3A5*3 que no expresan esta enzima. Actualmente, se ha propuesto la determinación del genotipo del CYP3A5, previa a la realización del trasplante para la monitorización de la dosis de TAC a administrar⁶⁴.

Con respecto a la CsA, un estudio demostró que las concentraciones sanguíneas mínimas de los pacientes que presentaban el polimorfismo CYP3A5*3 era 1,6 veces más alta con respecto a los pacientes con polimorfismo CYP3A5*1⁶⁵. pero debido a que este hallazgo no se ha demostrado en otros estudios, no existen recomendaciones específicas de la realización de test farmacogenéticos de este CYP con la CsA.

B) Fase II: Metabolismo en fase II

El metabolismo fase II implica reacciones de conjugación de los metabolitos de los fármacos con glucurónico, acetilo, glutatión o sulfhidrilos para hacerlos más hidrosolubles. La principal familia de enzimas son las glucuroniltransferasas, de las cuales las más importantes son las uridina-5-difosfato-glucuroniltransferasas o UGT, las cuales catalizan reacciones de glucuronidación al adicionar una molécula de glucurónico desde el donante UDP-glucurónico a diferentes grupos de sustratos.

Muchos productos endógenos, como la bilirrubina, los ácidos biliares, la tiroxina y los esteroides, son sustratos de la UGT. Tras la glucuronidación, las b-glucuronidasas bacterianas del intestino descomponen los productos de esta reacción y la porción de fármaco no conjugada llega a la circulación enterohepática. Es un sistema de “reciclado”, que depura lentamente los compuestos conjugados y libera el glucurónido para su reutilización.

Al igual que el sistema CYP, éstas se denominan a través de un sistema de números y letras y cada isoenzima posee sus propios sustratos, inhibidores e inductores. En el ser humano existen dos familias de UGT: UGT1 Y UGT2 y actualmente se conocen 20 isoenzimas, de las que la más importante es la 1A.

En general, las interacciones que afectan al metabolismo de fase II suelen tener menos importancia clínica que las de la fase I^{66,67}. Fármacos inductores de la UGT, como la rifampicina puede producir un aumento de la glucuronidación y, por tanto, una reducción de la concentración de los sustratos, con riesgo de fracaso terapéutico, y fármacos inhibidores de la UGT, por mecanismo competitivo, disminuirían la glucuronidación de otros.

De los fármacos inmunosupresores, el MMF es sustrato de la UGT.

1.3.3.2.4. Proteínas transportadoras en las membranas celulares. Glicoproteína P

La P-gp es una proteína transportadora de membrana, dependiente de energía ATP y codificada por el gen de multirresistencia (MDR1).

La P-gp fue investigada inicialmente en el campo de Oncología⁶⁸ ya que es responsable de la resistencia de citostáticos al evitar la penetración de estos fármacos al interior de las células tumorales.

Actualmente se cree que la P-gp ejerce un papel fisiológico protector, cuya función es la expulsión de sustancias del interior de las células hacia el exterior, dificultando su absorción y penetración en diversos compartimentos del organismo⁶⁹.

Se expresa en diversos tejidos como en la mucosa intestinal, en la membrana luminal del túbulo renal proximal, hígado y células de los capilares de la barrera hematoencefálica.

La acción de la P-gp puede modificar tanto la absorción como la eliminación de los fármacos. Se ha demostrado que una baja expresión o actividad de la P-gp en el intestino delgado implica un incremento de las concentraciones de CsA y TAC en pacientes trasplantados de hígado⁷⁰.

Entre los sustratos de la P-gp se encuentran los inhibidores de la calcineurina (TAC y CsA), SRL, EVE y coricosteroides.

Como puede verse en la tabla 3⁵⁷ (Tabla adaptada del módulo 1: curso “Interacciones Farmacológicas: Descripción y Mecanismo y Actitud Clínica Ante las Interacciones Farmacológicas”) muchos de los sustratos, inhibidores e inductores de la P-gp lo son también del CYP3A4, lo que aumenta el riesgo de interacción al alterar la cantidad de medicamento disponible a través de dos mecanismos diferentes. De modo que todos los fármacos que sean sustratos de estas vías o que actúen como inhibidores o inductores enzimáticos de ellas, afectarán a las concentraciones sanguíneas de los inmunosupresores. Los inductores de la P-gp producen una disminución de las concentraciones de fármaco en el órgano diana, y los inhibidores el efecto contrario⁷¹.

Además, CsA y TAC son inhibidores de la P-gp, con lo que administración concomitante con otros medicamentos que se metabolizan por vías dependientes de P-gp puede afectar el metabolismo de dichos medicamentos. Por ejemplo, tras la administración concomitante de CsA y aliskirén, un sustrato P-gp, la $C_{m\acute{a}x}$ de aliskirén se incrementó en 2,5 veces y el AUC en 5 veces aproximadamente. Sin embargo, el perfil farmacocinético de la CsA no se vio significativamente alterado⁷². No se recomienda la administración conjunta de CsA y aliskirén. Tampoco se recomienda la administración conjunta de dabigatrán etexilato debido a la actividad inhibitoria de la P-gp de la CsA.^{73,74}

Por otra parte, se ha identificado que el gen MDR1 (o ABCB1) presenta diversos polimorfismos genéticos y por tanto, podría modificarse el papel protector de la P-gp⁷⁵. Se han hallado polimorfismos en 27 posiciones del gen MDR1.

1.3.3.2.5. Proteínas transportadoras de membrana de la familia OATP (Organic Anion Transporting Polypeptide)

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

La CsA, además de ser un inhibidor del CYP3A4 y de la bomba de flujo multifármaco P-gp, es inhibidor de las proteínas transportadoras de aniones orgánicos (OATP), y puede incrementar los niveles plasmáticos de medicaciones concomitantes que son sustrato de esta enzima y/o transportador. Así, por ejemplo, la CsA incrementa la exposición a los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas). Se han comunicado casos de rabdomiolisis o miopatía con el empleo concomitante de lovastatina, atorvastatina y simvastatina debido a una inhibición del metabolismo del hipolipemiente

por parte de la CsA. Cuando se administran conjuntamente se debe reducir la dosis y se debe evitar el uso concomitante de ciertas estatinas de acuerdo con las recomendaciones de sus fichas técnicas. Es necesario interrumpir temporalmente o discontinuar el tratamiento con estatinas en pacientes con signos y síntomas de miopatía o en aquellos con factores de riesgo de predisposición a daño renal grave, incluyendo insuficiencia renal, secundaria a rabdomiólisis⁷⁶⁻⁷⁸.

Tabla 3. Sustratos, inhibidores e inductores de la glicoproteína P.

SUSTRATOS			INHIBIDORES		INDUCTORES
Aldosterona	Etoposido	Nortriptilina	Amiodarona	Metadona	Carbamazepina
Aliskiren	Fenitoína	Ondansetron	Amitriptilina	Nelfinavir	Dexametasona
Amiodarona	Fenotiazinas	Paclitaxel	Atorvastatina	Nicardipino	Doxorubicina
Amitriptilina	Fexofenadina	Paliperidona	Bromocriptina	Nilotinib	Fenobarbital
Amoxicilina	Fosamprenavir	Pravastatina	Ciclosporina	Ofloxacino	Hipérico
Amprenavir	Hidrocortisona	Quetiapina	Ciproheptadina	Omeprazol	Prazosina
Atorvastatina	Idarubicina	Quinidina	Claritromicina	Pantoprazol	Rifampicina
Carbamazepina	Imatinib	Ranitidina	Cloroquina	Pimozida	Ritonavir
Carvedilol	Indinavir	Rifampicina	Clorpromazina	Pomelo, zumo	Tipranavir
Celiprolol	Irinotecan	Ritonavir (cron)	Darunavir	Probenecid	Trazodona
Cetirizina	Lansoprazol	Saquinavir	Dipiridamol	Progesterona	Vinblastina
Ciclosporina	L-Dopa	Simvastatina	Diltiazem	Propafenona	
Cimetidina	Lidocaina	Sirolimus	Dronedarona	Propranolol	
Ciprofloxacino	Loperamida	Tacrolimus	Eritromicina	Quinidina	
Cloroquina	Loratadina	Temsirolimus	Espironolactona	Reserpina	
Colchicina	Losartan	Teniposido	Fenotiazinas	Ritonavir (in)	
Corticosteroides	Lovastatina	Terfenadina	Fentanilo	Saquinavir	
Daunorubicina	Metotrexato	Verapamilo	Haloperidol	Simvastatina	
Desloratadina	Mitomicina	Vinblastina	Hidrocortisona	Tacrolimus	
Dexametasona	Morfina	Vincristina	Imipramina	Tamoxifeno	
Digitoxina	Nadolol		Itraconazol	Terfenadina	
Digoxina	Morfina		Ketoconazol	Testosterona	
Diltiazem	Nadolol		Lansoprazol	Trifluoperazina	
Docetaxel	Nelfinavir		Lidocaina	Verapamilo	
Doxorubicina	Nicardipino		Lopinavir	Vinblastina	
Eritromicina			Lovastatina	Vitamina E	
Estradiol			Maprotilina		

En negrita sustratos, inhibidores e inductores potentes.

1.3.3.2.6. Interacciones a nivel de excreción

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

A) Excreción renal

El riñón es el órgano más importante en la excreción, especialmente de los fármacos y metabolitos hidrosolubles⁷⁹. Los tres principales sistemas utilizados son la filtración glomerular, la secreción tubular y la reabsorción tubular.

Las IM de los fármacos inmunosupresores referentes a la eliminación son menos frecuentes e importantes que las relacionadas con el metabolismo, o con la absorción, ya que las interacciones clínicamente significativas sólo se producirán si afectan a moléculas farmacológicamente activas.

a) Cambios en la filtración glomerular: el filtrado glomerular se puede afectar por cambios en el flujo renal, en el gasto cardíaco o por desplazamiento de la unión a proteínas plasmáticas, ya que si aumenta la fracción libre del fármaco se incrementa su eliminación.

b) Inhibición de la secreción tubular: diversos fármacos con carácter aniónico o catiónico orgánico comparten los transportadores activos responsables de la secreción tubular y pueden producirse interacciones por competición entre ellos.

c) Cambios de la reabsorción tubular: cambios en el pH urinario pueden afectar a este proceso.

Se ha estudiado que en pacientes con insuficiencia renal en tratamiento con aciclovir y MMF se produce un incremento de la concentración de aciclovir y MPAG al competir ambos por el mismo mecanismo de eliminación (secreción tubular).

B) Excreción biliar

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

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

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

C) Excreción intestinal

Los fármacos pueden pasar directamente de la sangre al interior del intestino por difusión pasiva, en partes distales en que el gradiente de concentración y la diferencia de pH lo favorezcan. También existen sistemas de transporte de membrana, como la P-gp que facilitan la excreción⁸⁰.

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

Las resinas de intercambio iónico como los adsorbentes intestinales (colestiramina) pueden secuestrar fármacos y metabolitos, rompiendo el ciclo enterohepático y eliminando el fármaco de organismo. Se ha demostrado que si se administra la colestiramina junto a MMF disminuye hasta un 40% AUC de MMF⁸¹.

1.3.4. Interacciones medicamentosas de ciclosporina y tacrolimus con otros inmunosupresores

La CsA y el TAC se utilizan en el contexto de una terapia inmunosupresora combinada, por ello, es importante destacar la posibilidad de interacciones farmacocinéticas con otros inmunosupresores.

1.3.4.1. Combinación ciclosporina y tacrolimus con micofenolato de mofetilo

En un estudio multicéntrico, randomizado y abierto de 12 meses de duración en 491 pacientes con trasplante renal de novo se observó que la adición de MMF (2 o 3 g/día) a CsA (5 a 15 mg/Kg/día) más corticosteroides reducía significativamente la incidencia de rechazo agudo confirmado mediante biopsia⁸².

Además, la adición de MMF permite reducir la dosis de CsA. Hueso y cols.⁸³ demostraron la ausencia de episodios de rechazo agudo durante 6 meses de seguimiento en 16 pacientes con trasplante renal en los que se redujo la dosis de CsA desde 3,8 mg/Kg/día a 2,2 mg/Kg/día y fueron tratados con MMF 2 g/día más corticosteroides.

La CsA, a diferencia del TAC, inhibe la circulación enterohepática del MPA, a partir del 7-O-MPAG, al inhibir la proteína transportadora de resistencia de fármacos tubular MRP2⁸⁴. Como consecuencia, se produce una disminución de las concentraciones plasmáticas de MPA. Por lo tanto, desde el punto de vista práctico, para lograr una determinada exposición a MPA, la dosis necesaria de MMF será inferior en pacientes tratados con TAC que en los pacientes tratados con CsA⁸⁵⁻⁸⁷. En un estudio multicéntrico francés, el 80% de los pacientes tratados con CsA recibieron una dosis de 2,5-3 g de MMF hasta el día +14 post-trasplante para mantener los niveles de MPA dentro del margen terapéutico⁸⁸.

1.3.4.2. Combinación ciclosporina y tacrolimus con sirolimus

La CsA y el SRL actúan sinérgicamente debido a que ambos intervienen en dos procesos secuenciales del ciclo celular. Se recomienda administrar el SRL 4 horas después de la CsA, ya que se produce un incremento de 3,3 veces de C₀ sanguínea y AUC del SRL cuando se administran simultáneamente y tan sólo de 1,8 veces cuando el SRL se administra 4 horas más tarde. La causa es que la CsA inhibe el metabolismo del SRL

a nivel del CYP3A4 del tracto gastrointestinal. Por ello, si se retira la CsA la dosis de SRL se deberá aumentar al cuádruple para compensar la ausencia de interacción.

La adición de SRL (2 o 5 mg/día) al régimen de CsA más corticosteroides, se ha evaluado en dos estudios doble ciego randomizados y multicéntricos, en pacientes con trasplante renal de novo. La dosis de CsA se ajustó para conseguir las siguientes C_0 : 200-350 ng/ml en el primer mes, 200-300 ng/ml en el segundo mes y 150-250 ng/ml en meses sucesivos. En ambos estudios se observó una reducción significativa en el porcentaje de pacientes con rechazo agudo. Sin embargo, la supervivencia del paciente y del injerto fue similar para todos los grupos de tratamiento^{89,90}.

En tratamientos crónicos (de más de 6 meses) el SRL disminuye el aclaramiento de CsA un 15%, de ahí la necesidad de disminuir la dosis de CsA para prevenir su toxicidad.

El SRL no produce nefrotoxicidad por sí mismo, pero puede potenciar la nefrotoxicidad de la CsA por posible aumento de su AUC.

La eliminación completa de CsA utilizando SRL es una de las estrategias más investigadas para la prevención de la nefropatía crónica producida por la CsA. Así, en 2005 se ha publicado un ensayo clínico multicéntrico (40 centros), abierto, en fase IIIb (Sirolimus estudio 311) de 48 meses de duración en el que se pretendía evaluar la seguridad y eficacia de SRL a largo plazo administrada con CsA (SRL más CsA n=98) o sin la CsA (SRL n=69). Resultados de este estudio demostraron que la terapia de SRL sin CsA es una alternativa segura a largo plazo ya que produce menos efectos adversos que si se administra con CsA. Además, se observaron diferencias significativas en la incidencia de rechazo agudo produciéndose más episodios en el grupo de SRL más CsA (6,1 vs 0%; $p < 0.05$)⁹¹⁻⁹³.

Un metaanálisis ha resumido el papel de los inhibidores de mTOR en los protocolos libres de inhibidores de la calcineurina y que utilizan esteroides, SRL y MMF. Se concluye que los mTOR mejoran la función renal y menos tasa de rechazo que los protocolos con minimización de inhibidores de la calcineurina, durante los 2 primeros años postrasplante⁹⁴.

Según ficha del SRL, la CsA debe interrumpirse progresivamente durante un periodo de 4 a 8 semanas y la dosis de SRL debe ajustarse para obtener niveles valle en sangre total de 12 a 20 ng/ml. SRL debe administrarse con corticosteroides. En los pacientes en los que la retirada de CsA o bien no da resultado o no puede intentarse, la combinación de CsA y SRL no debe mantenerse durante más de 3 meses después del trasplante. En estos pacientes, cuando resulte apropiado clínicamente, debe interrumpirse SRL e iniciarse un régimen inmunosupresor alternativo.

A diferencia de lo observado con CsA, TAC no aumenta significativamente la exposición a SRL. Por tanto, para lograr una determinada exposición a SRL, la dosis necesaria de este fármaco será superior cuando se administra con TAC que cuando se administra con CsA. Otra implicación práctica de la ausencia de efecto de TAC sobre la cinética de SRL es el hecho de que ambos fármacos pueden administrarse de manera simultánea, a diferencia de lo aconsejado para la administración de SRL y CsA. Por el contrario, SRL puede disminuir la exposición a TAC en aproximadamente un 30%, factor que debe tenerse en cuenta en caso de añadir tratamiento con SRL a pacientes en tratamiento con TAC.

1.3.4.3. Combinación ciclosporina y tacrolimus con everolimus

En un ensayo clínico internacional, abierto, aleatorizado, de tres años de duración, realizado en 111 receptores de trasplante de riñón de novo se evaluó la eficacia de 1,5 mg de EVE administrados dos veces al día en combinación con basiliximab, corticosteroides y dosis plenas o reducidas de CsA. La dosis plena de CsA perseguía unos niveles mínimo objetivo de 150-300 ng/ml los dos primeros meses postrasplante y 125-250 ng/ml posteriormente. El grupo de dosis reducida presentaba unos niveles mínimos objetivo de 75-125 ng/ml los dos primeros meses y 50-100 ng/ml después. Resultados de este estudio demostraron que el régimen de EVE con dosis reducidas de CsA producía una mayor disminución en la tasa de fallo de eficacia (rechazo agudo confirmado por biopsia, pérdida del injerto, muerte o pérdida de seguimiento) que con la dosis plena de CsA (8,6% vs 28,3%) y además mejoraba la función renal⁹⁵.

Se han realizado otros dos ensayos clínicos internacionales, abiertos, aleatorizados de un año de duración. En uno de ellos participaron 237 pacientes trasplantados de riñón y se evaluó la administración de 0,75 mg o 1,5 mg de EVE dos veces al día combinada con una dosis reducida de CsA y corticosteroides. La dosis reducida de CsA fue monitorizada por concentración a las 2h (C2) marcando niveles objetivo de 1000-1400 ng/ml en el primer mes postrasplante. El otro estudio participó 256 pacientes y se diferenciaba con el anterior, en que también se administraba basiliximab como parte del tratamiento y en que se perseguían niveles de C2 objetivo inferiores de 500-700 ng/ml. Los resultados de ambos estudios han sido publicados conjuntamente. Se demostró que la administración de EVE en combinación con una exposición reducida a CsA proporcionaba una adecuada protección frente al rechazo agudo sin que se produjera nefrotoxicidad⁹⁶.

Por lo tanto, los estudios clínicos han demostrado que gracias a la sinergia inmunosupresora entre EVE y CsA, la dosis de CsA puede reducirse sin que el fármaco pierda su eficacia y además permite atenuar su nefrotoxicidad a largo plazo frente a lo que ocurre con dosis plenas de CsA.

El efecto de la administración de TAC con EVE no está totalmente descrito, aunque es esperable un efecto parecido al observado con SRL.

1.3.4.4. Combinación ciclosporina y tacrolimus con corticosteroides

Los corticosteroides aumentan el metabolismo de TAC por su capacidad inductora del CYP3A4. Se ha demostrado que la eliminación de la terapia esteroidea concomitante en pacientes en tratamiento crónico con TAC se asocia con un incremento de un 10-35% de las concentraciones sanguíneas predosis y hasta un 18% en el AUC si se retira. El impacto de la inducción se incrementa con el tiempo o durante la fase de mantenimiento de la triple terapia inmunosupresora.

A pesar de estudios en animales que muestran una reducción en la biodisponibilidad de la CsA si se administra con corticosteroides, dicho efecto no se ha observado en humanos. Por lo tanto, dosis reducidas o retirada de los corticosteroides no necesariamente implica un incremento en las concentraciones sanguíneas y AUC de la CsA^{97,98}.

En la tabla 4 aparecen reflejadas las interacciones más significativas de los inhibidores de la calcineurina e inhibidores de la proteína m-TOR con otros fármacos. Para cada una de las interacciones se detalla el mecanismo y recomendación en caso de asociar los fármacos. Tabla adaptada del capítulo de libro “Trasplante renal. Fármacos e interacciones medicamentosas en el trasplante renal”⁹².

Tabla 4. Interacciones de los fármacos inhibidores de la calcineurina e inhibidores de la proteína m-TOR con otros fármacos. Mecanismo de interacción medicamentosa y recomendación en caso de administración conjunta.

FÁRMACO	INMUNOSUPRESOR	MECANISMO	RECOMENDACIÓN
<u>ANTIFÚNGICOS POLIENOS</u>			
Anfotericina B	TAC,CsA	Nefrotoxicidad aditiva sinérgica	Monitorizar la función renal
<u>AZOLES</u>			
Fluconazol	TAC,CsA,SRL,EVE	Inhibición del CYP3A4	Monitorización de C ₀ y reducir la dosis de inmunosupresor. Alerta ante signos de toxicidad
Itraconazol	TAC,CsA,SRL,EVE	Inhibición del CYP3A4	Monitorización de C ₀ y reducir la dosis de inmunosupresor. Alerta ante signos de toxicidad
Ketoconazol	TAC,CsA,SRL,EVE	Inhibición del CYP3A4	Monitorización de C ₀ y reducir la dosis de inmunosupresor. Alerta ante signos de toxicidad
Voriconazol	TAC,CsA,SRL,EVE	Inhibición del CYP3A4	Monitorización de C ₀ y reducir la dosis de inmunosupresor. Alerta ante signos de toxicidad
<u>EQUINOCANDINAS</u>			
Caspofungina	TAC	Disminuye C ₀ 26% por mecanismo desconocido.	Monitorización de C ₀ y ajuste de su dosis si fuera necesario.
	CsA	Aumenta un 35% AUC de caspofungina por mecanismo desconocido	No se recomienda la asociación de ambos fármacos

FÁRMACO	INMUNOSUPRESOR	MECANISMO	RECOMENDACIÓN
<u>MACRÓLIDOS</u>			
Claritomicina	TAC,CsA,SRL,EVE	Inhibición del CYP3A4	Monitorización de C ₀ y reducir la dosis de inmunosupresor. Alerta ante signos de toxicidad
Eritromicina	TAC,CsA,SRL,EVE	Inhibición del CYP3A4	Monitorización de C ₀ y reducir la dosis de inmunosupresor. Alerta ante signos de toxicidad
Cotrimoxazol IV	CsA	Inhibición secreción tubular.Disminución C ₀ de CsA	Monitorización de C ₀ y función renal
<u>AMINOGLUCÓSIDOS</u>			
Gentamicina	TAC,CsA	Nefrotoxicidad aditiva sinérgica	Monitorizar la función renal
Tobramicina	TAC,CsA	Nefrotoxicidad aditiva sinérgica	Monitorizar la función renal
Amikacina	TAC,CsA	Nefrotoxicidad aditiva sinérgica	Monitorizar la función renal
<u>FLUORQUINOLONAS</u>			
Ciprofloxacino	CsA	Antagonismo farmacodinámico Inhibición del CYP3A4	Monitorización de C ₀ y función renal
Norfloxacino	CsA	Antagonismo farmacodinámico Inhibición del CYP3A4	Monitorización de C ₀ y alerta ante signos de toxicidad
<u>RIFAMPICINA</u>			
Rifampicina	TAC,CsA,SRL,EVE	Inducción del CYP3A4	Monitorización de C ₀ . Aumentar la dosis del inmunosupresor
<u>ANTAGONISTAS DEL CALCIO</u>			
Diltiazem	TAC, CsA y SRL	Inhibición del CYP3A4 y P-gp	Monitorización de C ₀ . Reducir la dosis de inmunosupresor.
Verapamilo	TAC, CsA y SRL	Inhibición del CYP3A4 y P-gp	Monitorización de C ₀ . Reducir la dosis de inmunosupresor.
Nifedipino	TAC	Inhibición del CYP3A4 y CYP3A5	Monitorización de C ₀ . Reducir la dosis de inmunosupresor.

FÁRMACO	INMUNOSUPRESOR	MECANISMO	RECOMENDACIÓN
<u>AMIODARONA</u>			
Amiodarona	CsA	Inhibición del CYP3A4	Monitorización de C ₀ y reducir la dosis de inmunosupresor. Alerta ante signos de toxicidad. Si se discontinúa el tratamiento con amiodarona seguir monitorizando los niveles de CsA varias semanas más
<u>DIGOXINA</u>			
Digoxina	CsA	Alteración de la cinética de digoxina	Monitorización de C ₀ de CsA y digoxina
<u>AINES</u>			
Diclofenaco	TAC,CsA	Nefrotoxicidad aditiva sinérgica	Monitorizar la función renal
Naproxeno	TAC,CsA	Nefrotoxicidad aditiva sinérgica	Monitorizar la función renal
Ibuprofeno	TAC,CsA	Nefrotoxicidad aditiva sinérgica	Monitorizar la función renal
<u>ANTIPILEPTICOS</u>			
Fenitoína	TAC,CsA,SRL,EVE	Inducción del CYP3A4	Monitorización de C ₀ . Aumentar la dosis del inmunosupresor
Carbamazepina	TAC,CsA,SRL,EVE	Inducción del CYP3A4	Monitorización de C ₀ . Aumentar la dosis del inmunosupresor
Fenobarbital	TAC,CsA,SRL,EVE	Inducción del CYP3A4	Monitorización de C ₀ . Aumentar la dosis del inmunosupresor
<u>INHIBIDORES HMG-CoA reductasa</u>			
Atorvastatina	CsA	Inhibición del metabolismo del hipolipemiente mediado por CYP3A4 y OATP1B1	Evitar la administración concomitante. Monitorizar niveles de creatina kinasa (CK)
Simvastatina	CsA	Inhibición del metabolismo del hipolipemiente mediado por CYP3A4 y OATP1B1	Evitar la administración concomitante. Monitorizar niveles de creatina kinasa (CK)

FÁRMACO	INMUNOSUPRESOR	MECANISMO	RECOMENDACIÓN
<u>PROCINÉTICOS</u>			
Metoclopramida	TAC,CsA SRL,EVE	Aumento de biodisponibilidad	Monitorización de C ₀ .
Cisaprida	TAC,CsA,SRL,EVE	Aumento de biodisponibilidad	Monitorización de C ₀ .
<u>OCTREÓTIDO</u>			
Octreótido	CsA	Reducción absorción intestinal CsA	Monitorización de C ₀ Aumentar la dosis de CsA ½
<u>PREDNISOLONA</u>			
Prednisolona	CsA	Inhibición competitiva del metabolismo hepático	Monitorización de C ₀ y alerta ante signos de toxicidad del inmunosupresor y del corticoide

Abreviaturas: CsA: ciclosporina, TAC: tacrolimus, SRL: sirolimus, EVE: everolimus, MMF: micofenolato mofetilo. C₀: concentraciones mínimas

1.4. MONITORIZACIÓN FARMACOCINÉTICA

El manejo de los inmunosupresores supone hoy en día un reto debido a la complejidad farmacocinética y farmacodinámica de los mismos. Los intervalos que separan la toxicidad de estos fármacos y el efecto inmunosupresor deseado son muy estrechos, pudiendo afectar a la función del injerto y otros sistemas orgánicos, por lo que la individualización del tratamiento mediante el ajuste y correcto manejo de las dosis necesarias es fundamental. A concentraciones sanguíneas supratrapéuticas estos fármacos pueden producir efectos tóxicos (hipertensión, nefrotoxicidad, dislipemia, etc) y favorecen condiciones en las que existe mayor probabilidad de infecciones oportunistas y tumores. Por otro lado, concentraciones infratrapéuticas conllevan un menor efecto inmunosupresor y, por tanto, mayor probabilidad de rechazo.

La respuesta terapéutica o tóxica a los fármacos inmunosupresores varía de unos pacientes a otros en función de sus características farmacocinéticas, de la forma en que se administren, de las condiciones fisiológicas del paciente y de las IM que se producen con otros fármacos. Por todo ello, la dosis estándar del inmunosupresor puede ser insuficiente, adecuada o tóxica en distintos pacientes.

Esta elevada variabilidad inter e intraindividual, el intervalo terapéutico estrecho de los inmunosupresores junto a la mala correlación entre las concentraciones tisulares y las sanguíneas o plasmáticas y la ausencia relación entre la dosis administrada y las concentraciones obtenidas, han puesto de manifiesto que una de las mejores opciones para el control de la terapia con inmunosupresores es la determinación sus concentraciones sanguíneas (CsA, TAC, SRL y EVE) o plasmáticas (MPA) y por lo tanto, sean fármacos susceptibles de monitorización farmacocinética para el ajuste de dosis según las necesidades de cada paciente.

Con la monitorización se pretende obtener concentraciones de inmunosupresores adecuadas para alcanzar en cada paciente el grado de inmunosupresión óptimo, con el fin de prevenir los episodios de rechazo agudo y crónico, minimizar la incidencia de toxicidad iatrogénica y realizar el seguimiento de las IM.

La modificación del esquema inmunosupresor o de la terapia concomitante, por la adición o eliminación de un fármaco del cual se conoce su capacidad de modificar la farmacocinética, y, por lo tanto, la eficacia o toxicidad de la terapia, deberá vigilarse estrechamente para anticiparse a la posible modificación de las concentraciones sanguíneas de los inmunosupresores. Así mismo, una alteración anormal de los niveles de inmunosupresores hace necesaria la revisión de la terapia concomitante para poder descartar la existencia de una posible interacción⁹⁹.

La información sobre el tiempo de muestreo, la dosis, la frecuencia, la vía de administración, la formulación, la medicación conjunta y las características del paciente es esencial para una interpretación adecuada de la concentración del fármaco. Con los valores obtenidos mediante la monitorización de las concentraciones sanguíneas del inmunosupresor y un juicio clínico apropiado, puede guiar la optimización de la dosis, hasta que las concentraciones de inmunosupresores estén dentro de la ventana terapéutica.

1.5. EPIDEMIOLOGÍA DE LAS INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

1.5.1. Epidemiología de interacciones medicamentosas de forma general

Los primeros estudios sobre la frecuencia de las IM compararon de forma poco crítica, los fármacos prescritos con las listas de posibles IM, sin tener en cuenta que algunas de ellas pueden tener poca relevancia clínica o ser teóricas¹⁰⁰. De este modo, se

concluyó que había una incidencia muy elevada de IM, lo cual no se correspondía con los datos clínicos.

En la mayor parte de los estudios posteriores se ha evitado incurrir en este error y sólo se han considerado las posibles interacciones clínicamente importantes, obteniéndose incidencias del 4,7¹⁰¹, 6,3¹⁰² y 8,8%¹⁰³. En una revisión de los datos de 2.422 pacientes tratados durante 25.005 días, se observó que 113 (4,7%) tomaron combinaciones de fármacos con posibles IM, pero éstas sólo se detectaron en 7 (0,3%)¹⁰¹. En otro estudio hospitalario que incluyó a 44 pacientes que tomaron de 10 a 17 fármacos durante 5 días, se identificaron 77 posibles IM (sólo una de ellas altamente probable) y 4 (6,4%) posibles reacciones adversas¹⁰⁴. Manchon y col.¹⁰⁵ revisaron la incidencia de interacciones en 639 pacientes ancianos, cifrándola en el 37%. Sin embargo, los resultados de otra revisión en la que se incluyeron a un total de 236 pacientes geriátricos muestran una incidencia del 88% de interacciones clínicamente significativas y un 22% de interacciones potencialmente graves y mortales¹⁰⁶. En un estudio¹⁰⁷ llevado a cabo en Australia reveló que aproximadamente el 10% de los ingresos hospitalarios estaba relacionado con problemas relacionados con medicamentos, de los cuales el 4,4% se debían a IM.

En España, J. Peral Aguirregoitia y col.¹⁰⁸ realizaron una evaluación prospectiva de IM en pacientes ingresados mediante una aplicación informática. Se detectaron un total de 538 IM en 462 pacientes, media 1,2±0,5 interacciones por paciente con IM (rango 1-6) y un 3% (462/15.667) de los pacientes ingresados presentaron interacciones de potencial relevancia clínica durante su ingreso. Sánchez y col.¹⁰⁹ realizaron un estudio prospectivo en el Servicio de Medicina Interna para estimar la prevalencia de reacciones adversas a medicamentos que ocurrieron durante el ingreso hospitalario, los fármacos involucrados con mayor frecuencia y los factores de riesgo implicados en su aparición. Tuvo una duración de 10 semanas e incluyeron 405 pacientes, de los que 102 (25%) presentaron alguna reacción adversa durante la hospitalización, debiéndose el 84% de ellas a una IM. El estudio APEAS¹¹⁰ concluyó que el 47,8 % de los eventos adversos detectados en el ámbito de la atención primaria son debidos a medicamentos, de los cuales un 3,5 % son consecuencia de IM.

En un meta-análisis¹¹¹ recientemente publicado se evaluó la prevalencia de IM manifestadas clínicamente en pacientes hospitalizados. De los 5.999 estudios identificados, sólo 10 cumplieron los criterios de inclusión. De los 6.540 pacientes incluidos en este metaanálisis, 710 tenían IM manifestadas clínicamente. La prevalencia conjunta de las IM manifestadas clínicamente fue del 9,2% (IC 95% 4,0-19,7). Aunque una proporción significativa de pacientes hospitalizados estaba expuesta a IM potenciales, aproximadamente 1/10 de los pacientes hospitalizados tenían una IM clínicamente manifestada y confirmada mediante pruebas de laboratorio, la revisión de la historia clínica y/o exploración física. La prevalencia de las IM clínicamente relevantes en los estudios individuales osciló entre el 1,2% y 64,0%. La prevalencia más alta fue reportada en el estudio de Ray y col.¹¹² que evaluó la incidencia de reacciones adversas causadas por IM en 400 pacientes ingresados en unidad de cuidados intensivos. La menor prevalencia de IM manifestadas clínicamente se encontró en un estudio transversal realizado por Fokter y col.¹¹³, que evaluó las historias clínicas para determinar las manifestaciones de IM en 323 pacientes ingresados medicina interna.

Debe tenerse en cuenta que, aunque encontramos estudios publicados sobre incidencias de IM clínicamente relevantes, la mayoría no establecen la necesaria distinción entre la incidencia de interacciones potenciales y la de aquéllas en las que surgen realmente problemas clínicos. Y además son difícilmente comparables, ya que las fuentes de información utilizadas, la duración de los mismos, las características de los pacientes, etc., son muy diversas. En realidad, muchos pacientes presentan reacciones adversas graves debidas a IM, mientras que otros no las presentan.

Entre los factores que aumentan la probabilidad de tener IM, encontramos en distintos estudios que cuanto mayor sea el número de medicamentos administrados, mayor probabilidad existe que se produzcan IM. Un estudio realizado en 1966¹¹⁴ concluyó que la incidencia de reacciones adversas entre los pacientes que tomaban de 6 a 10 fármacos fue del 7%, y entre los que tomaban de 16 a 20 fármacos aumentaba hasta el 40%, lo cual podría atribuirse a que se produjeron interacciones entre los fármacos y que cuantos más fármacos se administraban al paciente, mayor era la probabilidad de que tuvieran reacciones adversas. Janchawee y col.¹¹⁵ cuantificaron el riesgo, hallando una odds ratio de 2,831 (IC95% 2,427-3,301) por cada medicamento añadido al mismo paciente; el riesgo fue 100% en los pacientes tratados con más de 8 medicamentos.

1.5.2. Epidemiología de interacciones medicamentosas en pacientes trasplantados

En los pacientes trasplantados el riesgo de IM está aumentado, por ser pacientes polimedificados y tomar medicamentos inmunosupresores, los cuales, presentan un margen terapéutico estrecho, de tal manera que, cualquier medicamento que afecte al metabolismo o absorción de los mismos, podrá fácilmente aumentar o disminuir las concentraciones sanguíneas fuera de los límites establecidos, con consecuencias negativas para el paciente, ya que si los valores son infraterapéuticos, aumenta la probabilidad de rechazo del órgano, y si son superiores a los terapéuticos, pueden causar toxicidad muy severa.

A pesar de ello, en cuanto a la epidemiología de las IM en población trasplantada, hay pocos datos al respecto. No hay publicaciones de pacientes trasplantados hospitalizados incluyendo todos los tipos de trasplante (órganos sólidos y médula ósea) y no existen estudios prospectivos que estudien prevalencia de IM con verdadera repercusión clínica, ya que se centran en determinar posibles IM.

La mayoría de los estudios publicados encontrados se centran pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH):

Guastaldi y col.¹¹⁶ estudiaron la prevalencia de posibles IM en pacientes adultos con TPH. Se determinó la prevalencia en el día -1 en 70 pacientes utilizando la base de datos Micromedex[®]. Cada paciente tenía prescrito una mediana (rango) de 8 (4-16) fármacos. Se detectaron 128 IM potenciales (85,9% moderadas y 14,1% graves), siendo la mediana (rango) de 2 (1-11). La prevalencia de pacientes con una IM fue del 60,0%, y de pacientes con al menos una IM grave, del 21,4% (15/70). Los fármacos más comúnmente involucrados fueron CsA, fenitoína y fluconazol.

Gholaminezhad y col.¹¹⁷ determinaron en un estudio retrospectivo, el patrón y los factores asociados a las IM potenciales graves y moderadas en las etapas previas e inmediatas después del TPH. Se utilizó la base de datos Lexi-comp[®]. Entre 384 pacientes, se detectaron un total de 13.600 IM. La mediana de IM por pacientes fue de 41. Todos los individuos experimentaron al menos una IM. El 81,8% de las IM detectadas fueron moderadas. El mecanismo de acción predominante de las IM fue farmacocinético (54,3%). La interacción entre cotrimoxazol y fluconazol fue la más frecuente. El 61,5%

de las IM detectadas fueron causadas por fármacos relacionados con el TPH. El tipo de TPH y el número de medicamentos administrados se asociaron significativamente con las principales IM.

En un estudio transversal, Trevisan y col.¹¹⁸ en el que se incluyeron pacientes TPH se valoró la prevalencia de IM potenciales el día de la infusión de células madre hematopoyéticas (día 0). La base de datos utilizada fue Micromedex® y se clasificaron según el nivel de gravedad, la evidencia científica disponible, el tiempo de inicio y el posible impacto clínico. Se incluyeron 40 pacientes de los cuales, 33 pacientes (82,5%) estuvieron expuestos a al menos una IM potencial grave. La mayoría de los casos de IM posibles se clasificaron como de gravedad mayor (80,9%) y con evidencia científica buena o excelente (52,4%). El estudio concluyó que los pacientes con TPH tienen una alta prevalencia de IF.

Valverde y col.¹¹⁹ realizaron estudio retrospectivo, observacional de cohortes cuyo objetivo fue analizar las posibles IF entre agentes antiinfecciosos, antineoplásicos e inmunomoduladores y sus efectos clínicos presentados por pacientes en el periodo de acondicionamiento del TPH. Se incluyeron un total de 53 pacientes y el 69,8% presentaron alguna interacción potencial con medicamentos. De estos, el 97,3% exhibió algún síntoma que pudo estar asociado con estas interacciones. Las interacciones con ciclofosfamida y CsA fueron las más graves.

María Sáez-Garrido y col.¹²⁰ identificaron mediante una revisión bibliográfica sistemática, estudios sobre IM en pacientes con TPH. Se identificaron 10 estudios epidemiológicos que mostraron una prevalencia de IM, principalmente potenciales, entre el 60% y el 100% siendo los resultados heterogéneos, tanto en prevalencia como en el perfil de las interacciones. En ello repercuten las diferencias en los diseños de los estudios y las bases de datos utilizadas. También registraron 52 estudios, casi todos farmacocinéticos, de IM entre fármacos, centrándose fundamentalmente en las interacciones de antifúngicos azólicos e inhibidores de la calcineurina. Concluyeron que sería importante unificar los criterios de los estudios epidemiológicos para obtener resultados que ayuden a establecer estrategias de reducción de riesgo, investigar en mayor profundidad las IM de mecanismo farmacodinámico, las interacciones entre otros

fármacos de uso frecuente en el trasplante y en aquellos de introducción reciente en el arsenal terapéutico.

En pacientes sometidos a trasplante renal:

Julia Amkreutz y col.¹²¹ evaluaron la prevalencia de posibles IM entre pacientes trasplantados de riñón en una unidad de cuidados intensivos alemana. Se analizaron un total de 252 pacientes con 37.577 prescripciones y se detectaron 99 IM potenciales de niveles de gravedad mayores/contraindicados.

Kamer Tecen-Yucel y col.¹²² detectaron IM clínicamente relevantes por tres bases de datos diferentes en pacientes trasplantados renales en tratamiento con TAC y CsA. En este estudio se incluyeron 80 pacientes (54 en tratamiento con TAC y 26 con CsA). Los tres programas de IM generaron 648 IM potenciales y el porcentaje de interacciones farmacológicas clínicamente relevantes fue del 4,0% (10/248), 4,2% (11/265) y 8,2% (11/135) para Medscape[®], Lexicomp[®] y Micromedex[®], respectivamente.

En pacientes con trasplante de hígado, Andrés González y col.¹²³ determinaron la prevalencia de IM potenciales y los factores asociados a dichas interacciones en pacientes ingresados en la Unidad de Cirugía Digestiva. La base de datos utilizada fue DrugReax[®] (Micromedex[®]). Cuarenta y cuatro pacientes fueron incluidos. El número de IM detectadas fue de 210, de las cuales 153 (72,9%) fueron clínicamente relevantes, lo que representa una prevalencia del 84,1% de los pacientes. El número de fármacos prescritos fue directamente proporcional al número de IM clínicamente relevantes detectadas.

1.6. PROBABILIDAD Y RELEVANCIA CLÍNICA DE LAS INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

1.6.1. Probabilidad de interacciones medicamentosas

Cuando se prescribe un fármaco asociado a otros, existe riesgo de IM. La IM potencial o teórica puede transformarse en clínicamente relevante (real) o no, en función de si el efecto genera un evento objetivable sobre los otros principios activos o sobre la propia clínica del paciente. Este escenario, obliga el estudio de las IM en el entorno farmacoterapéutico del paciente. Su conocimiento y detección permite una atención farmacéutica que mejora la calidad asistencial y aumentar la evidencia en esta área de

conocimiento. La identificación, prevención y tratamiento de las IM clínicamente relevantes se consideran aspectos de trascendencia en la consecución de los objetivos terapéuticos de la farmacoterapia.

La evaluación de la causalidad de una IM potencial requiere una consideración cuidadosa de las propiedades de los FO (fármaco que se ve afectado) y FP (fármaco que causa el cambio al FO), los factores específicos del paciente y la posible contribución de otros fármacos que el paciente pueda estar tomando.

Por lo tanto, cuando se detecta una posible IM, se debe proceder a un análisis para establecer tanto la probabilidad como su relevancia clínica, que permitirá clasificar la IM y realizar, si es necesario, las modificaciones necesarias en el tratamiento farmacoterapéutico del paciente

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

1.6.1.1. Algoritmo de Naranjo

Clásicamente, la metodología para establecer la probabilidad de un efecto adverso causado por un medicamento, se basaba en la utilización de la escala o algoritmo de Naranjo¹²⁴, propuesto en la década de los años 80. Se fundamenta en un conjunto de preguntas que, en función de las respuestas, se establece el grado de probabilidad de que ese efecto adverso se deba o no al medicamento evaluado. Por extrapolación y a falta de otras herramientas, debido a que frecuentemente las IM generan efectos adversos, este algoritmo se ha utilizado para establecer la probabilidad de las IM.

Uno de los inconvenientes que presenta para determinar la probabilidad de una IM, es que no considera la presencia de dos fármacos en el evento (está orientada a los efectos adversos generados por un solo fármaco) y algunas de las cuestiones que propone, son difíciles de justificar en el área de las IM.

Por lo tanto, el algoritmo de Naranjo es una herramienta útil para determinar si un efecto adverso se produce por un fármaco, pero es poco útil en determinar si ese efecto se debe a la IM.

1.6.1.2. Algoritmo de Horn o Escala de Probabilidades de Interacciones Farmacológicas

El algoritmo de Horn o Escala de Probabilidades de Interacciones Farmacológicas (EPIF)¹²⁵ ha sido diseñado para determinar la probabilidad de relacionar un evento con una IM. Está basada en la escala de probabilidad de efectos adversos de Naranjo, pero considerando la participación de dos fármacos en el evento, FO y FP, que genera la IM, además de establecer preguntas específicas asociadas a los mecanismos de interacción de los fármacos. Consta de 10 cuestiones clínicas (tabla 5) que deben responderse atribuyendo una puntuación independiente por respuesta y global tras la suma de todos los resultados.

Tabla 5. Algoritmo de Horn o Escala de Probabilidades de Interacciones Farmacológicas (EPIF).

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

Directrices para la cumplimentación:

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

El método de resolución de cada respuesta propuesto es el siguiente:

Pregunta 1: ¿Existen notificaciones o documentación creíble de la interacción en humanos? Para contestar esta pregunta debe realizarse la búsqueda de la evidencia de la IM en la bibliografía que apoye dicha IM. Si hay evidencia positiva, sumaría un punto. Si hay estudios que indican que la asociación de los fármacos no genera IM, se restaría un punto. Si no hay información en humanos, se contesta desconocido y no suma puntuación.

Pregunta 2: ¿La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del FP? Si FP es inhibidor o inductor enzimático, o de la P-gp y la IM se corresponde con estos efectos, la respuesta será afirmativa y puntuará un punto. Si el FP es inductor y el efecto que se muestra es el contrario o viceversa, la puntuación restará un punto. Si se desconoce el mecanismo, se contesta desconocido y no suma puntuación.

Pregunta 3: ¿La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del FO? Es necesario conocer las propiedades farmacológicas del FO, tanto las farmacocinéticas como las farmacodinámicas: vías metabólicas, acción sobre receptores farmacológicos, perfil de efectos adversos, etc. Si el efecto realizado sobre el FO no se corresponde con sus propiedades farmacológicas, se restará un punto. Si se corresponde sumará un punto. Si se desconoce el mecanismo, se contesta desconocido y no suma puntuación.

Pregunta 4: ¿Existe una relación temporal consistente entre el evento producido y el curso de la interacción (comienzo/fin)? En esta cuestión se busca la relación temporal entre el efecto generado sobre el FO (efectos adversos, incremento o disminución de las concentraciones, disminución del efecto farmacológico) y la administración del FP. Si el FP es un inhibidor enzimático, su semivida de eliminación condicionará el momento de mayor efecto inhibitorio, y en el FO, su semivida de eliminación condicionará los cambios más importantes en sus concentraciones plasmáticas. Si hay relación temporal, se sumará un punto, si no hay relación se restará un punto. Si se desconoce el mecanismo, se contesta desconocido y no suma puntuación.

Pregunta 5: ¿Remitió la interacción cuando se suspendió el FP sin cambiar el FO? Esta pregunta pretende confirmar la asociación entre la administración del FP y afectación de FO. Si al suspenderse el FP remite la IM sobre el FO, sumará un punto. Si no, restará dos puntos. Si no se suspendió, se contesta no determinado y no suma puntuación.

Pregunta 6: ¿Reapareció la interacción cuando se volvió a administrar el FP en presencia del FO? Es una cuestión relacionada con la anterior. Si la re administración del FP provoca de nuevo la IM, sumará dos puntos, si no se produce, restará un punto y si no se realiza, se contesta desconocido y no suma puntuación.

Pregunta 7: ¿Puede haber otras causas alternativas del evento que sean razonables? Esta cuestión hace referencia a otras posibles causas que generen el evento sobre el FO independientemente de la presencia del FP. Si hay otras posibles causas (asociadas a la patología, características del paciente y otras) restará un punto, si no hay sospecha clara de otras causas, sumará un punto. Si no se sabe o se duda, se contestará desconocido y no se suma puntuación.

Pregunta 8: ¿Se detectó el FO en sangre u otros fluidos en concentraciones consistentes con la interacción propuesta? Esta cuestión hace referencia a la monitorización del FO. Variaciones de las concentraciones del FO y su determinación asociada a la administración del FP, objetivan aún más la IM. Así, si se determinó y se afectaron las concentraciones, sumará un punto. Si no se determinó, o no se afectaron, no sumará ni restará ningún punto.

Pregunta 9: ¿Se confirmó la interacción con otra evidencia objetiva consistente con los efectos farmacológicos del FO (otra diferente de la alteración de las concentraciones del fármaco incluidas en la pregunta 8)? Esta cuestión pretende mostrar más pruebas objetivas de la IM. Si hay otras evidencias de carácter farmacológico asociadas al FO (pérdida de eficacia, aparición de efectos adversos y otros), puntuará un punto, si no, no sumará ni restará ningún punto.

Pregunta 10: ¿Fue la interacción mayor cuando se incrementó la dosis del FP o menor cuando se disminuyó la dosis de este mismo fármaco? La última cuestión pretende asociar la magnitud de la IM con la dosis del FP. Si al aumentar o disminuir la dosis la IM

aumentó o disminuyó, sumará un punto. Si no se afectó restará. Si no se realizó, no sumará ni restará ningún punto.

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

No hay duda que es una herramienta más avanzada que la de Naranjo, ya que permite profundizar en el estudio de las IM, para establecer e identificar IM potenciales, aumentando la evidencia en esta área de conocimiento. Actualmente, la EPIF de Horn es el algoritmo más adecuado para evaluar la probabilidad de que un evento entre dos fármacos sea debido a una IM.

1.6.2. Relevancia clínica de la interacción medicamentosas

Para la evaluación de las IM y establecer la relevancia clínica de las IM potenciales sería conveniente seguir una estrategia óptima para gestionar las IM, tal como proponen Lempers y col.¹²⁶ en su estudio:

Paso 1. Predecir: comprender los mecanismos farmacológicos que subyacen a las IM (sustrato/inhibidor de las enzimas del CYP y/o transportadores de fármacos) junto con las propiedades farmacológicas de los inmunosupresores y medicación concomitante.

Paso 2. Identificar: la identificación de las IM debe realizarse con la utilización de fuentes de información y bases de datos de IM. Para determinar el extensión y calidad de la evidencia sobre las IM, deben tenerse en cuenta el diseño del estudio y las posibles limitaciones de la literatura primaria

Paso 3. Cuantificar: el efecto de la IM puede cuantificarse por medio de la monitorización farmacocinética de los fármacos.

Paso 4. Clasificar: la clasificación de riesgos establecida por las bases de datos de IM puede ser de ayuda para clasificar la gravedad de las IM. Éstas clasifican las IM en 4

categorías: grave, moderada, leve y no determinado, en las que además se añaden los epígrafes de evidencia: escasamente documentadas, documentadas y bien documentadas.

Paso 5. Evaluar los factores relacionados con el paciente: los factores relacionados con el paciente que pueden alterar las concentraciones sanguíneas (por ejemplo, el estado de la enfermedad, las comorbilidades, edad, número de fármacos concomitantes) pueden influir en la magnitud del efecto y la importancia de una IM.

Paso 6. Establecer la relevancia clínica: la relevancia clínica de una IM se establece a partir de la probabilidad considerada en el algoritmo de Horn y del efecto clínico generado en el paciente teniendo en cuenta los pasos 1-5 anteriores para la evaluación de las IM

Una vez conocida la probabilidad, el paso final del análisis es establecer la relevancia clínica y en función de ello, decidir:

- No utilizar la combinación de los fármacos.
- Ajustar la posología y vigilar los parámetros de eficacia y seguridad del tratamiento farmacológico. Monitorización farmacocinética. El objetivo final es mantener las concentraciones sanguíneas objetivo predefinidas, evitando así toxicidad o pérdida de efectividad.
- Utilizar la combinación de fármacos, debido a que la interacción no es de relevancia clínica

1.7. FUENTES DE INFORMACIÓN PARA LA BÚSQUEDA INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

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

En cuanto a la clasificación de las fuentes de información, en general, el escenario actual ha cambiado sustancialmente. Clásicamente, las fuentes de información se clasificaban en primarias (revistas), secundarias (bases de datos) y terciarias (libros). Actualmente, el escenario de las fuentes de información en biomedicina es mucho más complejo, debido principalmente al desarrollo de las nuevas tecnologías de la información y la medicina basada en la evidencia, generando múltiples recursos biomédicos

electrónicos cuya clasificación y sistematización se hace difícil si se utilizan los conceptos clásicos.

Recientemente Haynes¹²⁷ ha propuesto un nuevo modelo de clasificación denominado modelo de las “5S” que, con una estructura piramidal, clasifica las fuentes de información cualitativa y cuantitativamente. Este modelo es el más avanzado y aceptado para la clasificación de fuentes de información en cualquier área de conocimiento de la biomedicina:

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

1.8. BASES DE DATOS DE INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Existen un gran número de bases de datos sobre IM, sin embargo, pocas coinciden en la forma de clasificar la gravedad, la relevancia clínica y el nivel de evidencia (algunas ni siquiera indican la bibliografía que sustenta dicha interacción). Esta diversidad de bases de datos disponibles hace imposible un manejo eficiente¹²⁸ y su utilización se reduce a unas pocas en la práctica clínica, con lo que resulta difícil valorar la importancia clínica real que tiene cada una de las interacciones potenciales detectadas.

En un estudio realizado por Rodríguez-Terol y col.¹²⁹ se valoró la calidad estructural de diferentes bases de datos de IM para luego poder elaborar un sistema de ayuda a la toma de decisiones. Se identificó un total de 54 bases de datos, de los que 24 cumplieron con los criterios de inclusión. De estas 24, 9 bases de datos obtuvieron los criterios mínimos de calidad, mientras que 15 no los reunían. Los investigadores establecieron sus propios criterios de calidad mínima, que fueron 4:

- Estratificación según grado de gravedad
- Clasificación según nivel de evidencia
- Referencia bibliográfica de datos
- Descripción del manejo clínico

Con estos criterios de calidad se estableció un peso ponderal para las 9 diferentes bases seleccionadas, los valores obtenidos para cada una de ellas fueron del 100% para Bot-plus[®] y Medinteract[®], 89% Guía de la Sociedad Española Farmacia Hospitalaria (SEFH), Lexi-comp[®] y Medscape[®], 83% Hansten, 78% Micromedex[®] y Stockley y 67% para Drug Interaction Facts.

El 92% de las bases de datos describen el mecanismo de acción, el 87% estructura la información por principio activo, el 75% no declara tener conflicto de intereses, estratifica según nivel de gravedad, tiene soporte informático y la búsqueda es ágil.

Kamer Tecen-Yucel y col¹²², estudiaron la diferencia en los niveles de gravedad de IM potenciales con TAC y CsA proporcionados por 3 programas de interacción de medicamentos: Micromedex[®], Medscape[®] y Lexicomp[®] en pacientes trasplantados de riñón. Se incluyeron 80 pacientes (54 con TAC; 26 con CsA). Los 3 programas de

interacción de fármacos generaron 648 IM potenciales con 63 pares de IM diferentes. Sólo 98 IM potenciales fueron comunes en todos los programas de interacción. El programa Micromedex[®] tuvo el menor número de IM potenciales (135 y 31 pares diferentes), seguido del programa Medscape[®] (248 y 36 pares diferentes) y el programa Lexicomp[®] (265 y 44 pares diferentes). Entre los 63 pares diferentes de IM potenciales, 3 fueron definidos en la misma categoría (moderada) por los programas. Sin embargo, un par de IM fue indicada como "ninguna" por un programa (n=1), como grave (n = 1), mayor (n = 13) y moderada (n = 29) por los otros programas, lo que demuestra la incoherencia en la clasificación de la gravedad entre las distintas bases de datos.

Barrons y col.¹³⁰ analizaron las bases de datos de IM con el objetivo de valorar su precisión, exhaustividad y facilidad de manejo. La precisión de cada programa se evaluó utilizando 40 parejas de IM clínicamente importantes y 40 clínicamente sin importancia. La precisión se calificó mediante la suma de la sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivos y negativos del software. La exhaustividad de cada programa fue determinada por el número de componentes en la monografía de IM. La facilidad de uso de cada programa se definió por el tiempo necesario para identificar el manejo de 5 IM importantes. iFacts[®] y Lexicomp[®] con una puntuación de 777 y 756 sobre 800, respectivamente, fueron las que proporcionaron los compendios más competentes, completos y fáciles de usar para evaluar las IM. Mosby's Drug Consult y Mobile Micromedex[®] ocuparon el tercer y cuarto lugar, obteniendo 688 y 655 puntos, respectivamente. Todos los recursos de IM tienen limitaciones en la calidad o relevancia de la evidencia para interacción, ausencia de factores de riesgo identificables para pacientes y medicamentos, y falta de estandarización para asignar importancia a la interacción. La discusión de la evidencia solo estaba disponible para iFacts[®] y Lexicomp[®].

1.9. PRESCRIPCIÓN ELECTRONICA ASISTIDA

El Grupo de Evaluación de nuevas tecnologías de las SEFH (TECNO), define la prescripción electrónica asistida (PEA) como “una nueva tecnología que permite al médico prescribir el tratamiento directamente en un programa informático a través de un dispositivo electrónico evitándose, por tanto, la transcripción de las mismas por el farmacéutico en los pasos de validación, elaboración y cálculo, así como la de enfermería

para control y registro de la administración de los medicamentos”. Estos sistemas se conectan con otras bases de datos del hospital y del paciente permitiendo integrar la prescripción médica en la historia clínica electrónica (pruebas de laboratorio, radiología...) y con sistemas de información de medicamentos o de ayudas a la decisión clínica¹³¹.

En 1999 el Committee on Quality of Health Care in America del Institute of Medicine (IOM), publicó el informe “To err is human” el cual señalaba que los errores asistenciales producían entre 44.000 y 98.000 muertes al año en EEUU¹³². A raíz de esta publicación las autoridades sanitarias empezaron a desarrollar medidas dirigidas a reducir estos errores¹³³. La introducción de las nuevas tecnologías en el ámbito sanitario hospitalario supuso un avance importante de modo que, entre estas medidas, se hizo constar como un punto imprescindible para la prevención de los errores médicos la CPOE (computerized physician order entry), conocida en España como PEA.

Según el “Adverse drug events prevention study”, primer estudio en el se analizaron los acontecimientos adversos a medicamentos (AAM, “cualquier daño grave o leve causado por el uso o falta de uso de un medicamento”) ocurridos en pacientes hospitalizados, la prescripción resultó ser es el proceso de la cadena donde se originaron con más frecuencia errores de medicación (AAM prevenible) 56%, seguido de administración 34%, transcripción 6% y dispensación 4%¹³⁴.

Los errores de prescripción habitualmente están causados por falta de conocimiento sobre el uso correcto del medicamento (indicaciones, contraindicaciones, interacciones, dosis terapéuticas o efectos adversos) y no disponer de información relativa al paciente (alergias, resultados de laboratorio, otras condiciones médicas, etc.) en el momento de la prescripción.

La implantación de la PEA se encuentra en las recomendaciones de distintas organizaciones, sociedades y grupos de expertos para aumentar la seguridad en el uso de medicamentos (Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos [ISMP], American Society of Health-System Pharmacists [ASHP]) y es uno de los objetivos recogidos en el documento «Estrategia de seguridad del paciente del Sistema Nacional de Salud, 2015-2020» para promover un uso seguro de los medicamentos.

Su instauración a la decisión clínica, es considerada una estrategia prometedora para prevenir errores de medicación ya que todas las prescripciones pasan un sistema de comprobaciones de alertas respecto a alergias, IM, dosis máximas permitidas, y dosis adecuadas de acuerdo a la función renal y hepática del paciente. Por otra parte, permiten una mayor integración del farmacéutico en el equipo asistencial pudiendo intervenir y colaborar con el resto del equipo en la revisión y adecuación del tratamiento y en la seguridad del mismo¹³⁵.

Diversos trabajos publicados avalan la capacidad PEA para reducir la incidencia de los errores médicos, aunque con gran variabilidad en los resultados (20-80%). Una revisión sistemática que analiza el efecto de la PEA en la reducción de AAM, muestra una reducción relativa del riesgo que varía del 13 al 99% en los errores de medicación (AAM prevenibles) y del 30 al 84% en los no prevenibles; los autores concluyen que los estudios analizados presentan resultados escasos y heterogéneos debido a que difieren en la calidad, diseño y términos utilizados. Señalan que, otras variables como reducción en la mortalidad y estancia hospitalaria no han sido todavía suficientemente analizados en ensayos clínicos controlados¹³⁶. En un estudio realizado en dos hospitales españoles para valorar los errores de medicación con PEA comparándola con la prescripción manual tradicional se detectó una disminución del 4,12% en el número de errores al informatizar la prescripción médica¹³⁷.

La PEA además permite realizar una atención farmacéutica más exhaustiva al:

- Participar en el seguimiento farmacoterapéutico del paciente.
- Optimizar la farmacoterapia del paciente
- Detectar y prevenir problemas relacionados con la medicación, entre los que se encuentran las IM.
- Colaborar en el proceso de conciliación de la medicación al ingreso
- Registrar intervenciones farmacéuticas.

Pese a todas estas evidencias sobre las ventajas derivadas PEA, la utilización de nuevas tecnologías en el entorno sanitario no está aún muy extendido en los hospitales españoles debido a las dificultades propias de su puesta en marcha: cambio en los hábitos de prescripción, elevado coste, software de PEA inadecuado. En nuestro país, su

implantación, se ha venido desarrollando desde principios de los años 2000. La SEFH ha establecido un plan de actuación cuyo objetivo es que en el año 2020 estuviera en el 80% de los hospitales.

El manejo de las IM en la consulta clínica no es fácil, pero la introducción de la PEA ha abierto la posibilidad de incorporar sistemas de ayuda a la toma de decisiones (SATD) sobre interacciones que alerten en el momento de la prescripción e informen sobre las posibles acciones a realizar.

En ausencia de un SATD, el clínico que quiera abordar el seguimiento sistemático de las IM debe gestionar él mismo las fuentes de datos y la relevancia clínica que les asignará, es decir la influencia que la información tendrá en la modificación del plan terapéutico. Y es aquí donde, la variedad de la oferta de bases de datos y fuentes de información sobre interacciones es tal que suele llevar a una imposibilidad física de manejo. Por tanto, es fundamental dirigir los esfuerzos hacia proveer la información farmacoterapéutica y del paciente necesaria en el momento de la toma de decisiones sobre el tratamiento. La implantación debe completarse con mejoras en el entorno de trabajo y fomentar medidas educativas para proveer formación continuada y entrenar adecuadamente a los profesionales implicados en la cadena farmacoterapéutica¹³⁸.

1.10. ATENCIÓN FARMACÉUTICA AL PACIENTE TRASPLANTADO

El paciente trasplantado tiene un alto riesgo de morbilidad farmacoterapéutica tanto por el fallo del tratamiento (rechazo) como por las complicaciones de su politerapia. La tabla 6 refleja los factores de riesgo más destacados de morbilidad farmacoterapéutica relacionados con:

- Las características de los pacientes trasplantados.
- El proceso farmacoterapéutico del paciente durante su estancia en el Hospital.
- El tratamiento farmacológico.

Tabla 6. Factores de riesgo más destacados de morbilidad farmacoterapéutica en el paciente trasplantado.

FACTORES DE RIESGO	
Paciente trasplantado	Funciones vitales deterioradas Patologías asociadas Situación clínica aguda Intervenciones quirúrgicas Adherencia al tratamiento
Tratamiento farmacológico	Politerapia Medicamentos de estrecho margen terapéutico: inmunosupresores Ajustes posológicos: Insuficiencia renal, hepática
Proceso farmacoterapéutico	Diversos prescriptores médicos Medicamentos especiales: ensayos clínicos, uso compasivo Errores de medicación Demora del seguimiento: disponibilidad de niveles de los medicamentos, analíticas Demora de asistencia

La aportación del farmacéutico en el cuidado del paciente trasplantado es cada vez más relevante, no sólo al asegurar la disponibilidad de fármacos sino en su papel en la reducción del riesgo de resultados negativos debido al tratamiento farmacológico (politerapia, individualización posológica) y al propio proceso farmacoterapéutico del paciente.

Estos hechos han llevado al farmacéutico a establecer actividades y programas de trabajo enfocados en: a) Uso racional del medicamento; b) Seguridad del medicamento; c) Calidad asistencial de la atención farmacéutica del paciente.

La Unidad de Gestión Clínica de Farmacia Hospitalaria contribuye de forma cooperativa a la resolución y prevención de problemas relacionados con los medicamentos, y ayuda al clínico a que las cuotas de incertidumbre en el proceso

farmacoterapéutico sean menores y, por tanto, a alcanzar los mejores resultados en el paciente.

Realizar un adecuado seguimiento del tratamiento del paciente trasplantado es importante debido a que son pacientes polimedicados.

Se debe realizar atención farmacéutica desde las etapas iniciales del trasplante hasta el alta del paciente. Existen distintos puntos de actuación:

- Indicación del inmunosupresor autorizada según el tipo de trasplante y grupo de edad.
- Posología adecuada teniendo en cuenta factores clínico-patológicos.
- Vía y modo de administración, estabilidad, equipos de infusión, administración por sonda nasogástrica.
- Validación y seguimiento de cada paciente concreto durante la hospitalización y al alta.
- Interacciones medicamento-medicamento y medicamento-alimento y pautas de actuación en caso de que se presenten.
- Monitorización farmacocinética de niveles sanguíneos.
- Asegurar el cumplimiento del tratamiento farmacológico cuando el paciente es dado de alta.

La integración del farmacéutico dentro de los equipos de trasplantes es una necesidad creciente. Su participación es fundamental en los ensayos clínicos, en la valoración, control y seguimiento de los nuevos protocolos; en el área de la monitorización de fármacos, donde los nuevos fármacos, a veces con efecto sinérgico y otras aditivo, obliga a una mayor individualización de los rangos terapéuticos en función de la terapia asociada; en la educación al paciente trasplantado; y en la selección de medicamentos, donde debe ser capaz de evaluar la calidad de la evidencia científica de todas estas novedades. Todo ello, nos exige una actualización continúa de nuestros conocimientos sobre los trasplantes.

Centrándonos en las IM, debemos resaltar que el uso de la experiencia combinada de todos los miembros del equipo junto con el farmacéutico dará lugar a una mejor

comprensión de todos los aspectos relacionados con el manejo de las IM. El predecir una IM a en un trasplantado es difícil. Estos pacientes toman una gran cantidad de fármacos inmunosupresores y no inmunosupresores, con riesgos potenciales de efectos adversos graves. Existe una relación bidireccional entre el sistema CYP450 y los distintos fármacos utilizados. El comprender el funcionamiento del sistema CYP ayuda a predecir posibles interacciones entre fármacos. Las interacciones entre drogas siguen siendo un problema clínico importante que afecta a los receptores de trasplante. Por esto, deben ser constantemente supervisadas cuando se añade o se elimina algún medicamento a estos pacientes. Estudiar el entorno farmacoterapéutico del paciente trasplantado permite aumentar el conocimiento de aspectos como:

- Conocer si la combinación de dos fármacos puede producir un efecto inesperado: beneficioso, adverso o de falta de eficacia.
- Motivar el estudio de los mecanismos de las IM como aquellos que involucran al CYP450 y las proteínas transportadoras.
- Establecer el riesgo potencial de que otros fármacos relacionados generen IM.
- Establecer estrategias terapéuticas alternativas.
- Monitorizar los niveles sanguíneos/plasmáticos de los fármacos que producen IM para evitar los efectos indeseados.
- Profundizar en el conocimiento de factores que pueden influir en el tiempo de administración o la dosis de los fármacos implicados.

HIPÓTESIS

2. HIPÓTESIS

Los pacientes trasplantados son especialmente vulnerables a las IM debido a la polifarmacia y a los fármacos inmunosupresores, los cuales, tienen un margen terapéutico estrecho. Estas IM pueden influir en la efectividad y/o toxicidad de los tratamientos. Por ello, el conocimiento, en la práctica clínica cotidiana, de la prevalencia de IM con impacto clínico real y las consecuencias que tienen sobre la salud de los enfermos pueden contribuir a mejorar la calidad asistencial del paciente trasplantado.

OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO PRINCIPAL

Determinar la prevalencia de IM con repercusión clínica real en pacientes trasplantados e ingresados en un Hospital de tercer nivel, que puedan afectar la evolución de los pacientes de manera significativa y constituir un problema de salud.

3.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Diseñar, implantar y validar la PEA para la detección prospectiva de IM potenciales clínicamente relevantes en pacientes trasplantados con terapia inmunosupresora.
- Categorizar los tipos de IM detectadas potenciales y reales según su gravedad.
- Registrar e identificar los grupos de fármacos que produjeron mayor frecuencia de IM potenciales y reales.
- Describir las recomendaciones e intervenciones del farmacéutico.
- Establecer los factores de riesgo asociados a la mayor probabilidad de aparición de IM clínicamente relevantes.

MATERIAL Y MÉTODOS

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. DISEÑO Y DURACIÓN DEL ESTUDIO

Estudio observacional prospectivo descriptivo de un año duración (1 febrero 2018 a 1 febrero 2019).

4.2. ÁMBITO ESPACIAL

El estudio se realizó en el Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba donde se efectúan trasplantes de órganos sólidos (pulmón, corazón, riñón, riñón-páncreas e hígado) y de tejidos (médula ósea y córnea). Es centro de referencia nacional de trasplantes de órganos desde el año 1979. En total, desde entonces hasta 2021 se han realizado 5.210 trasplantes de órganos sólidos (1.960 renales, 1.538 hepáticos, 725 de corazón, 249 de páncreas y 738 pulmonares) y 3.566 de tejidos, lo que suma un total de 8.776 trasplantes.

El Hospital Universitario Reina Sofía cerró 2021 con un incremento en el número de donaciones y trasplantes. Concretamente, se han realizado 194 trasplantes de órganos (un 4,8% más que en 2020, cuando se efectuaron 185), que representa el 24,7% de todos los trasplantes de órganos realizados en Andalucía (uno de cada cuatro). El desglose por órgano es de 78 trasplantes renales, 48 hepáticos (9 infantiles), 14 de corazón (2 infantiles), 8 de páncreas (6 combinados con riñón) y 46 pulmonares. Los equipos de trasplante de tejido también han incrementado levemente su actividad: 139 frente a los 131 de 2020. De ellos, 75 son de córnea y 64 de médula ósea.

En el apartado de las donaciones, en 2021 se registraron 32 donaciones multiorgánicas (12 de ellas en asistolia), dos más que en 2020. La aceptación familiar a la donación fue del 86,5% (algo por encima de la media andaluza) y la tasa de donación se sitúa en la provincia de Córdoba en 41,6 donantes p.m.p (por encima de la media andaluza y nacional con 39,6 y 40,2, respectivamente).

Es un Hospital de tercer nivel y dispone de 1.407 camas de Hospitalización.

En las figuras 3 y 4 se desglosan el número de trasplantes, excluyendo a los pacientes pediátricos, según los órganos y tejidos trasplantados en el Hospital desde el año 2010 hasta 2021.

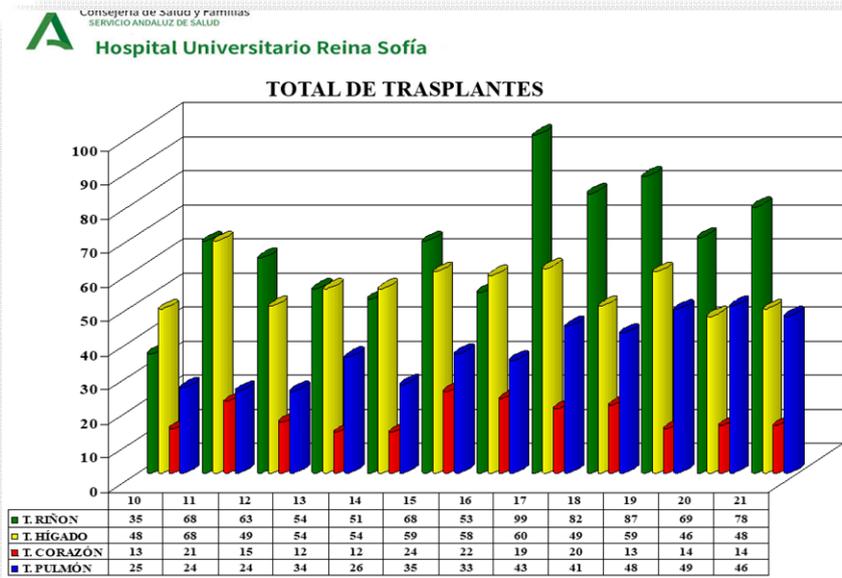


Figura 3. Número de trasplantes (riñón, hígado, corazón, pulmón) realizados en el Hospital Universitario Reina Sofía (Córdoba) desde el año 2010 hasta 2021.

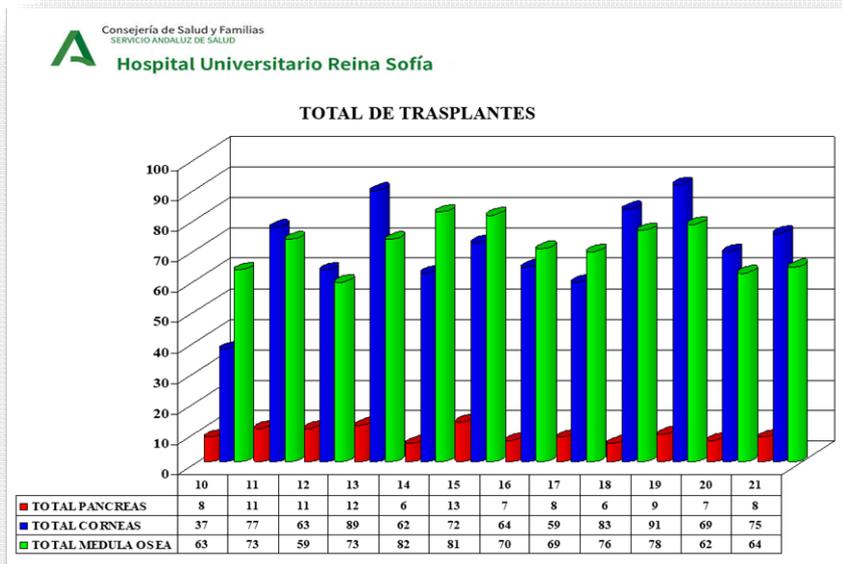


Figura 4. Número de trasplantes (páncreas, corneas, médula ósea) realizados en el Hospital Universitario Reina Sofía (Córdoba) desde el año 2010 hasta 2021.

4.3. POBLACIÓN ESTUDIO

Se incluyeron a todos los pacientes adultos de edad igual o mayor de 18 años trasplantados que fueron hospitalizados durante el período de estudio en las Unidades clínicas donde existía Sistema de Dispensación y Distribución de Medicamentos en Dosis Unitarias (SDMDU): Hematología, Cardiología, Neumología, Nefrología, Medicina Interna, Cirugía General, Cirugía Torácica, Cirugía plástica, Cirugía cardiovascular, Cirugía Digestiva, Neurocirugía, Digestivo, Neurología, Traumatología y Reumatología.

Se analizaron las IM que se produjeron durante la hospitalización hasta el alta hospitalaria.

4.3.1. Criterios de inclusión

- Edad igual o mayor a 18 años.
- Pacientes trasplantados de corazón, pulmón, riñón, riñón-páncreas, hígado o médula ósea con función estable del injerto.
- Pacientes hospitalizados en el Hospital Universitario Reina Sofía en Servicios Clínicos que disponían de SDMDU.
- Pacientes que tenían prescrito al menos un fármaco inmunosupresor: CsA, TAC, MMF, EVE y /o SRL y de los que se disponía datos sobre las concentraciones sanguíneas de los inmunosupresores.

4.3.2. Criterios de exclusión

- Pacientes menores de 18 años.
- Pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).
- Pacientes en las Unidades de Urgencias y Observación.
- Pacientes trasplantados de córnea.
- Fallo multiorgánico.
- Pacientes en tratamiento con fármacos en investigación clínica y formen parte de ensayo clínico.

4.4. IDENTIFICACIÓN DE INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

4.4.1. Identificación de interacciones medicamentosas potenciales

La IM potencial se definió como "la posibilidad teórica de que un fármaco interactúe con otro cuando se administran conjuntamente"¹³⁹.

Se identificaron y seleccionaron las IM potenciales teóricas descritas con significación clínica para cada uno de los fármacos inmunosupresores mediante una revisión exhaustiva de los programas de interacciones farmacológicas (Lexicomp^{®140}, Micromedex^{®141}, Medscape^{®142}, y Base de Datos del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España (BOT Plus[®]))¹⁴³, fichas técnicas de medicamentos y fuentes terciarias. En caso de discrepancia, se seleccionó la clasificación más restrictiva.

Programas de Interacciones Farmacológicas:

1) Base de datos Lexicomp[®]:

Base de datos online que describe las diferentes interacciones referidas en la literatura entre fármacos o grupos farmacológicos, para ello establece una clasificación del riesgo como indicador rápido para responder ante las diferentes interacciones.

Establece una clasificación de las interacciones (A, B, C, D, X) en función de la gravedad y de la necesidad de intervención clínica ante las posibles IM de un fármaco:

- **A:** No se conoce interacción: no se han demostrado interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas entre los fármacos implicados
- **B:** No se requiere modificación: existen datos que demuestran posibles interacciones entre los fármacos, pero hay poca o ninguna evidencia de necesidad de modificación del tratamiento.
- **C:** Monitorización del tratamiento: existen evidencias de que los medicamentos prescritos pueden interactuar entre sí de manera clínicamente significativa, aunque los beneficios del uso concomitante de estos dos medicamentos generalmente superan los riesgos. En estos casos se debería establecer un plan de vigilancia apropiado para la valoración temprana de los

posibles efectos negativos. El ajuste de la dosis, de uno o de los dos fármacos, podría ser necesaria en una minoría de los pacientes.

- **D:** Se debe considerar la modificación del tratamiento: Los medicamentos podrían interactuar entre sí de manera clínicamente significativa según la bibliografía existente en el momento actual. La evaluación específica de cada paciente debería realizarse para determinar la relación beneficio-riesgo, debiéndose establecer acciones específicas para aumentar los beneficios y/o minimizar la toxicidad resultante del uso concomitante de los fármacos. Estas acciones podrían incluir una supervisión agresiva, cambios de dosis empírica, así como la elección de fármacos alternativos.
- **X:** Evitar la combinación: al igual que en el caso anterior, existe evidencia de interacción con una relevancia clínica en la que, en este caso, los riesgos asociados superan los beneficios. Estos fármacos se considerarán contraindicados.

2) **Micromedex®:**

Herramienta interactiva que apoya la monitorización e identificación de IM. Clasifica las IM según distintos niveles de severidad:

- **Contraindicado:** contraindicada la administración concomitante de ambos fármacos.
- **Grave:** la interacción quizá ponga en peligro la vida del paciente y/o requiera de intervención médica para minimizar o prevenir efectos adversos graves.
- **Moderado:** la interacción quizá provoque una exacerbación de una condición del paciente y/o requiera una modificación del tratamiento.
- **Leve:** la interacción tiene pocos efectos clínicos. Se puede observar un aumento en la frecuencia o severidad de los efectos colaterales, pero no requerirá una modificación grave del tratamiento.

3) Base datos del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España BOT Plus 2.0®:

Base de datos interactiva actualizada que cuenta con más de 15.000 interacciones registradas, que afectan a 1.800 principios activos. Detecta posibles IM ofreciendo información técnica en fichas de interacciones, las cuales especifican la naturaleza de la interacción, significación clínica, efecto previsible de la interacción y mecanismo implicado. Además, se muestran las evidencias clínicas y referencias bibliográficas. Para facilitar la consulta de las interacciones, se muestran unos iconos gráficos de colores según el grado creciente de gravedad de la interacción:

- Verde: no hay interacción
- Amarillo: interacción con evidencia menor, precaución.
- Rojo: interacción con amplia evidencia, evitar.

4) Medscape®:

Herramienta interactiva que clasifica las IM según la gravedad en:

- No interacción: no se han demostrado IM entre los fármacos implicados.
- Monitorización del tratamiento: establecer un plan de vigilancia apropiado para la valoración temprana de los posibles efectos negativos.
- Contraindicada: evitar la combinación.

Para la consulta de las fichas técnicas se consultó la página web facilitada por el ministerio de sanidad de la agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS) del centro de información de medicamentos on line (cima)¹⁴⁴.

Posteriormente y como comparación, se utilizará un segundo sistema de detección mediante fuentes terciarias:

- 1) Stockley. Interacciones farmacológicas. 2ª Edición. Pharma Editores.2007. Barcelona¹⁴⁵.
- 2) Tatro, DS. Drug interaction facts. St Louis, MO: Wolters Kluwer Health; 2014¹⁴⁶.

A partir de un análisis exhaustivo de todas las fuentes consultadas de las IM con inmunosupresores se seleccionaron aquellas IM potenciales con categorías de niveles altos de gravedad y bien documentadas, para evitar de estas formas alertas innecesarias: de Lexicomp[®] se seleccionaron las IM con categoría C, D y X, de Micromedex[®] las IM con categoría de gravedad moderado y contraindicado, de BOT-PLUS[®] las IM con gravedad amarillo y rojo, y de Medscape[®] las IM con gravedad monitorización y contraindicada.

Una vez seleccionadas las IM potenciales se integraron en PEA del Hospital (FarmaTools, Dominion[®])¹⁴⁷ que permitió generar un mensaje de alerta en tiempo real al médico prescriptor y al farmacéutico en caso de que una prescripción mostrara IM potenciales entre los medicamentos prescritos y los inmunosupresores. La PEA permitió una comunicación bidireccional fluida y “on-time” entre el farmacéutico y el médico para comentar determinadas cuestiones o dudas relacionadas con el tratamiento.

Con el objetivo de mantener actualizada la base de datos, se solicitaron dos búsquedas automáticas en Medline con los criterios de búsqueda “drug interactions” como término MeSH y “drug interactions” en el título. De este modo, recibíamos un correo electrónico cuando Pubmed registraba algún artículo que cumplía dichos criterios lo que permitía mejorar nuestro sistema.

La Unidad de Gestión Clínica de Farmacia Hospitalaria dispone del SDMDU. Este sistema nos permitió conocer la historia farmacoterapéutica de los pacientes, promoviendo la intervención farmacéutica antes de la dispensación y administración de fármacos, colaborando activamente en la disminución de los errores de medicación, interacciones y reacciones adversas. A través de PEA, el programa de gestión de medicamentos FarmaTools[®], el farmacéutico diariamente evaluaba la adecuación del tratamiento prescrito a las características del paciente validando todas las líneas de prescripción al revisar la posología, pautas de administración, vía de administración, etc. y detectando las IM potenciales.

El farmacéutico obtenía informes diarios de las IM potenciales que se habían producido, de esta forma, recopilaba las IM potenciales que se habían generado en el día de los pacientes trasplantados y las registraban por pares.

Los informes nos proporcionaban información detallada sobre los pacientes con IM potenciales y las parejas de fármacos que interactuaban:

1) Planta de Hospitalización donde estaba ingresado, nombre y apellidos, número de historia clínica, número de fármacos total prescritos, número de parejas fármacos con interacción.

2) Parejas de fármacos con IM seguido del mecanismo implicado en dicha interacción y recomendación precisa.

4.4.2. Identificación de interacciones medicamentosas reales

Se consideró IM real si se producía retirada del fármaco, variación de las C_0 sanguíneas/plasmáticas, y/o causaba efectos adversos.

Para evaluar si las IM potenciales podrían tener un impacto clínico real y, por lo tanto, convertirse en verdaderas IM, se revisaron las historias clínicas de los pacientes en busca de datos sobre la monitorización de las C_0 de los inmunosupresores, y los efectos adversos causados por las IM.

El farmacéutico realizó una revisión detallada de cada paciente teniendo en cuenta toda la información clínica (como la edad, las comorbilidades, la dosis de tratamiento, el cambio en la concentración del fármaco inmunosupresor, tipo de trasplante, tiempo postrasplante, etc.). La IM manifestada clínicamente se confirmó mediante pruebas de laboratorio y/o signos y síntomas del paciente.

Los datos demográficos, clínicos y analíticos se obtuvieron de la historia clínica electrónica Diraya[®]. Sistema informático que utiliza el Servicio Andaluz de Salud como soporte de la información y gestión de la atención sanitaria. Integra toda la información de salud de cada una de las personas atendidas en los centros sanitarios en una Historia de Salud única para que esté disponible en el lugar y momento en que sea necesario para su atención.

Si el farmacéutico detectaba una posible IM potencial con relevancia clínica por variación de la C_0 y/o un resultado adverso para el paciente, se procedió a un análisis junto al médico prescriptor, para establecer la probabilidad de que la IM sea real o no. Se

aplicó la herramienta algoritmo de Horn o EPIF¹²⁵ para evaluar la probabilidad de una relación causal entre una IM y un evento, el cual se basa en 10 cuestiones clínicas que deben responderse atribuyendo una puntuación independiente por respuesta y global tras la suma de todos los resultados. La puntuación final obtenida, permitió establecer el grado de probabilidad, que por orden de menor a mayor puntuación identificaba la IM en: dudosa, posible, probable y altamente probable. Se clasificaron como IM reales aquellas probables (5 a 8 puntos) o altamente probables (> 8 puntos).

La repercusión clínica real de la IM se expresó en términos de resultados en los pacientes: porcentaje de pacientes con acontecimientos adversos (toxicidades) relacionados con la IM real.

Se utilizaron guías de decisión clínica para definir efectos adversos, tales como: nefrotoxicidad¹⁴⁸, hiperglucemia¹⁴⁹, hipertensión¹⁵⁰, y rabdomiolisis¹⁵¹.

El papel del farmacéutico del hospital fue gestionar estas IM reales junto con el médico responsable. En presencia de una IM real, con un alto grado de probabilidad de consecuencias negativas para el paciente, el farmacéutico informaba al médico haciendo la recomendación adecuada en forma de informe detallado y proponiendo estrategias terapéuticas alternativas para mejorar los resultados clínicos de los pacientes trasplantados.

Todas las IM (potenciales y reales) detectadas se clasificaron como C, D o X según la clasificación de Lexicomp[®] (C=monitorización de la terapia, D=consideración de la modificación de la terapia, X=evitar la combinación). Se excluyeron del análisis las interacciones farmacológicas clasificadas como A (sin interacción conocida) o B (no es necesario actuar).

4.5. ANÁLISIS FARMACOCINÉTICO

En la Sección de Farmacocinética de nuestra Unidad de Gestión Clínica de Farmacia Hospitalaria se monitorizaron los niveles de los fármacos inmunosupresores: CsA, TAC, SRL, EVE y MMF.

Se determinaron las concentraciones de los inmunosupresores de los pacientes trasplantados e ingresados en las Unidades de Hospitalización con SDMDU. En aquellos pacientes con variaciones en los niveles sanguíneos/plasmáticos se realizó un seguimiento farmacoterapéutico para detectar una posible IM.

Las dosis de inmunosupresores se ajustaron para mantener los niveles dentro del rango terapéutico según los protocolos de nuestro hospital en la Unidad de Farmacocinética (tabla7).

Las condiciones óptimas para monitorización farmacocinética de los inmunosupresores se basaron en los últimos consensos y revisiones sobre las mejores estrategias de muestreo para realizar ajuste de dosis¹⁵².

4.5.1. Monitorización farmacocinética de ciclosporina, tacrolimus, sirolimus y everolimus

Extracción y matriz biológica: sangre total utilizando ácido etilendiaminotetraacético tripotásico (EDTA K3) como anticoagulante y extrayéndose mediante venopunción periférica, evitando la vía del catéter.

Tiempo de muestreo: muestra obtenida previa administración del fármaco para obtener la C_0 realizando la extracción dentro de la hora anterior de la dosis matinal (predosis matinal).

Frecuencia de monitorización: se monitorizaron en función de distintos factores del paciente: tiempo postrasplante y evolución clínica del paciente. En el caso del SRL debido a su vida media larga no fue necesario la monitorización diaria: la primera determinación se realizó después de 4 días de terapia, y posteriormente una vez a la semana durante el primer mes, y después se espació según tiempo postrasplante y evolución clínica del paciente. Ante cualquier cambio en la dosis de SRL las determinaciones no se realizaron hasta 5-7 días para esperar a alcanzar el estado de equilibrio estacionario.

Estabilidad de las muestras: estable en sangre total durante una semana a temperatura ambiente (25 °C), dos semanas a 4 °C y seis meses a -20 °C.

Parámetro farmacocinético: concentración sanguínea mínima (pre-dosis)=C₀ (ng/ml).

Métodos analíticos: CsA, TAC y SRL se determinaron mediante CMIA=inmunoensayo de micropartículas quimioluminiscente o inmunoensayo magnético quimioluminiscente. Utiliza la tecnología del inmunoensayo quimioluminiscente para detectar la presencia de antígenos, anticuerpos y analitos en las muestras. Analizador: ARCHITECT system (laboratorio Abbott).

EVE se determinó por QMS=sistema de microesferas para análisis cuantitativo, el cual, es un inmunoensayo turbidimétrico potenciado mediante partículas homogéneas. Está basado en la competencia que existe entre el fármaco presente en la muestra y el que recubre la micropartícula por los sitios de unión a los anticuerpos específicos del anticuerpo unido al fármaco. El índice de cambio de la absorbancia se mide mediante espectrofotometría. Analizador: CDx90 (laboratorio Thermo Fisher Scientific).

Validación de los resultados: se realizó en función de los criterios de aceptación establecidos para los controles de calidad que se analizaban en cada serie de muestras.

Interpretación de los resultados: se realizó en estrecha colaboración entre los responsables de las unidades de trasplantes y el farmacéutico, teniendo en cuenta: fisiopatología del paciente (función hepática y renal), características farmacocinéticas y farmacodinámicas de los inmunosupresores, tipo de trasplante, tiempo postrasplante y uso concomitante de otros fármacos.

Margen terapéutico: depende de factores, como el tipo de trasplante y tiempo postrasplante.

4.5.2. Monitorización farmacocinética de ácido micofenólico

Extracción y matriz biológica: sangre utilizando ácido etilendiaminotetraacético tripotásico (EDTA K3) como anticoagulante y extrayéndose mediante venopunción periférica, evitando la vía del catéter. Las muestras se centrifugaron durante 5-10min a 35000 rpm, para extraer el plasma.

Tiempo de muestreo: muestra obtenida previa administración del fármaco para obtener la C_0 , realizando la extracción dentro de la hora anterior de la dosis matinal (predosis matinal).

Frecuencia de monitorización: se monitorizó en función de distintos factores del paciente: tiempo postrasplante y evolución clínica del paciente.

Estabilidad de las muestras: estable en plasma durante 8h a temperatura ambiente, 96h a 4 °C y 12 meses a -20 °C.

Parámetro farmacocinético: concentración plasmática mínima (pre-dosis)= C_0 ($\mu\text{g/ml}$).

Método analítico: se determinó mediante CEDIA=inmunoanálisis por clonado de dador. Utiliza tecnología de ADN recombinante para producir un sistema de enzimoimmunoanálisis homogéneo único. El análisis se basa en la enzima galactosidasa, que ha sido modificada genéticamente para crear dos fragmentos inactivos denominados donante enzimático y aceptor enzimático. Estos fragmentos se vuelven a asociar espontáneamente para formar enzimas activas que, en el formato del análisis, descomponen un sustrato y generan un cambio de color que puede medirse mediante espectrofotometría. Analizador: ARCHITECT system (laboratorio Abbott).

Validación de los resultados: se realizó en función de los criterios de aceptación establecidos para los controles de calidad que se analizaban en cada serie de muestras.

Interpretación de los resultados: se realizó en estrecha colaboración entre los responsables de las unidades de trasplantes y el farmacéutico, teniendo en cuenta: fisiopatología del paciente (función hepática y renal), características farmacocinéticas y farmacodinámicas de MMF, tipo de trasplante, tiempo postrasplante y uso concomitante de otros fármacos.

Margen terapéutico: depende de factores, como el tipo de trasplante y tiempo postrasplante.

En la tabla 7 se especifican los rangos terapéuticos de los inmunosupresores en nuestro centro para mantener los niveles valle objetivo. Es importante destacar, que estos valores son orientativos y que el ajuste de dosis, en caso de ser necesario, se realizó valorando las posibles IM y la fisiopatología del paciente.

Tabla 7. Rango terapéutico de los inmunosupresores para mantener los niveles de inmunosupresores objetivo en el Hospital Universitario Reina Sofía.

Diagnóstico	CSA	TAC	SRL	EVE	MMF
Trasplante renal	< 1 mes: 200–250 ng/ml 1–3 meses: 100–150 ng/ml >3 meses: 75–100 ng/ml	<3 meses: 10–15 ng/ml 3–12 meses: 8–12 ng/ml >12 meses: 5–10 ng/ml	4-12ng/ml con anticalcineurínicos 8-14 ng/ml sin anticalcineurínicos	3–8 ng/ml	1,3–4,5 µg/ml
Trasplante hepático	<1 mes: 200–300 ng/ml 1–3 meses: 175–225 ng/ml 3–12 meses: 125–175 ng/ml 1–2 años: 100–150 ng/ml >2 años: 75–125 ng/ml	<1 mes: 6–10 ng/ml >1 mes: 4–8 ng/ml	4-12ng/ml con anticalcineurínicos 8-14 ng/ml sin anticalcineurínicos	3–8 ng/ml	1,3–4,5 µg/ml
Trasplante cardíaco	<1 mes: 200–400 ng/ml 1–12 meses: 150–300 ng/ml >1 año: 100–200 ng/ml	<3 meses: 10–15 ng/ml 3–12 meses: 8–12 ng/ml >12 meses: 5–10 ng/ml	4-12ng/ml con anticalcineurínicos 8-14 ng/ml sin anticalcineurínicos	3–8 ng/ml	1,3–4,5 µg/ml
Trasplante pulmonar	< 3 meses: 350–450 ng/ml 3–6 meses: 300–350 ng/ml 6–12 meses: 250–300 ng/ml 1–2 años: 200–300 ng/ml > 2 años: 150–250 ng/ml	<1 año: 10–15 ng/ml >1 año: 5–10 ng/ml	4-12ng/ml con anticalcineurínicos 8-14 ng/ml sin anticalcineurínicos	3–8 ng/ml	1.3–4.5 µg/ml

Diagnóstico	CSA	TAC	SRL	EVE	MMF
Trasplante médula ósea	150–300 ng/ml	5–15 ng/ml	4-12ng/ml con anticalcineurínicos 8-14 ng/ml sin anticalcineurínicos	3–8 ng/ml	1–3 ng/ml

CsA y TAC: el rango terapéutico varía en función del tiempo transcurrido desde el trasplante. SRL: el rango terapéutico varía en función si se administra con anticalcineurínicos o no.

Abreviaturas: CsA: ciclosporina, TAC: tacrolimus, SRL: sirolimus, EVE: everolimus, MMF: micofenolato mofetilo.

Todos métodos analíticos descritos presentaron una imprecisión aceptable, es decir, el coeficiente de variación intra e interensayo fue inferior al 10%. En la tabla 8 están descritos los métodos analíticos con sus límites de detección.

Tabla 8. Límites de detección de los métodos analíticos.

Fármaco	Método analítico	Intervalo de calibración	Límite Detección (LoD)	Límite Blanco (LoB)	Límite de cuantificación (LoQ)
CsA	CMIA	0-1500 ng/ml	6,7 ng/ml	3,3 ng/ml	18 ng/ml
TAC	CMIA	0-30 ng/ml	0,3 ng/ml	-	0,8 ng/ml
SRL	CMIA	0-30 ng/ml	0,3 ng/ml	-	0,7 ng/ml
EVE	QMS	1,5-20 ng/ml	0,37 ng/ml	-	1,3 ng/ml
MPA	CEDIA	0-10 ug/ml	0,2 ug/ml	-	0,3 ug/ml

Para la consulta de la evolución de C_0 de los inmunosupresores en función de la dosis, disponíamos de la aplicación informática Servolab[®], mediante la cual, accedíamos a los informes farmacocinéticos emitidos por la Unidad de Farmacocinética con información detallada de la fecha, del fármaco, dosis, pauta y C_0 el fármaco que se monitorizaba. También, nos permitía obtener información sobre el historial completo del paciente.

4.6. VARIABLES DEL ESTUDIO

4.6.1. Variables demográficas, clínicas y analíticas

A partir de la historia clínica electrónica se obtuvieron los siguientes datos:

A) Demográficos:

Edad del paciente:

Definición: pacientes mayores de 18 años.

Tipo: variable cuantitativa discreta.

Sexo del paciente:

Definición: condición orgánica.

Tipo: variable cualitativa dicotómica (Mujer / Hombre).

B) Clínicos

Tipo de trasplante:

Definición: pacientes que han tenido transferencia de órganos o tejidos de una parte del cuerpo a otra o de un individuo (donante) a otro (receptor) con el objetivo de suplir una deficiencia anatómica o funcional.

Tipo: variable cualitativa policotómica (pulmón, riñón, corazón, hígado o médula ósea)

Tiempo de hospitalización:

Definición: número de días que está el paciente ingresado en el Hospital.

Tipo: variable cuantitativa continua

Tiempo post-trasplante:

Definición: número de días transcurridos desde la fecha de realización del trasplante al paciente.

Tipo: variable cuantitativa continua

Causas de hospitalización:

Definición: motivos que han llevado a ingresar al paciente en la planta de hospitalización con SDMDU.

Tipo: variable cualitativa policotómica (trasplante de novo, infecciones, diarrea, etc).

Comorbilidades:

Definición: presencia de dos o más enfermedades al mismo tiempo en un paciente.

Tipo: variable cualitativa policotómica (hipertensión, diabetes mellitus, etc).

Fármaco inmunosupresor prescrito:

Definición: fármaco inmunosupresor prescrito al que se monitorizan los niveles sanguíneos y/o plasmáticos.

Tipo: variable cualitativa policotómica (CsA, TAC, EVE, SRL y MMF).

Dosis diaria del fármaco inmunosupresor prescrito:

Definición: dosis diaria prescrita del fármaco inmunosupresor expresada en mg.

Tipo: variable cuantitativa continua.

Medicamentos prescritos por paciente:

Definición: medicación concomitante que tiene el paciente diferente a los fármacos inmunosupresores.

Tipo: variable cualitativa policotómica (antiinfecciosos, antihipertensivos, antidiarreicos, etc).

Número de medicamentos prescritos por paciente:

Definición: número de medicamentos prescritos por paciente diferentes a los fármacos inmunosupresores.

Tipo: variable cuantitativa discreta.

C) Analíticos:

Creatinina sérica (mg/dL). Definición: numérica

Bilirrubina total (mg/dL). Definición: numérica

Fosfatasa alcalina (U/L). Definición: numérica

Aspartato-aminotransaminasa (GOT/AST) (U/L). Definición: numérica

Alanino-aminotransaminasa (GPT/ALT) (U/L). Definición: numérica

Creatin quinasa (unidades/L). Definición: numérica

Glucosa (mg/dl). Definición: numérica

Potasio (mEq/L). Definición: numérica

Sodio (mEq/L). Definición: numérica

Medida de presión arterial sistólica y diastólica. Definición: numérica

4.6.2. Variables de resultados

Presencia de IM potencial:

Definición: indica la presencia o ausencia de IM potencial, la cual, se define como aquella que causa posibilidad teórica de que un fármaco interactúe con otro cuando se administran conjuntamente.

Tipo: Variable cualitativa dicotómica (SI/NO).

Presencia de IM real:

Definición: indica la presencia o ausencia de IM real, la cual, se define como aquella que produce la retirada del fármaco, variación de las C_0 , y/o efectos adversos.

Tipo: Variable cualitativa dicotómica (SI/NO).

Número de IM potenciales:

Definición: número de IM potenciales en total detectadas de los fármacos inmunosupresores con la medicación asociada en todos los pacientes incluidos en el estudio.

Tipo: variable cuantitativa discreta.

Número de IM reales:

Definición: número de IM reales en total detectadas de los fármacos inmunosupresores con la medicación asociada en todos los pacientes incluidos en el estudio.

Tipo: variable cuantitativa discreta.

Concentraciones mínimas sanguíneas/plasmáticas de los inmunosupresores

Definición: determinación de C_0 sanguíneas de CsA, TAC, SRL y EVE expresado en ng/ml y C_0 plasmáticas de MMF expresado en $\mu\text{g/ml}$ con objeto de ajustar la dosis del fármaco inmunosupresor para asegurar su eficacia y evitar efectos adversos.

Tipo: variable cuantitativa continua.

Modificación de los niveles sanguíneos o plasmáticos y/o dosis debidas a IM real:

Definición: variación media de C_0 sanguíneos de CsA, TAC, SRL y EVE expresado en ng/ml y C_0 plasmáticos de MMF expresado en $\mu\text{g/ml}$ y/o dosis expresada en mg debido a la IM real entre el fármaco inmunosupresor y medicación concomitante.

Tipo: variable cuantitativa continua.

Número de IM reales con modificación de niveles de los fármacos inmunosupresores:

Definición: número de IM reales detectadas de los fármacos inmunosupresores con la medicación asociada que dieron lugar a variación de C_0 sanguíneos/plasmáticos en los inmunosupresores.

Tipo: variable cuantitativa discreta.

Acontecimiento adverso relacionado con la IM real:

Definición: problema médico inesperado que sucede debido a la IM entre el fármaco inmunosupresor y otro fármaco concomitante prescrito.

Tipo: variable cualitativa policotómica (nefrotoxicidad, hipertensión, etc).

Número pacientes con acontecimientos adversos debido a IM real:

Definición: número pacientes con acontecimientos adversos (toxicidad) debido a la IM real entre el fármaco inmunosupresor y el otro fármaco concomitante prescrito.

Tipo: variable cuantitativa discreta.

Tiempo en aparecer el efecto adverso:

Definición: tiempo expresado en días desde que sucede la IM real entre fármaco inmunosupresor y medicación concomitante y aparece el acontecimiento adverso o toxicidad en el paciente.

Tipo: variable cuantitativa continua.

Número de IM potenciales por paciente:

Definición: número de IM potenciales detectadas por paciente de los fármacos inmunosupresores con la medicación asociada.

Tipo: variable cuantitativa discreta.

Número de IM reales por paciente:

Definición: número de IM reales detectadas por paciente de los fármacos inmunosupresores con la medicación asociada.

Tipo: variable cuantitativa discreta.

Pares de fármacos implicados en IM potenciales:

Definición: parejas de fármacos (fármaco concomitante-fármaco inmunosupresor) implicadas en IM potenciales detectadas por la PEA.

Tipo: variable cualitativa policotómica (omeprazol-TAC, amlodipino-TAC, etc).

Pares de fármacos implicados en IM reales:

Definición: parejas de fármacos (fármaco concomitante-fármaco inmunosupresor) implicadas en IM reales.

Tipo: variable cualitativa policotómica (voriconazol-TAC, fluconazol-CsA, etc).

Categorización de IM:

Definición: clasificación de todas las IM (potenciales y reales) detectadas según Lexicomp®.

Tipo: variable cualitativa policotómica (C=monitorización de la terapia, D=consideración de la modificación de la terapia, o X=evitar la combinación).

Recomendación e intervención clínica para el tratamiento de cada IM real:

Definición: recomendaciones e intervenciones que realiza el farmacéutico en consenso con el médico prescriptor para evitar que las IM reales impliquen un problema salud al paciente trasplantado.

Tipo: variable cualitativa policotómica (interrupción del tratamiento, modificación dosis, monitorización parámetros analíticos, etc).

Probabilidad de IM mediante el algoritmo de Horn o EPIF:

Definición: establecer si el evento está producido o no por una IM al determinar la probabilidad de relacionar un evento con una IM mediante el algoritmo de Horn o EPIF.

Tipo: variable cualitativa policotómica (altamente probable, probable, posible o dudosa).

4.7. ANÁLISIS EPIDEMIOLÓGICO DE INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Se determinó la prevalencia de:

- Prevalencia de pacientes con IM reales:

(Número de pacientes con IM reales/ número total de pacientes incluidos estudio) x100

- Prevalencia de número de IM reales:

(Número de IM reales /número total de IM) x100

- Prevalencia de IM reales con nivel de riesgo C:

(Número de IM reales con nivel de riesgo C /número total de IM) x100

- Prevalencia de IM reales con nivel de riesgo D:

(Número de IM reales con nivel de riesgo D /número total de IM) x100

- Prevalencia de IM reales con nivel de riesgo X:

(Número de IM reales con nivel de riesgo X /número total de IM) x100

Se utilizó un intervalo de 24 horas entre la administración de dos fármacos para evaluar la prevalencia de IM.

La necesidad de dosificación del inmunosupresor, normalizada por los niveles del fármaco, se expresó como la relación concentración/dosis (C/D). Las concentraciones de inmunosupresores ajustadas a la dosis se calcularon dividiendo las C_0 de inmunosupresores por la dosis de inmunosupresores correspondiente.

Relación C/D= C_0 (ng/ml (CsA, TAC, SRL, EVE) μ g/ml (MMF))/dosis diaria de inmunosupresor (mg).

La variación media del C_0 , la dosis diaria de inmunosupresor y la relación C/D se expresaron como media \pm desviación estándar (DE).

4.8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un estudio descriptivo de las variables, calculando las frecuencias absolutas y relativas de las variables cualitativas y la media aritmética y la desviación estándar de las variables cuantitativas. Se calculó el intervalo de confianza del 95%.

4.8.1. Metodología del análisis de regresión logística

Considerando la variable “presencia de IM real” (sí/no) como variable dependiente, se realizaron regresiones logísticas univariantes para establecer la relación de cada una de las variables potencialmente asociadas. El grado de asociación se estimó mediante la odds ratio (OR) y el intervalo de confianza de Cornfield del 95% (CI 95%). Mediante el estadístico de Wald, se eliminaron del modelo, una a una, las variables con $p \geq 0,15$ (procedimiento de selección metódica) y se comparó el modelo reducido con el modelo que incluía las variables eliminadas mediante la prueba de razón de verosimilitud (estadístico G). Las posibles interacciones entre las variables se estudiaron a través de un cambio significativo en el logaritmo de probabilidad cuando se introdujo la interacción. Las variables con una significación superior a 0,05 se estudiaron como posibles factores de confusión, considerándolas como tales si el cambio porcentual en los coeficientes de las variables del modelo era superior al 20%. Como prueba diagnóstica de casos extremos se utilizó la distancia de Cook. Para evaluar la bondad del ajuste se utilizó el estadístico de Hosmer-Lemeshow.

4.8.2. Metodología del análisis de regresión múltiple

Se realizó un modelo de regresión lineal múltiple para identificar los factores asociados a la variable principal: “número de IM reales”. Previamente, se realizaron los correspondientes análisis de regresión lineal univariante de cada una de las variables introducidas en el modelo múltiple. Mediante el estadístico t de Student, se eliminaron del modelo una a una las variables con $p \geq 0,15$ (procedimiento de selección metódica). El modelo reducido se comparó con el modelo que incluía las variables eliminadas mediante la prueba F múltiple parcial. Se estudiaron las posibles interacciones entre las variables del modelo. Las variables con una significación superior a 0,05 se estudiaron como posibles factores de confusión, considerándolas como tales, si el cambio porcentual del coeficiente era superior al 20%. La colinealidad entre las variables independientes se

evaluó mediante el factor de inflación de la varianza. La independencia, normalidad y homocedasticidad de los residuos del modelo se analizaron mediante las pruebas de Durbin-Watson y Shapiro-Wilk y el diagrama de dispersión entre los valores residuales y los estimados, respectivamente. Como prueba de diagnóstico de los casos extremos se utilizó la distancia de Cook. El coeficiente de determinación corregido (R^2) se utilizó para valorar la bondad del ajuste.

Las variables consideradas como potencialmente asociadas a la variable principal fueron: edad (años), sexo (hombre = referencia), número de medicamentos prescritos por paciente, número de IM potenciales y fármaco inmunosupresor prescrito (CsA, EVE, MMF, SRL o TAC), todas ellas descritas con detalle anteriormente.

Todos los contrastes realizados tanto en el estudio univariante como múltiple fueron bilaterales y se consideraron significativos aquellos cuando $p < 0,05$.

Los datos se recogieron, procesaron y analizaron mediante el paquete Statistical Package for Social Sciences (SPSS) v. 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY, EE. UU).

4.9. ASPECTOS ÉTICOS

Todos los procedimientos realizados se ajustaron a las normas éticas del comité de investigación institucional y/o nacional y con la declaración de Helsinki de 1964 y sus enmiendas posteriores o normas éticas comparables¹⁵³.

Se obtuvo el consentimiento informado de todos los participantes incluidos en el estudio.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética Local del Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba antes de iniciar el estudio.

El contenido de la hoja de recogida de datos, así como todos los documentos generados durante el estudio y la base de datos fueron protegidos de usos no permitidos por personas ajenas a la investigación y, por tanto, fueron considerados estrictamente confidenciales y no fueron revelados a terceros.

RESULTADOS

5. RESULTADOS

5.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

Durante el período del estudio se incluyeron a un total de 309 pacientes trasplantados.

La edad media fue de $52,0 \pm 14,7$ años, con un rango de 18-79 años, el 69,9% (n =216) fueron hombres. Las variables de caracterización del paciente se resumen en la tabla 9.

Tabla 9. Variables de caracterización del paciente.

Variables	N=309 pacientes
Sexo n (%) Hombre	216 (69,9)
Edad (años) Media \pm DE (rango)	$52,0 \pm 14,7$ (18–79)
Estancia en el hospital (días) Media \pm DE (rango)	$23 \pm 7,2$ (6–42)
Tiempo tras el trasplante (días) Media \pm DE (rango)	$42 \pm 8,2$ (30–82)
Periodo de seguimiento (días) Media \pm DE (rango)	$20 \pm 8,4$ (9–45)

La mayoría de los pacientes fueron trasplantados de riñón 37,5% (n=116) seguido de hígado 19,1% (n=59). La tabla 10 refleja la frecuencia de los pacientes en función del tipo de trasplante.

Tabla 10. Número de pacientes (frecuencia) en función del tipo de trasplante.

Tipo de trasplante	Número de pacientes (frecuencia)
Trasplante de riñón	116 (37,5)
Trasplante de hígado	59 (19,2)
Trasplante de médula ósea	49 (15,8)
Trasplante de pulmón	46 (14,9)
Trasplante de corazón	39 (12,6)

Las comorbilidades que presentaron los pacientes se describen en la Tabla 11 y se distribuyeron de la siguiente forma:

- Ninguna comorbilidad: 65 pacientes
- Una comorbilidad: 77 pacientes
- Dos comorbilidades: 66 pacientes
- Tres comorbilidades: 47 pacientes
- Cuatro comorbilidades: 24 pacientes
- Cinco comorbilidades: 18 pacientes
- Seis comorbilidades: 10 pacientes
- Siete comorbilidades: 2 pacientes

Tabla 11. Comorbilidades de los pacientes.

Comorbilidades	Número de pacientes (frecuencia)
Hipertensión	103 (33,3)
Diabetes mellitus	90 (29,1)
Dislipidemia	72 (23,3)
Enfermedad coronaria	30 (9,7)
Enfermedad infecciosa	25 (8,1)
Enfermedad del tejido conectivo	10 (3,2)
Hiperuricemia	7 (2,3)
Bocio multinodular	3 (0,9)
Asma bronquial	2(0,6)
Colitis ulcerosa	2(0,6)
Migraña	2(0,6)
Artritis reumatoide	1(0,3)
Hernia de hiato	1(0,3)
Hiperparatiroidismo	1(0,3)

Comorbidades	Número de pacientes (frecuencia)
Hiperplasia benigna de próstata	1(0,3)
Fibromialgia	1(0,3)
EPOC	1(0,3)
Dispepsia	1(0,3)
Esclerosis múltiple	1(0,3)
Psoriasis	1(0,3)
Hipoacusia	1(0,3)
Glaucoma	1(0,3)
Depresión	1(0,3)
Fibrilación auricular	1(0,3)
Artrosis	1(0,3)
Ansiedad	1(0,3)
Epilepsia	1(0,3)
Vértigo	1(0,3)
Fibromialgia	1(0,3)
Urticaria crónica	1(0,3)
Úlcera gástrica	1(0,3)
Incontinencia urinaria	1(0,3)
Apnea del sueño	1(0,3)
Varices esofágicas	1(0,3)
Diverticulitis	1(0,3)
Reflujo gastroesofágico	1(0,3)
Arritmia	1(0,3)
Cataratas	1(0,3)
Vitíligo	1(0,3)

Comorbilidades	Número de pacientes (frecuencia)
Parkinson	1(0,3)
Síndrome Gilbert	1(0,3)
Anemia megalobástica	1(0,3)
Anemia ferropénica	1(0,3)
Poliposis colónica	1(0,3)
Hemorroides	1(0,3)
Lumbociatalgia	1(0,3)
Osteopenia	1(0,3)

Los motivos de ingreso se especifican en la tabla 12. La mayoría de los pacientes ingresaron por ser trasplantados de *novo* (42,7%), los cuales fueron hospitalizados en Unidades Clínicas de hospitalización (nefrología, cardiología, hematología, hepatología, neumología) procedentes de la unidad de cuidados intensivos después de conseguir una función estable del injerto. El resto de pacientes que se incluyeron fueron pacientes trasplantados que tuvieron que ser ingresados debido a una complicación o problema de salud durante el periodo de estudio.

Tabla 12. Causas de hospitalización.

Causas de hospitalización	Número de pacientes (frecuencia)
Trasplante de novo	132 (42,7)
Fiebre	64 (20,7)
Diarrea	30 (9,7)
Infección respiratoria	28 (15,5)
Hipertensión	17 (5,8)
Infección urinaria	8 (5,5)
Otros	30 (9,7)

5.2. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DEL TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR

De los fármacos inmunosupresores, el TAC fue el medicamento prescrito en mayor número de pacientes trasplantados (n=150 pacientes (48,5%)) seguido de CsA (n=112 pacientes (36,2%)) tal como refleja la Tabla 13.

Tabla 13. Fármacos inmunosupresores prescritos.

Fármaco inmunosupresor	Número de pacientes (frecuencia)
Tacrolimus	150 (48,5)
Ciclosporina	112 (36,2)
Micofenolato de mofetilo	99 (32,1)
Everolimus	10 (3,2)
Sirolimus	2 (0,6)

Los protocolos de inmunosupresión según tipo de trasplante y fase postrasplante (de mantenimiento y de inducción) se siguieron según las guías del hospital.

Las dosis prescritas de cada uno de los fármacos inmunosupresores se ajustaron según los niveles sanguíneos/plasmáticos obtenidos para mantener C_0 en el rango terapéutico y se adecuó el régimen inmunosupresor a las distintas fases post-trasplante y a las condiciones del paciente (edad, tipo de trasplante, enfermedades asociadas, situación general del paciente, calidad de vida, etc.); es decir, se siguió una inmunosupresión adaptada al paciente.

El número medio de medicamentos prescritos en total fue de $12,4 \pm 3,6$ con un rango de 5-27 medicamentos.

La figura 5 muestra el número de medicamentos prescritos por paciente diferentes a los fármacos inmunosupresores. Como se puede observar el 51,8% de los pacientes tenían más de 10 medicamentos.

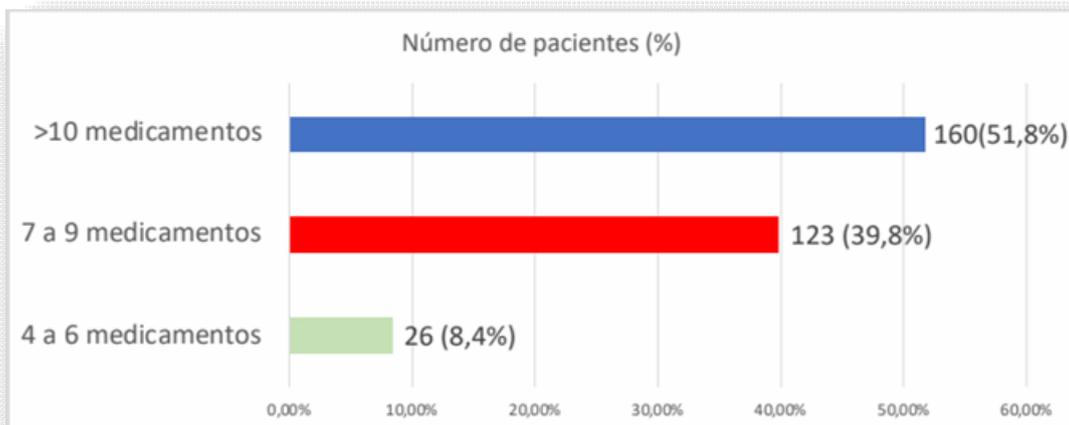


Figura 5. Número de medicamentos prescritos por paciente diferentes a los fármacos inmunosupresores.

5.3. PAREJAS DE FÁRMACOS INVOLUCRADAS EN INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS POTENCIALES Y CLASIFICACIÓN SEGÚN SU NIVEL DE RIESGO

A través de PEA se detectó que todos los pacientes incluidos en el estudio presentaron alguna IM potencial (n=309).

El número de IM potenciales con los fármacos inmunosupresores fue de 609, agrupadas en 68 parejas de fármacos. El mayor número de interacciones potenciales pertenecieron al par de fármacos omeprazol-CsA (78), seguido del par nifedipino-TAC (59).

El tipo de IM potencial más frecuente fue de categoría C (413; 67,8%), seguida de la D (167; 27,4%) y X (29; 4,8%), tal como refleja la figura 6.

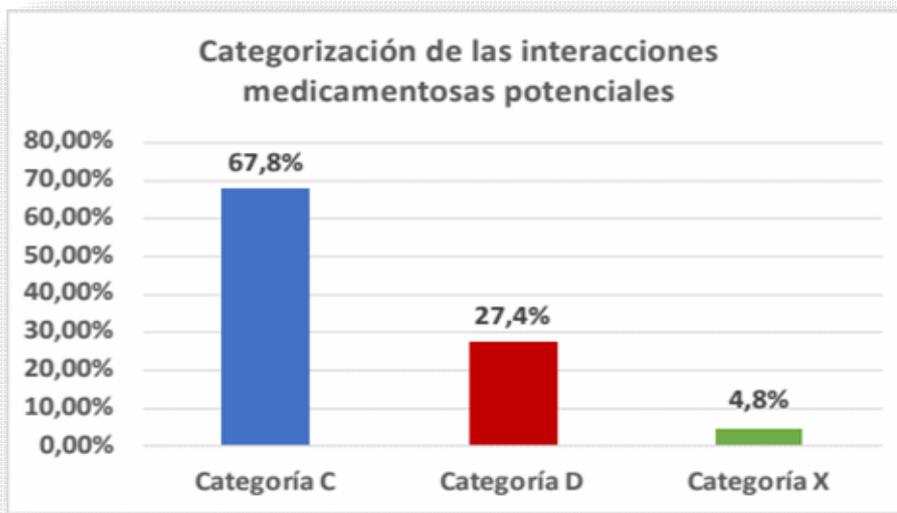


Figura 6. Categorización de las interacciones medicamentosas potenciales según nivel de riesgo Lexicomp®.

El inmunosupresor más frecuente implicado en las IM potenciales fue la CsA con 338 IM potenciales (55,5%) (222 con categoría C, 91 con D y 25 con X), seguido de TAC con 204 IM potenciales (33,5%) (140 con categoría C, 60 con D y 4 con X), MMF con 58 IM potenciales (9,6%) (48 con categoría C y 10 con D), EVE con 7 IM potenciales (1,1%) (4 de categoría D y 3 de C), y SRL con 2 IM potenciales (0,3%), ambos categoría D, como se puede observar en la Figura 7.

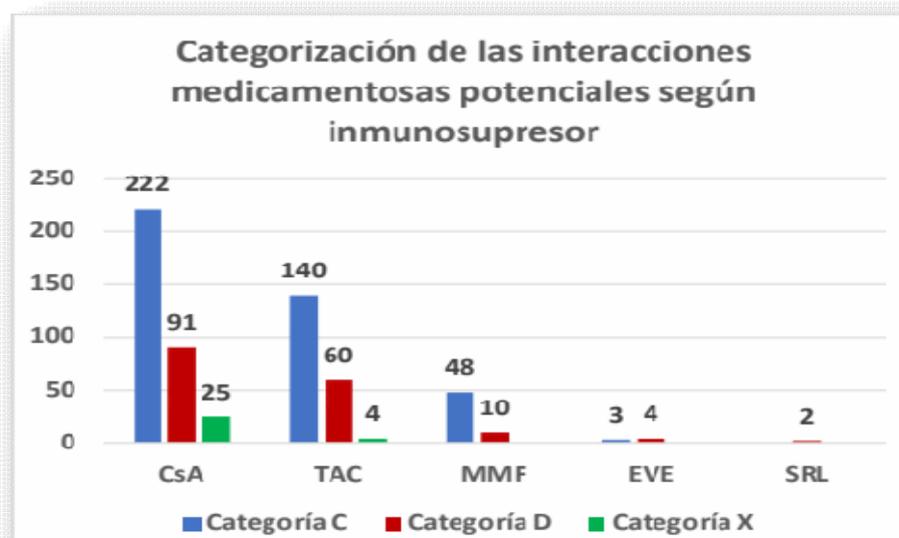


Figura 7. Categorización de las interacciones medicamentosas potenciales en función de los fármacos inmunosupresores involucrados según nivel de riesgo Lexicomp®.

Al categorizar a las parejas de fármacos que produjeron IM potenciales según nivel de riesgo, observamos que: 44 parejas tuvieron la categoría C, 20 categoría D y 4 categoría X.

En la Tabla 14 se muestran las 68 parejas de fármacos implicadas en las IM potenciales según el fármaco inmunosupresor administrado indicando el nivel de riesgo otorgado por la base de datos Lexicomp[®] y la frecuencia de aparición.

Tabla 14. Pares de fármacos con ciclosporina, tacrolimus, everolimus, sirolimus y micofenolato mofetilo implicados en interacciones farmacológicas potenciales según nivel de riesgo Lexicomp® en relación con el total de interacciones medicamentosas potenciales (n =609) en todos los pacientes incluidos en el estudio.

	CICLOSPORINA			TACROLIMUS			EVEROLIMUS			SIROLIMUS			MICOFENOLATO MOFETILO		
	No. IP ^a	% ^b 95% IC	Categoría	No. IP ^a	% ^b 95% IC	Categoría	No. IP ^a	% ^b 95% IC	Categoría	No. IP ^a	% ^b 95% IC	Categoría	No. IP ^a	% ^b 95% IC	Categoría
<i>Aciclovir</i>	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	20	3,3% (2,1–5,0)	C
<i>Alopurinol</i>	24	3,9% (2,6–5,8)	C	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
<i>Amikacina</i>	4	0,6% (0,2–1,7)	C	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
<i>Amiodarona</i>	3	0,5% (0,1–1,5)	C	10	1,6% (0,9–3,0)	C	–	–	–	–	–	–	–	–	–
<i>Amlodipino</i>	–	–	–	1	0,2% (0,0–0,9)	C	–	–	–	–	–	–	–	–	–
<i>Atorvastatina</i>	22	3,6% (2,4–5,4)	X	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
<i>Azitromicina</i>	–	–	–	2	0,3% (0,1–1,1)	C	–	–	–	–	–	–	–	–	–
<i>Carvedilol</i>	5	0,8% (0,3–1,9)	C	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
<i>Caspofungina</i>	2	0,3%	D	1	0,2%	C	–	–	–	–	–	–	–	–	–

	<i>CICLOSPORINA</i>			<i>TACROLIMUS</i>			<i>EVEROLIMUS</i>			<i>SIROLIMUS</i>			<i>MICOFENOLATO MOFETILO</i>		
	No. IP ^a	% ^b 95% IC	Categoría	No. IP ^a	% ^b 95% IC	Categoría	No. IP ^a	% ^b 95% IC	Categoría	No. IP ^a	% ^b 95% IC	Categoría	No. IP ^a	% ^b 95% IC	Categoría
		(0,1–1,1)			(0,0–0,9)										
<i>Claritromicina</i>	1	0,2% (0,0–0,9)	C	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
<i>Ciclosporina</i>	–	–	–	1	0,2% (0,0–0,9)	X	–	–	–	–	–	–	–	–	–
<i>Dexametasona</i>	6	0,9% (0,4–2,1)	C	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
<i>Diclofenaco</i>	2	0,3% (0,1–1,1)	D	1	0,2% (0,0–0,9)	C	–	–	–	–	–	–	–	–	–
<i>Digoxina</i>	3	0,5% (0,1–1,5)	C	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
<i>Diltiazem</i>	3	0,5% (0,1–1,5)	C	7	1,1% (0,5–2,3)	C	1	0,2% (0,0–0,9)	C	–	–	–	–	–	–
<i>Eplerenona</i>	3	0,5% (0,1–1,5)	X	3	0,5% (0,1–1,5)	X	–	–	–	–	–	–	–	–	–
<i>Eritromicina</i>	2	0,3% (0,1–1,1)	C	4	0,6% (0,2–1,7)	C	–	–	–	–	–	–	–	–	–
<i>Espiromolactona</i>	–	–	–	10	1,6% (0,8–3,0)	C	–	–	–	–	–	–	–	–	–

	CICLOSPORINA			TACROLIMUS			EVEROLIMUS			SIROLIMUS			MICOFENOLATO MOFETILO		
	No. IP ^a	% ^b 95% IC	Categoría	No. IP ^a	% ^b 95% IC	Categoría	No. IP ^a	% ^b 95% IC	Categoría	No. IP ^a	% ^b 95% IC	Categoría	No. IP ^a	% ^b 95% IC	Categoría
<i>Everolimus</i>	6	0,9% (0,4–2,1)	D	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
<i>Fenobarbital</i>	–	–	–	2	0,3% (0,1–1,1)	D	–	–	–	–	–	–	–	–	–
<i>Fenitoina</i>	9	1,5% (0,8–2,8%)	D	3	0,5% (0,1–1,5)	C	–	–	–	–	–	–	–	–	–
<i>Fluconazol</i>	14	2,3% (1,3–3,8)	C	25	4,1% (2,8–5,9)	D	2	0,3% (0,1–1,1)	C	1	0,2% (0,0–0,9)	D	–	–	–
<i>Ganciclovir</i>	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	10	1,6% (0,8–3,0)	C
<i>Gentamicina</i>	1	0,2% (0,0–0,9)	C	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
<i>Haloperidol</i>	–	–	–	1	0,2% (0,0–0,9)	C	–	–	–	–	–	–	–	–	–
<i>Ibuprofeno</i>	–	–	–	3	0,5% (0,1–1,5)	C	–	–	–	–	–	–	–	–	–
<i>Itraconazol</i>	–	–	–	3	0,5% (0,1–1,5)	D	–	–	–	–	–	–	–	–	–
<i>Ketoconazol</i>	–	–	–	3	0,5%	D	–	–	–	–	–	–	–	–	–

	CICLOSPORINA			TACROLIMUS			EVEROLIMUS			SIROLIMUS			MICOFENOLATO MOFETILO		
	No. IP ^a	% ^b 95% IC	Categoría	No. IP ^a	% ^b 95% IC	Categoría	No. IP ^a	% ^b 95% IC	Categoría	No. IP ^a	% ^b 95% IC	Categoría	No. IP ^a	% ^b 95% IC	Categoría
					(0,1–1,5)										
<i>Magnesio</i>	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	10	1,6% (0,8–3,0)	D
<i>Metilprednisolona</i>	10	1,6% (0,8–3,0)	C	12	1,9% (1,1–3,4)	C	–	–	–	–	–	–	–	–	–
<i>Metoclopramida</i>	15	2,4% (1,5–4,0)	C	7	1,1% (0,5–2,3)	C	–	–	–	–	–	–	–	–	–
<i>Metotrexato</i>	5	0,8% (0,3–1,9)	C	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
<i>Metronidazol</i>	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	9	1,5% (0,8–2,8%)	C
<i>Micofenolato mofetilo</i>	28	4,6% (3,2–6,5)	D	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
<i>Naproxeno</i>	4	0,6% (0,2–1,7)	D	2	0,3% (0,1–1,1)	C	–	–	–	–	–	–	–	–	–
<i>Nifedipino</i>	10	1,6% (0,8–3,0)	C	59	9,7% (7,6–12,3)	C	–	–	–	–	–	–	–	–	–
<i>Omeprazol</i>	78	12,8% (10,4–15,7)	C	10	1,6% (0,8–3,0)	C	–	–	–	–	–	–	9	1,5% (0,8–2,8%)	C

	CICLOSPORINA			TACROLIMUS			EVEROLIMUS			SIROLIMUS			MICOFENOLATO MOFETILO		
	No. IP ^a	% ^b 95% IC	Categoría	No. IP ^a	% ^b 95% IC	Categoría	No. IP ^a	% ^b 95% IC	Categoría	No. IP ^a	% ^b 95% IC	Categoría	No. IP ^a	% ^b 95% IC	Categoría
<i>Prednisona</i>	34	5,5 % (4,0–7,7)	C	4	0,6% (0,2-1,7)	C	–	–	–	–	–	–	–	–	–
<i>Rifampicina</i>	2	0,3% (0,1–1,1)	D	2	0,3% (0,1–1,1)	D	1	0,2% (0,0–0,9)	D	1	0,2% (0,0–0,9)	D	–	–	–
<i>Ritonavir</i>	–	–	–	2	0,3% (0,1–1,1)	D	–	–	–	–	–	–	–	–	–
<i>Tobramicina</i>	3	0,5% (0,1–1,5)	C	2	0,3% (0,1–1,1)	C	–	–	–	–	–	–	–	–	–
<i>Verapamilo</i>	1	0,2% (0,0–0,9)	C	1	0,2% (0,0–0,9)	C	–	–	–	–	–	–	–	–	–
<i>Voriconazol</i>	38	6,2% (4,6–8,4)	D	23	3,8% (2,5–5,6)	D	3	0,5% (0,1–1,5)	D	–	–	–	–	–	–

Abreviaturas: ^aNo.IP: número de interacciones potenciales. ^b% (IC 95%): frecuencia expresada en porcentaje (intervalo de confianza del 95%).

5.4. PAREJAS DE FÁRMACOS INVOLUCRADAS EN INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS REALES Y CLASIFICACIÓN SEGÚN SU NIVEL DE RIESGO

De los 309 pacientes, se detectaron IM reales en 67.

El número de IM reales fue de 79, agrupadas en 21 parejas de fármacos.

De entre los 67 pacientes con interacción real, el mayor número de interacciones pertenecieron al par voriconazol-CsA (20), seguido de los pares fluconazol-TAC (11), voriconazol-TAC (11) y nifedipino-TAC (10).

Las IM reales fueron clasificadas según nivel de riesgo por Lexicomp[®], siendo las IM más frecuentes de categoría D (54; 68,4%) seguida de la C (22; 27,8%) y X (3; 3,8%), tal como refleja la figura 8.

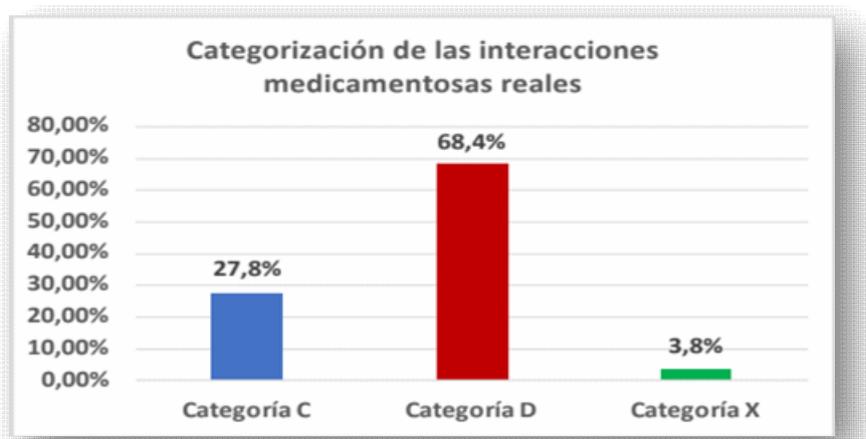


Figura 8. Categorización de las interacciones medicamentosas reales según nivel de riesgo Lexicomp[®].

El TAC fue el inmunosupresor más frecuente implicado en las IM reales con 39 IM reales (49,4%) (24 con categoría D y 15 con C), seguido de CsA con 33 IM reales (41,7%) (25 de categoría D, 5 con C y 3 con X). El EVE tuvo 6 IM reales (7,6%) (4 de categoría D y 2 de categoría C), y SRL tuvo 1 DDI real (1,3%) (categoría D). No se detectaron IM reales para el MMF, como se puede observar en la figura 9.

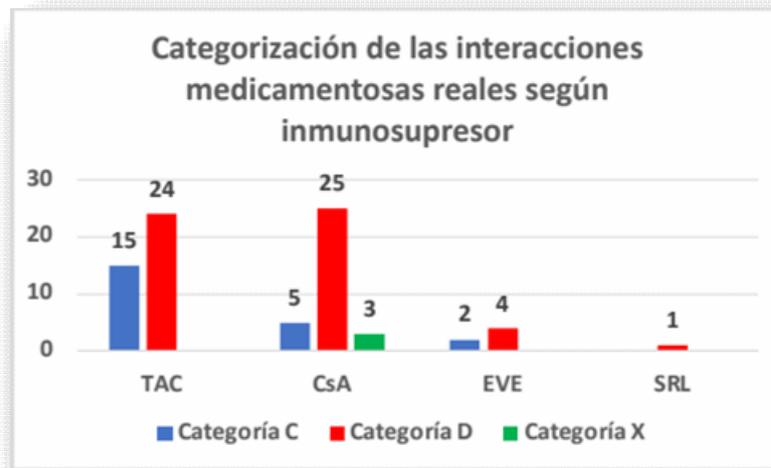


Figura 9. Categorización de las interacciones medicamentosas reales en función de los fármacos inmunosupresores involucrados según nivel de riesgo Lexicomp®.

Al clasificar según nivel de riesgo a las parejas de fármacos que produjeron IM reales, observamos que: 12 parejas fueron categoría D, 8 categoría C y 1 categoría X

La tabla 15 muestra las parejas de fármacos que dieron lugar a las IM reales indicando el nivel de riesgo otorgado por la base de datos Lexicomp® y la frecuencia de aparición.

Tabla 15. Pares de fármacos con ciclosporina, tacrolimus, everolimus y sirolimus implicados en interacciones medicamentosas reales según nivel de riesgo Lexicomp® en relación con el número total de interacciones reales (n=79).

	CICLOSPORINA			TACROLIMUS			EVEROLIMUS			SIROLIMUS		
	No. IR ^a	% ^b 95% IC	Categoría	No. IR ^a	% ^b 95% IC	Categoría	No. IR ^a	% ^b 95% IC	Categoría	No. IR ^a	% ^b 95% IC	Categoría
<i>Alopurinol</i>	1	1,3% (0,2–6,8)	C	–	–	–	–	–	–	–	–	–
<i>Amiodarona</i>	–	–	–	1	1,3% (0,2–6,8)	C	–	–	–	–	–	–
<i>Atorvastatina</i>	3	3,8% (1,3–10,6)	X	–	–	–	–	–	–	–	–	–
<i>Diclofenaco</i>	1	1,3% (0,2–6,8)	D	–	–	–	–	–	–	–	–	–
<i>Diltiazem</i>	–	–	–	2	2,9% (0,8–10,2)	C	–	–	–	–	–	–
<i>Espironolactona</i>	–	–	–	2	2,5% (0,7–8,7)	C	–	–	–	–	–	–
<i>Fenitoína</i>	3	3,8% (1,3–10,6)	D	–	–	–	–	–	–	–	–	–
<i>Fluconazol</i>	2	2,5% (0,7–8,7)	C	11	13,9% (7,9–23,2)	D	2	2,5% (0,7–8,7)	C	1	1,3% (0,2–6,8)	D
<i>Itraconazol</i>	–	–	–	1	1,3% (0,2–6,8)	D	–	–	–	–	–	–
<i>Naproxeno</i>	1	1,3% (0,2–6,8)	D	–	–	–	–	–	–	–	–	–
<i>Nifedipino</i>	–	–	–	10	12,6% (7,1–21,8)	C	–	–	–	–	–	–
<i>Omeprazol</i>	2	2,5% (0,7–8,7)	C	–	–	–	–	–	–	–	–	–
<i>Rifampicina</i>	1	1,3% (0,2–6,8)	D	1	1,3% (0,2–6,8)	D	1	1,3% (0,2–6,8)	D	–	–	–
<i>Voriconazol</i>	20	25,3% (17,0–35,9)	D	11	13,9% (7,9–23,2)	D	2	2,5% (0,7–8,7)	D	–	–	–

Abreviaturas: ^aNo.IR: número de interacciones reales. ^b% (IC 95%): frecuencia expresada en porcentaje (intervalo de confianza del 95%).

5.5. ANÁLISIS EPIDEMIOLÓGICO

Se calculó la prevalencia de las IM reales detectadas:

- Prevalencia de pacientes con IM reales= (número de pacientes con IM reales/ número total de pacientes del estudio) x100= $(67/309) \times 100=21,7\%$
- Prevalencia de número de IM reales= (número de IM reales/número total IM) x 100= $(79/609) \times 100=12,9 \%$
- Prevalencia de IM reales con nivel de riesgo C= (número de IM reales C/ número total IM) x 100= $(22/609) \times 100=3,6\%$
- Prevalencia de IM reales con nivel de riesgo D= (número de IM reales D/ número total IM) x 100= $(54/609) \times 100=8,9\%$
- Prevalencia de IM reales con nivel de riesgo X= (número de IM reales X/ número total IM) x 100= $(3/609) \times 100=0,5\%$

Por término medio se produjeron 1,9 IM potenciales y 1,2 IM reales por paciente:

- Promedio de interacciones potenciales por paciente=número de IM potenciales/número total de pacientes incluidos estudio= $609/309=1,9$
- Promedio de interacciones reales por paciente=número de IM reales/ número total de pacientes con IM real= $79/67=1,2$.

De los 309 pacientes con IM potencial la mayoría, 169 (54,7%), tuvieron 1 interacción por paciente y de los 67 pacientes con IM real, 62 (92,5%) tuvieron 1 interacción por paciente.

En las tablas 16 y 17 se detallan el número de interacciones potenciales y reales por paciente.

Tabla 16. Distribución de número de interacciones potenciales por paciente.

Número de interacciones potenciales/paciente	Número de pacientes (frecuencia)
1	169 (54,7)
2	60 (19,4)
3	34 (11,0)
4	20 (6,5)
5	19 (6,1)
6	6 (1,9)
7	1 (0,3)

Tabla 17. Distribución de número de interacciones reales por paciente.

Número de interacciones reales/paciente	Número de pacientes (frecuencia)
1	62 (92,5)
2	5 (7,5)

5.6. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LAS INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS REALES. CAMBIOS FARMACOCINÉTICOS

De las 79 IM reales que se detectaron, 72 IM causaron modificaciones en C_0 sanguíneas de los fármacos inmunosupresores con efectos adversos en 15 pacientes y 7 IM no produjeron variaciones en C_0 , pero sí toxicidad en 7 pacientes debido a una potenciación en los efectos.

Las tablas 18 y 19 muestran el número de IM reales que provocaron la modificación de las C_0 del fármaco inmunosupresor al administrar y suspender el fármaco concomitante, respectivamente, con y sin ajuste de la dosis, número de pacientes con efectos adversos al fármaco, media \pm desviación estándar de la dosis diaria de inmunosupresor (D), concentraciones sanguíneas mínimas del inmunosupresor (C) y relación C/D sin/con fármaco interactuante.

Tabla 18. Número de IM reales que provocaron la modificación de las concentraciones del fármaco inmunosupresor al administrar el fármaco concomitante, con y sin ajuste de la dosis, número de pacientes con efectos adversos al fármaco, media \pm desviación estándar de la dosis diaria de inmunosupresor (D), concentraciones sanguíneas mínimas del inmunosupresor (C) y relación C/D sin/con fármaco interactuante.

	CICLOSPORINA				TACROLIMUS				EVEROLIMUS				SIROLIMUS			
	Nº IR (EA)	D Media \pm DE	C Media \pm DE	Relación C/D Media \pm DE	Nº IR (EA)	D Media \pm DE	C Media \pm DE	Relación C/D Media \pm DE	Nº IR (EA)	D Media \pm DE	C Media \pm DE	Relación C/D Media \pm DE	Nº IR (EA)	D Media \pm DE	C Media \pm DE	Relación C/D Media \pm DE
Sin alopurinol	1(0)	125	60,9	0,4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Con alopurinol		100	92,6	0,9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sin amiodarona	-	-	-	-	1(0)	0,5	13	26	-	-	-	-	-	-	-	-
Con amiodarona		-	-	-		0,5	20	40		-	-	-		-		
Sin diltiazem	-	-	-	-	2(0)	11 \pm 9,9	14,2 \pm 1,3	2,2 \pm 2,1	-	-	-	-	-	-	-	-
Con diltiazem		-	-	-		6 \pm 5,6	11,2 \pm 0,1	3,3 \pm 3,1		-	-	-				
Sin fenitoína	3(0)	140 \pm 42,4	146,3 \pm 6,4	1,1 \pm 0,4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Con fenitoína		165 \pm 35,3	74 \pm 23,4	0,4 \pm 0,1		-	-	-		-	-	-				
Sin fluconazol	2(0)	210 \pm 56,5	175,1 \pm 106,3	0,8 \pm 0,3	11(2)	6,4 \pm 3,1*	9,1 \pm 4,4*	1,9 \pm 1,5*	2 (0)	2,8 \pm 3,0	3,2 \pm 0,1	2,5 \pm 2,7	1(0)	1	7,7	7,7
Con fluconazol		162,5 \pm 17,7	286,5 \pm 112,7	1,7 \pm 0,5		5,3 \pm 2,9*	15,7 \pm 5,7*	4,5 \pm 4,8*		2,2 \pm 2,5	8,9 \pm 2,0	11,3 \pm 13,3		1	11	11
Sin itraconazol	-	-	-	-	1(0)	4	8,4	2,1	-	-	-	-	-	-	-	-
Con itraconazol		-	-	-		3	10,5	3,5		-	-	-				
Sin nifedipino	-	-	-	-	10(2)	9,5 \pm 4,4*	12,9 \pm 6,6*	1,5 \pm 0,7*	-	-	-	-	-	-	-	-
Con nifedipino		-	-	-		7,8 \pm 4,1*	14,4 \pm 13,6*	2,6 \pm 3,3*		-	-	-				
Sin omeprazol	2(0)	225 \pm 106,1	133,5 \pm 36,9	0,6 \pm 0,1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Con omeprazol		225 \pm 106,1	227,9 \pm 132,7	0,9 \pm 0,1		-	-	-		-	-	-				
Sin rifampicina	1(0)	50	65,8	1,3	1(0)	1	2,1	2,1	1(0)	0,5	3,2	6,4	-	-	-	-
Con rifampicina		150	17,4	0,1		1	0,1	0,1		0,5	1,6	3,2		-	-	-

	<i>CICLOSPORINA</i>				<i>TACROLIMUS</i>				<i>EVEROLIMUS</i>				<i>SIROLIMUS</i>			
	<i>Nº</i> <i>IR (EA)</i>	<i>D</i> <i>Media ± DE</i>	<i>C</i> <i>Media ± DE</i>	<i>Relación C/D</i> <i>Media ± DE</i>	<i>Nº</i> <i>IR (EA)</i>	<i>D</i> <i>Media ± DE</i>	<i>C</i> <i>Media ± DE</i>	<i>Relación C/D</i> <i>Media ± DE</i>	<i>Nº</i> <i>IR (EA)</i>	<i>D</i> <i>Media ± DE</i>	<i>C</i> <i>Media ± DE</i>	<i>Relación C/D</i> <i>Media ± DE</i>	<i>Nº</i> <i>IR (EA)</i>	<i>D</i> <i>Media ± DE</i>	<i>C</i> <i>Media ± DE</i>	<i>Relación C/D</i> <i>Media ± DE</i>
Sin voriconazol	20(8)	281,0±134,7*	216,8 ± 129,1*	0,9 ± 0,9*	11(3)	6,1 ± 3,3*	9,1± 4,4*	2,1 ± 1,7*	2(0)	1,5 ± 0,0	3,7 ± 0,6	2,4 ± 0,3	-	-	-	-
Con voriconazol		219,7±98,8*	297,9± 86,2*	1,5± 0,6*		2,8 ± 1,6*	14,5 ± 4,7*	7,1 ± 4,7*		1 ± 0,0	9,4 ± 0,4	9,4 ± 0,4		-	-	-

^aDiferencia estadísticamente significativa: * p < 0,01.

Abreviaturas: *Nº IR(EA)*= número de interacciones reales (efectos adversos de los medicamentos); *Media ± DE*: media ± desviación estándar; *D*: dosis diaria de inmunosupresor; *C*: concentración mínima sanguínea de inmunosupresor; *Relación C/D*: concentración sanguínea de inmunosupresor (unidad de medida: ng/ml) / dosis diaria de inmunosupresor (unidad de medida: mg).

Tabla 19. Número de IM reales que provocaron la modificación de las concentraciones del fármaco inmunosupresor al suspender el fármaco concomitante, con y sin ajuste de la dosis, número de pacientes con efectos adversos al fármaco, media \pm desviación estándar de la dosis diaria de inmunosupresor (D), concentraciones sanguíneas mínimas del inmunosupresor (C) y relación C/D sin/con fármaco interactuante.

	CICLOSPORINA				TACROLIMUS				EVEROLIMUS				SIROLIMUS			
	Nº IR (EA)	D Media \pm DE	C Media \pm DE	Relación C/D Media \pm DE	Nº IR (EA)	D Media \pm DE	C Media \pm DE	Relación C/D Media \pm DE	Nº IR (EA)	D Media \pm DE	C Media \pm DE	Relación C/D Media \pm DE	Nº IR (EA)	D Media \pm DE	C Media \pm DE	Relación C/D Media \pm DE
Con alopurinol	1(0)	100	99,1	0,9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sin alopurinol		100	51,6	0,5		-	-	-		-	-	-		-	-	-
Con amiodarona	-	-	-	-	1(0)	0,25	6,7	26,8	-	-	-	-	-	-	-	-
Sin amiodarona		-	-	-		0,25	5	20		-	-	-		-	-	-
Con diltiazem	-	-	-	-	2(0)	6 \pm 5,6	11,9 \pm 1,2	3,4 \pm 3,0	-	-	-	-	-	-	-	-
Sin diltiazem		-	-	-		8,5 \pm 4,9	7,4 \pm 4,8	0,8 \pm 0,1		-	-	-		-	-	-
Con fenitoína	3(0)	255 \pm 7,1	93,6 \pm 14,2	0,4 \pm 0,1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sin fenitoína		175 \pm 35,3	288,8 \pm 33	1,7 \pm 0,1		-	-	-		-	-	-		-	-	-
Con fluconazol	2(0)	110 \pm 56,5	293,1 \pm 120,8	2,7 \pm 0,3	11(2)	4,3 \pm 3,5*	12,5 \pm 5,4*	4,9 \pm 3,9*	2(0)	2,1 \pm 2,6	11,7 \pm 0,8	23,9 \pm 29,5	1(0)	1	11	11
Sin fluconazol		170 \pm 42,4	231,1 \pm 107,3	1,3 \pm 0,3		5,5 \pm 3,9*	6,7 \pm 3,6*	1,5 \pm 0,8*		2,7 \pm 3,2	4,1 \pm 0,7	4,9 \pm 5,9		1	8	8
Con itraconazol	.	-	-	-	1(0)	1,5	9,4	5,8	-	-	-	-	-	-	-	-
Sin itraconazol		-	-	-		4	8,8	2,3		-	-	-		-	-	-
Con nifedipino	.	-	-	-	10(2)	4,5 \pm 3,5*	10,6 \pm 4,2*	4,7 \pm 4,5*	-	-	-	-	-	-	-	-
Sin nifedipino		-	-	-		6,2 \pm 4,1*	7,3 \pm 3,8*	2,0 \pm 2,5*		-	-	-		-	-	-
Con omeprazol	2(0)	200 \pm 70,7	274,3 \pm 133,7	1,3 \pm 0,2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sin omeprazol		275 \pm 35,3	141,8 \pm 56,5	0,5 \pm 0,1		-	-	-		-	-	-		-	-	-
Con rifampicina	1(0)	250	19,4	0,1	1(0)	4	0,2	0,1	1(0)	1	0,9	0,9	-	-	-	-
Sin rifampicina		200	152,5	0,6		2	5,4	1,3		0,5	2,4	4,7		-	-	-

	CICLOSPORINA				TACROLIMUS				EVEROLIMUS				SIROLIMUS			
	Nº IR (EA)	D Media ± DE	C Media ± DE	Relación C/D Media ± DE	Nº IR (EA)	D Media ± DE	C Media ± DE	Relación C/D Media ± DE	Nº IR (EA)	D Media ± DE	C Media ± DE	Relación C/D Media ± DE	Nº IR (EA)	D Media ± DE	C Media ± DE	Relación C/D Media ± DE
Con voriconazol	20(8)	143,5±93,9*	270,7±79,3*	2,2± 0,7*	11(3)	2,1 ± 1,6*	15,7± 12,4*	10,4 ± 6,3*	2(0)	0,7 ± 0,3	12,7 ± 1,7	18,4 ± 6,3	-	-	-	-
Sin voriconazol		209,1±165,9*	148,1± 68,3*	0,8± 0,4*		4,1 ± 1,8*	4,8 ± 2,5*	1,4 ± 1,1*		3± 1,4	8,6 ± 0,3	3,2± 1,6		-	-	-

^a Diferencia estadísticamente significativa: * $p < 0,01$.

Abreviaturas: Nº IR(EA)= número de interacciones reales (efectos adversos de los medicamentos); Media ± DE: media ± desviación estándar; D: dosis diaria de inmunosupresor; C: concentración mínima sanguínea de inmunosupresor; Relación C/D: concentración sanguínea de inmunosupresor (unidad de medida: ng/ml) / dosis diaria de inmunosupresor (unidad de medida: mg)

Al analizar las IM reales en la práctica clínica, se observó que el grupo terapéutico de los antifúngicos azólicos cuando es administrado con los fármacos inmunosupresores, la C_0 de éstos (a excepción del MMF) aumentaba. Algunos pacientes requirieron una disminución de la dosis del inmunosupresor teniendo en cuenta la C_0 para mantener concentraciones dentro del rango terapéutico. Voriconazol y fluconazol fueron los fármacos antifúngicos que mostraron más IM reales. Ningún paciente fue tratado con posaconazol o isavuconazol.

5.6.1. Interacciones reales con la pareja voriconazol-ciclosporina

De las 38 IM potenciales detectadas con la pareja de fármacos voriconazol-CsA, 20 (52,6%) fueron IM reales causando efectos adversos en 8 pacientes.

Al administrar voriconazol, a 16 pacientes se les detectó un aumento C_0 de la CsA. La media de incremento de C_0 fue $170,5 \pm 70,4$ a $311,6 \pm 65,9$ ng/ml ($p < 0,01$) con un porcentaje medio de incremento de nivel de $114,5 \pm 96,4\%$. A 13 pacientes se les tuvo que disminuir la dosis de CsA (media $298,4 \pm 144$ a $189,6 \pm 83,8$ mg; $p < 0,01$) para mantener las C_0 en rango terapéutico siendo el porcentaje medio de disminución de dosis de $32,3 \pm 16,8\%$.

Las figuras 10 y 11 representan los cambios en C_0 y dosis de la CsA al administrar el voriconazol, respectivamente.

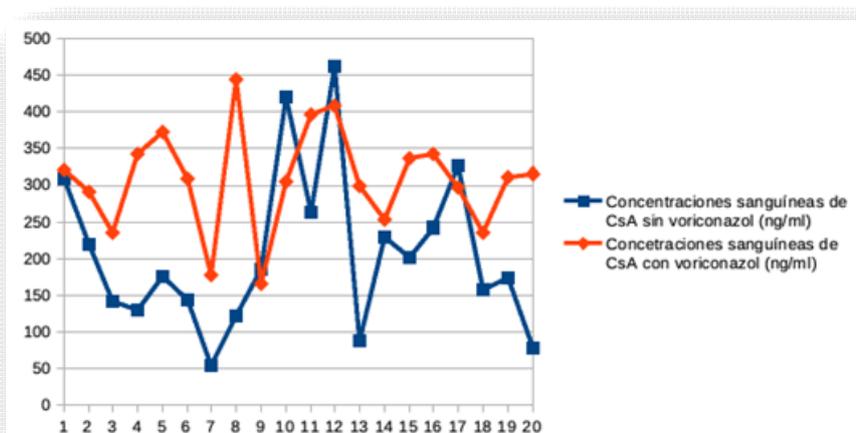


Figura 10. Variación de concentraciones sanguíneas de CsA al administrar voriconazol en 20 pacientes.

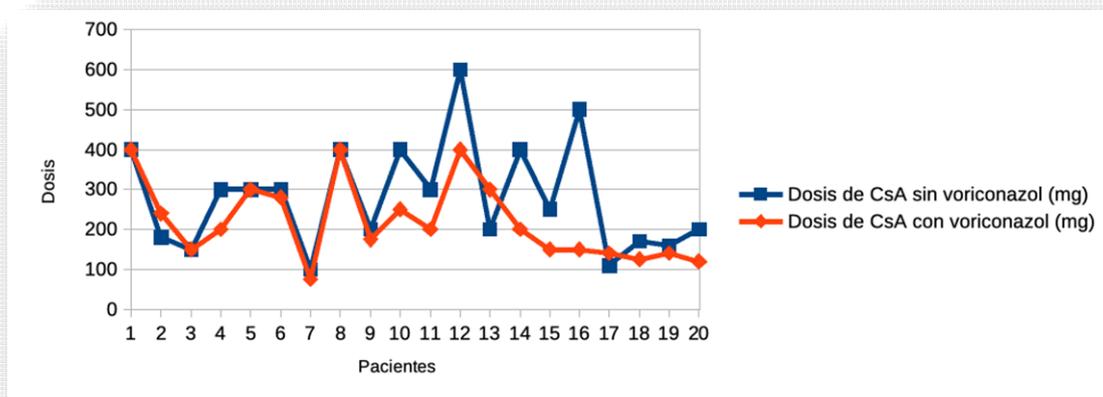


Figura 11. Variación de dosis de CsA al administrar voriconazol en 20 pacientes.

Al suspender el voriconazol, a todos los pacientes (n=20) se les detectó una disminución de C_0 de CsA. La media de disminución de C_0 fue $270,7 \pm 79,3$ a $148,1 \pm 61,3$ ng/ml ($p < 0,01$) con un porcentaje medio de disminución de nivel de $42,2 \pm 23,6\%$. Fue necesario subir la dosis de CsA a los 20 pacientes (media $143,5 \pm 93,9$ a $209,1 \pm 165,9$ mg; $p < 0,01$) para mantener las C_0 en niveles terapéuticos siendo el porcentaje de aumento medio de dosis de $55,1 \pm 45,8\%$.

Las figuras 12 y 13 representan los cambios en C_0 y dosis de la CsA al suspender el voriconazol, respectivamente.

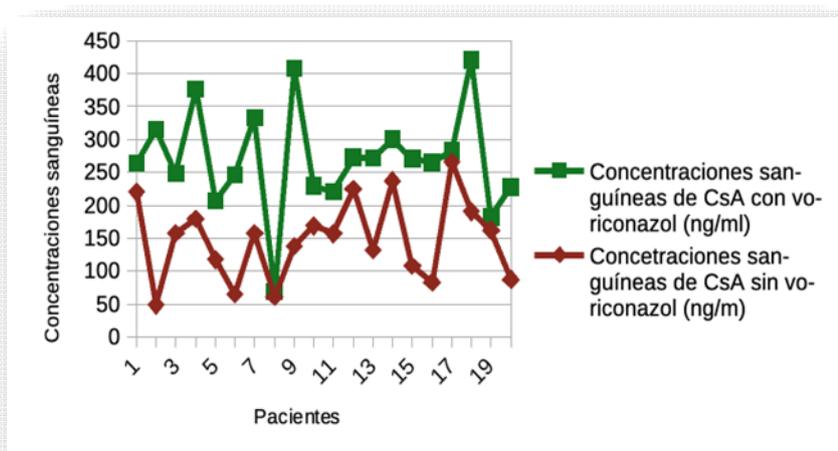


Figura 12. Variación de concentraciones sanguíneas de CsA al suspender voriconazol en 20 pacientes.

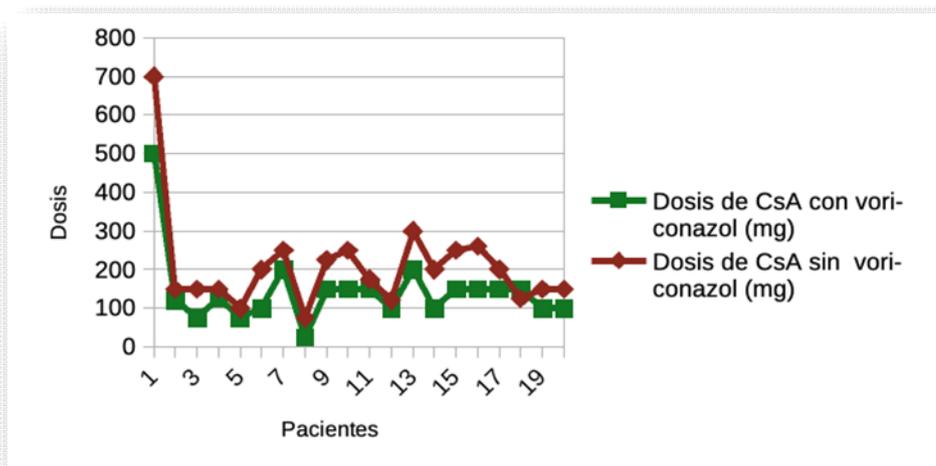


Figura 13. Variación de dosis de CsA al suspender voriconazol en 20 pacientes.

5.6.2. Interacciones reales con la pareja voriconazol-tacrolimus

De las 23 IM potenciales con la pareja de fármacos voriconazol-TAC, 11 (47,8%) fueron IM reales con toxicidad en 3 pacientes.

Al administrar voriconazol, a todos los pacientes (n=11) se les observó un aumento C_0 de TAC. La media de incremento de C_0 fue $9,1 \pm 4,4$ a $14,5 \pm 4,7$ ng/ml ($p < 0,01$) con un porcentaje medio de incremento de nivel de $66,5 \pm 64,4\%$ y se les tuvo que disminuir la dosis de TAC (media $6,1 \pm 3,3$ a $2,8 \pm 1,6$ mg; $p < 0,01$) para mantener las C_0 en rango terapéutico siendo el porcentaje medio de disminución de dosis de $55,6 \pm 14,2\%$.

Las figuras 14 y 15 representan los cambios en C_0 y dosis de TAC al administrar el voriconazol, respectivamente.

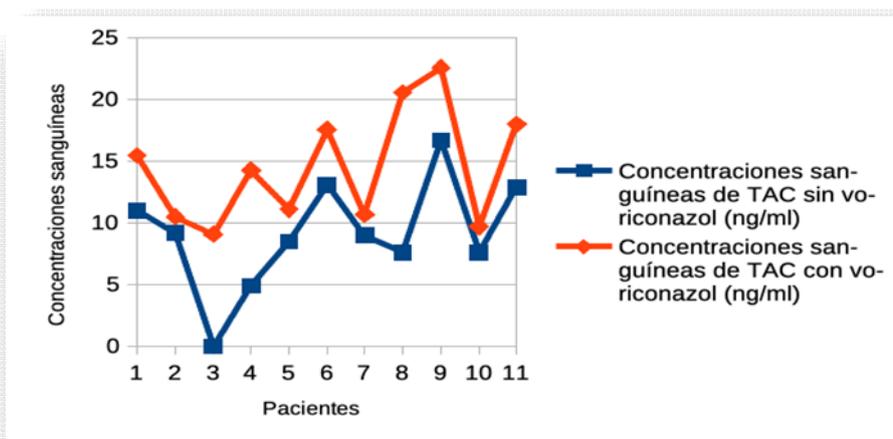


Figura 14. Variación de concentraciones sanguíneas de TAC al administrar voriconazol en 11 pacientes.

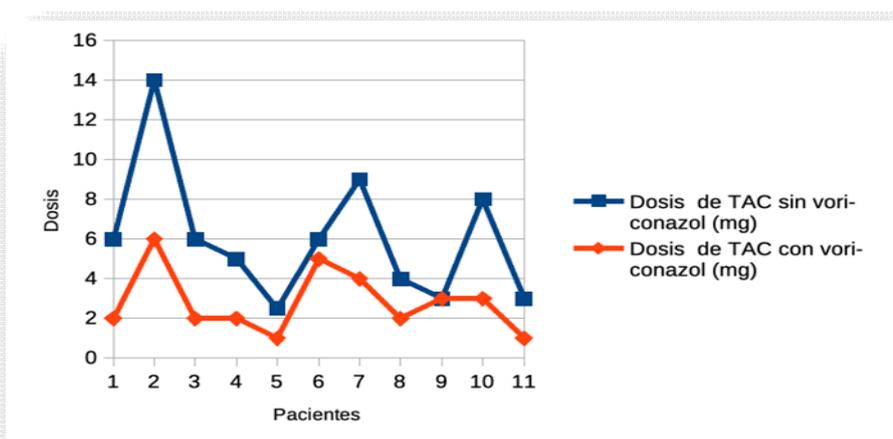


Figura 15. Variación de dosis de TAC al administrar voriconazol en 11 pacientes.

Al suspender el voriconazol, todos los pacientes (n=11) tuvieron disminución de C_0 de TAC. La media de disminución de C_0 fue $15,7 \pm 12,4$ a $4,8 \pm 2,5$ ng/ml ($p < 0,01$) con un porcentaje medio de disminución de nivel de $63,2 \pm 18,1\%$. Fue necesario subir la dosis de CsA a los 11 pacientes (media $2,1 \pm 1,6$ a $4,1 \pm 1,8$ mg; $p < 0,01$) para mantener las C_0 en margen terapéutico siendo el porcentaje de aumento medio de dosis de $190,9 \pm 248,1\%$.

Las figuras 16 y 17 representan los cambios en C_0 y dosis de TAC al suspender el voriconazol, respectivamente.

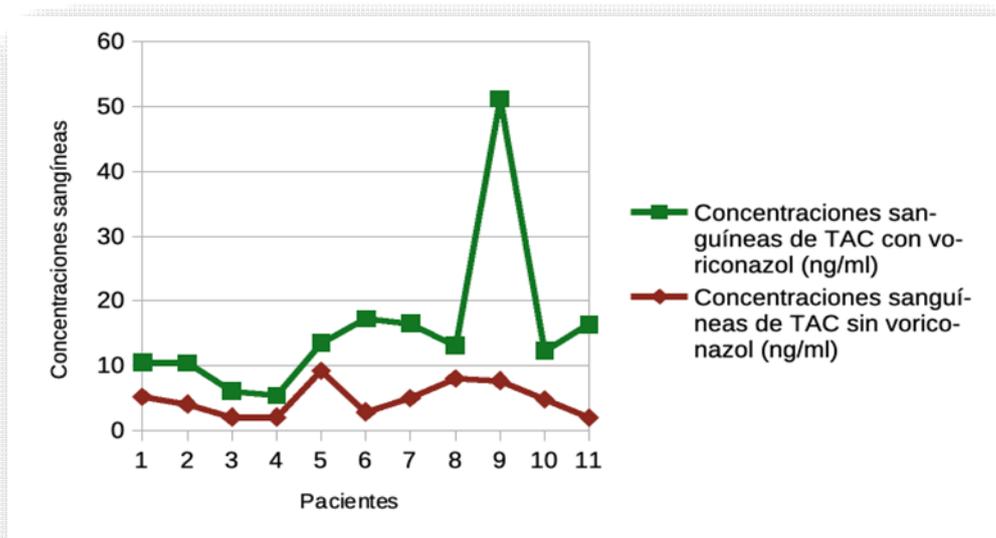


Figura 16. Variación de concentraciones sanguíneas de TAC al suspender voriconazol en 11 pacientes.

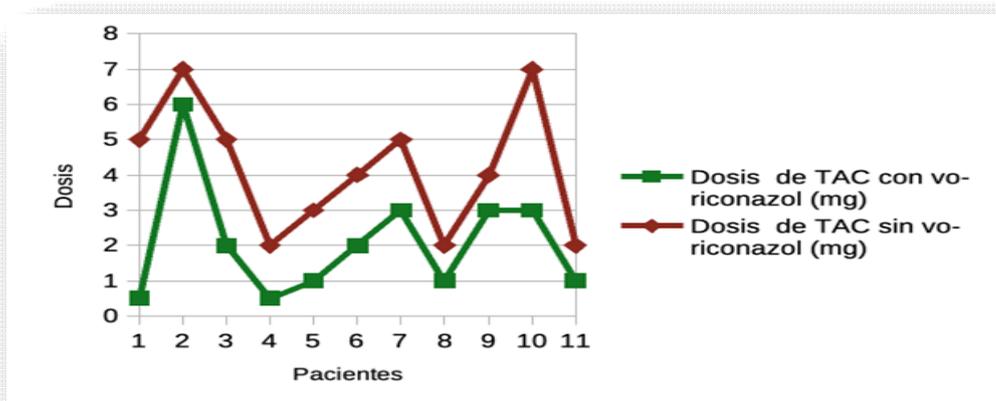


Figura 17. Variación de dosis de TAC al suspender voriconazol en 11 pacientes.

5.6.3. Interacciones reales con la pareja voriconazol-everolimus

De las 3 IM potenciales con la pareja de fármacos voriconazol-EVE, 2 (66,6%) fueron IM reales sin producir acontecimientos adversos.

Al administrar voriconazol-EVE, 2 pacientes tuvieron aumento en C_0 de EVE siendo la media de aumento de $3,7 \pm 0,6$ a $9,4 \pm 0,4$ ng/ml con un porcentaje medio de incremento de $160,2 \pm 51,1\%$ y se les tuvo que disminuir la dosis de EVE en ambos 0,5

mg (media $1,5 \pm 0,0$ a 1 ± 00 mg) siendo el porcentaje medio de disminución de dosis de $33,3 \pm 0\%$.

Las figuras 18 y 19 representan los cambios en C_0 y dosis de EVE al administrar el voriconazol, respectivamente.

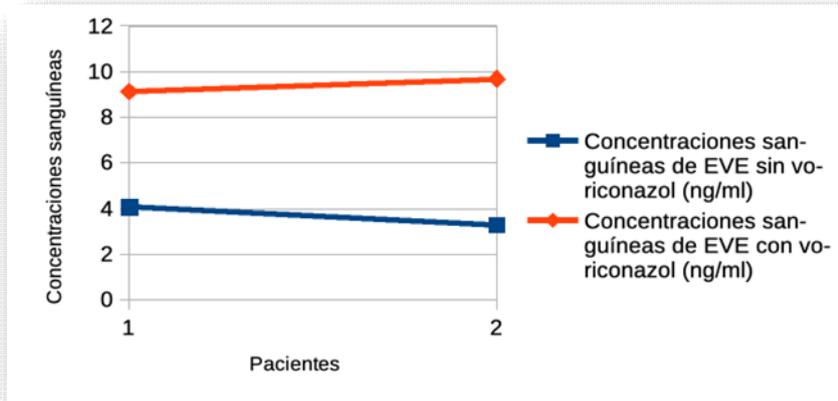


Figura 18. Variación de concentraciones sanguíneas de EVE al administrar voriconazol en 2 pacientes.

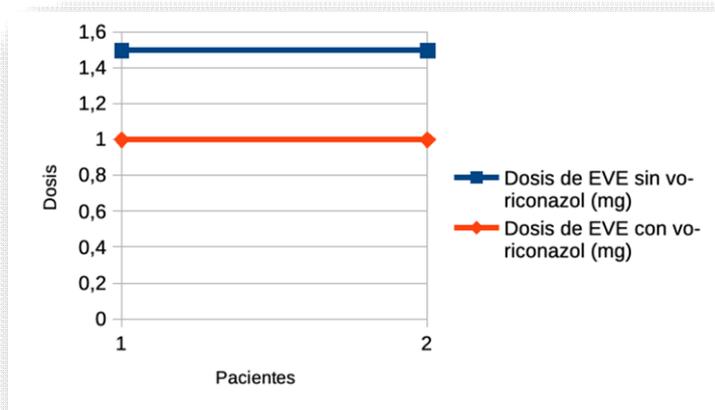


Figura 19. Variación de dosis de EVE al administrar voriconazol en 2 pacientes.

Al suspender el voriconazol los niveles descendieron una media de $12,7 \pm 1,7$ a $8,6 \pm 0,3$ ng/ml con un porcentaje medio de descenso de $31,3 \pm 12,5\%$ requiriendo aumentar la dosis a los 2 pacientes de EVE (media $0,7 \pm 0,3$ a $3 \pm 1,4$ mg) para mantener las C_0 en margen terapéutico siendo el porcentaje de aumento medio de dosis de $300 \pm 0\%$.

Las figuras 20 y 21 representan los cambios en C_0 y dosis de EVE al suspender el voriconazol, respectivamente.

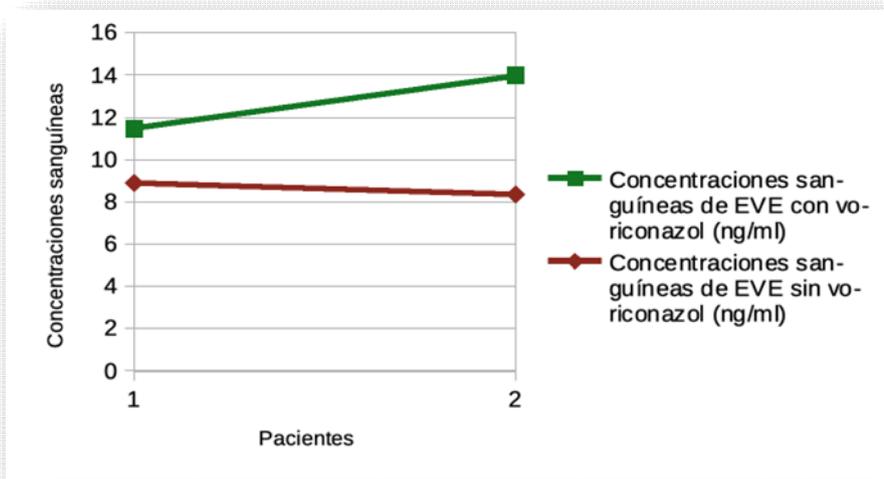


Figura 20. Variación de concentraciones sanguíneas de EVE al suspender voriconazol en 2 pacientes.

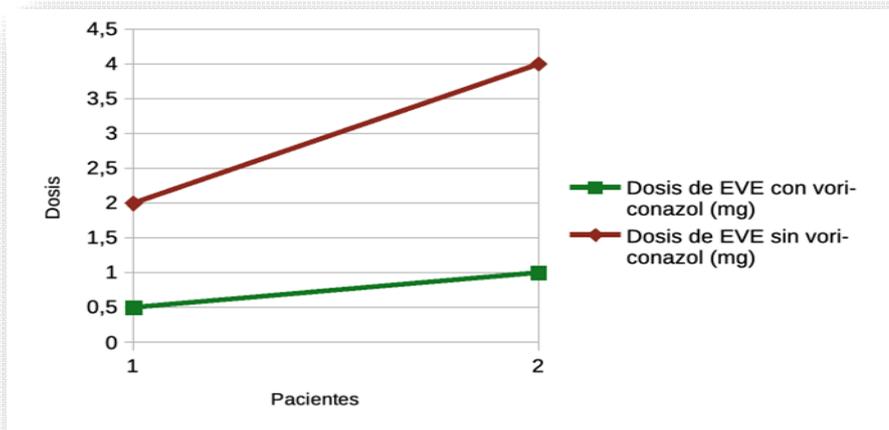


Figura 21. Variación de dosis de EVE al suspender voriconazol en 2 pacientes.

5.6.4. Interacciones reales con la pareja fluconazol-ciclosporina

De las 14 IM potenciales detectadas con fluconazol-CsA, 2 (14,3%) fueron IM reales sin producir efectos adversos.

Al administrar fluconazol-CsA, ambos pacientes tuvieron aumento en C_0 de CsA siendo la media de aumento de $175,1 \pm 106,3$ a $286,5 \pm 112,7$ ng/ml con un porcentaje medio de incremento de $76,6 \pm 42,8\%$ y se les tuvo que disminuir la dosis de CsA (media

210±56,5 a 162,5±17,7 mg) siendo el porcentaje medio de disminución de dosis de 15,8±5,8%.

Las figuras 22 y 23 representan los cambios en C_0 y dosis de CsA al administrar el fluconazol, respectivamente.

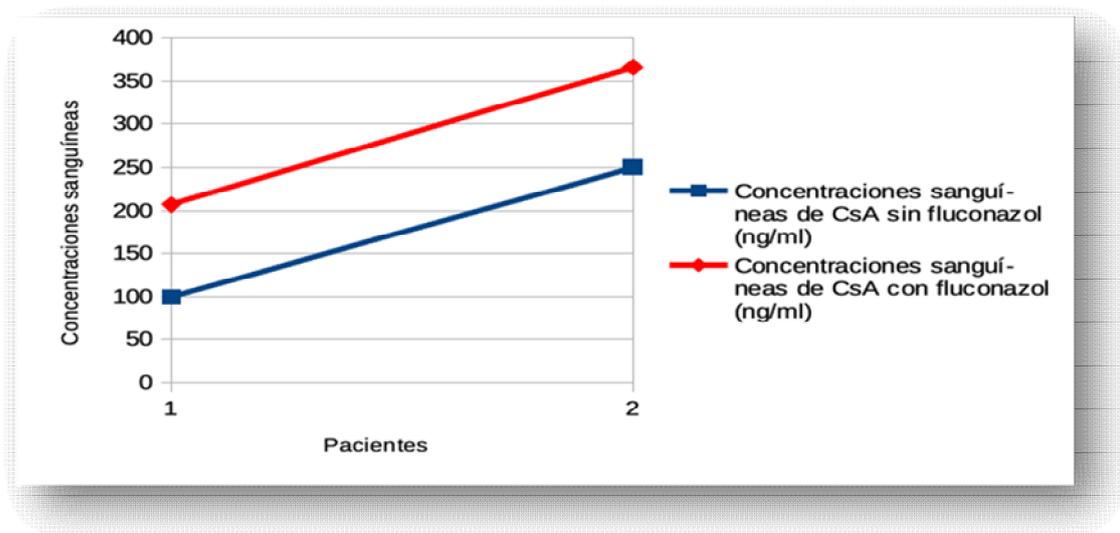


Figura 22. Variación de concentraciones sanguíneas de CsA al administrar fluconazol en 2 pacientes.

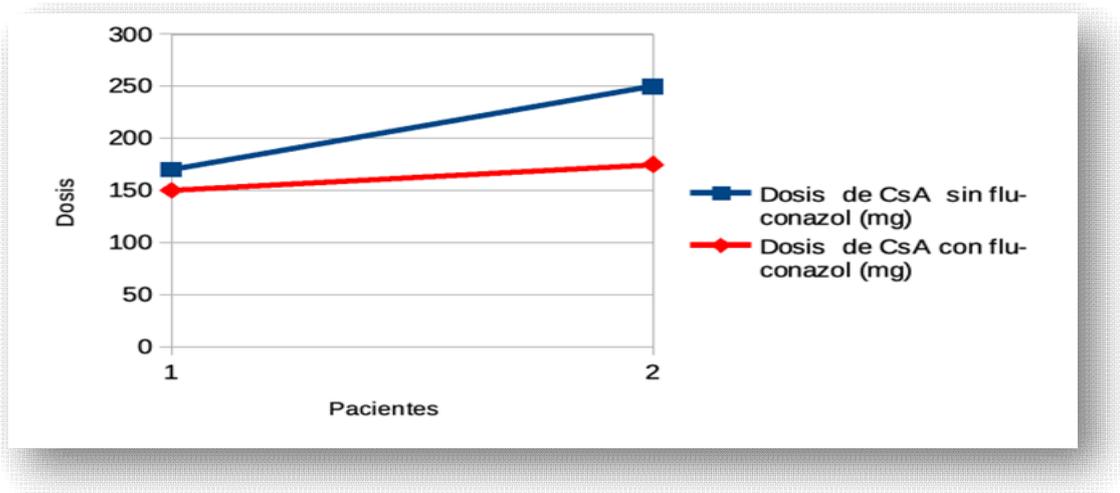


Figura 23.. Variación de dosis de CsA al administrar fluconazol en 2 pacientes.

Al suspender el fluconazol los niveles descendieron una media de $293,1 \pm 120,8$ a $231,1 \pm 107,3$ ng/ml con un porcentaje medio de descenso de $22,1 \pm 4,4\%$ y se requirió aumentar la dosis a los 2 pacientes de CsA (media $110 \pm 56,5$ a $170 \pm 42,4$ mg) para mantener las C_0 en margen terapéutico siendo el porcentaje de aumento medio de dosis de $66,6 \pm 47,1\%$.

Las figuras 24 y 25 representan los cambios en C_0 y dosis de CsA al suspender el fluconazol, respectivamente.

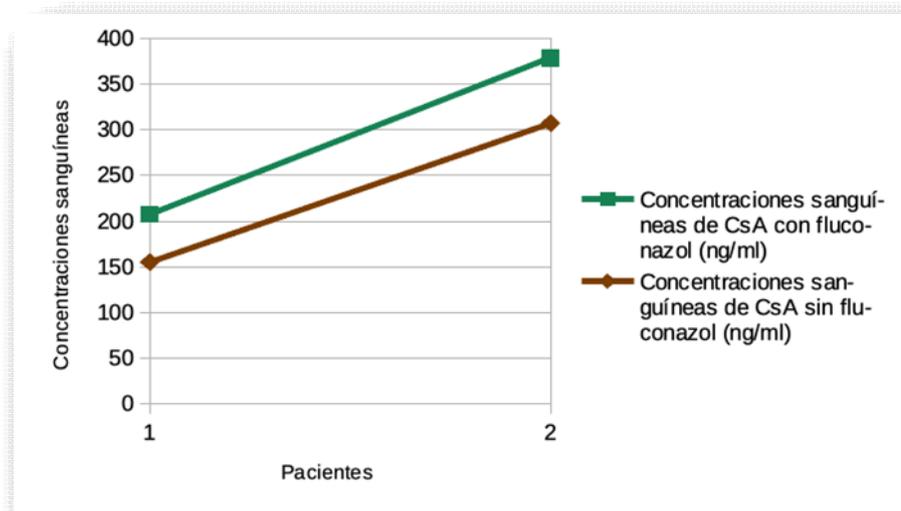


Figura 24. Variación de concentraciones sanguíneas de CsA al suspender fluconazol en 2 pacientes.

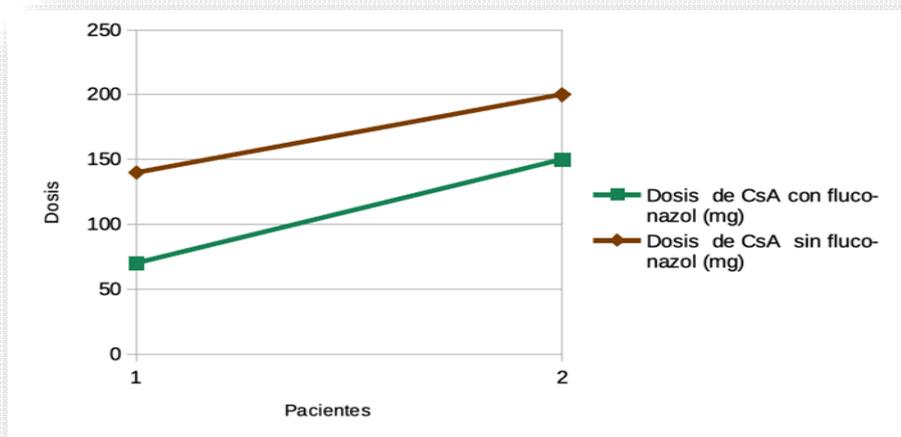


Figura 25. Variación de dosis de CsA al suspender fluconazol en 2 pacientes.

5.6.5. Interacciones reales con la pareja fluconazol-tacrolimus

De las 25 IM potenciales detectadas con fluconazol-TAC, 11 (44%) fueron IM reales con efectos adversos en 2 pacientes.

Al administrar fluconazol-TAC, 10 pacientes tuvieron aumento en C_0 de TAC siendo la media de ascenso de $8,1 \pm 3,2$ a $15,5 \pm 5,9$ ng/ml ($p < 0,01$) con un porcentaje medio de incremento de $118,4 \pm 129,8\%$ y se les tuvo que disminuir la dosis de TAC en 5 pacientes (media $6,9 \pm 3,9$ a $4,6 \pm 3,3$ mg; $p < 0,01$) siendo el porcentaje medio de disminución de dosis de $37,8 \pm 16,5\%$.

Las figuras 26 y 27 representan los cambios en C_0 y dosis de TAC al administrar el fluconazol, respectivamente.

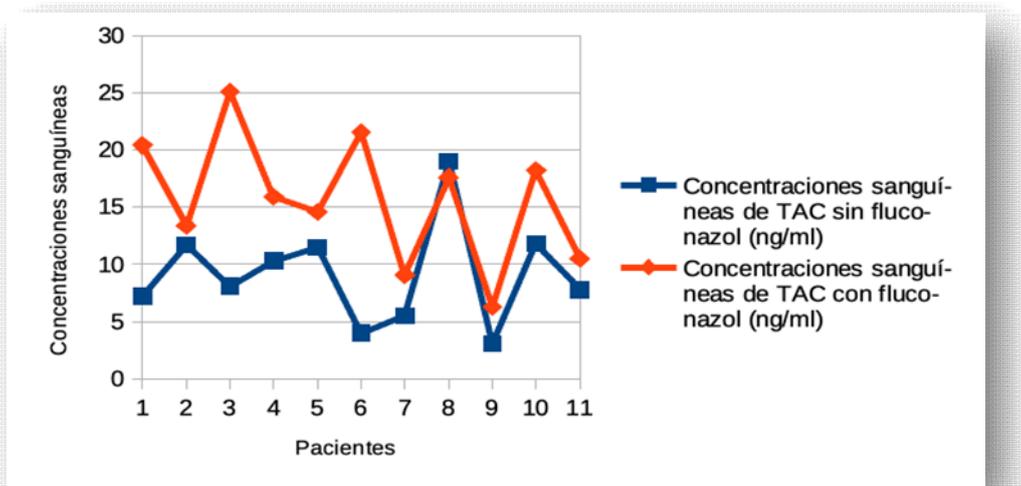


Figura 26. Variación de concentraciones sanguíneas de TAC al administrar fluconazol en 11 pacientes.

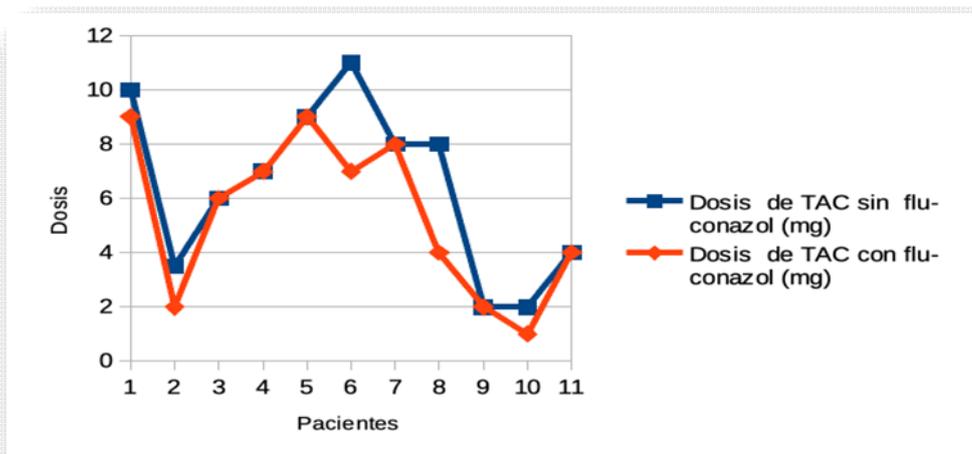


Figura 27. Variación de dosis de TAC al administrar fluconazol en 11pacientes

Al suspender el fluconazol los niveles de todos los pacientes descendieron una media de $12,5 \pm 5,4$ a $6,7 \pm 3,6$ ng/ml ($p < 0,01$) con un porcentaje medio de descenso de $47 \pm 18,6\%$ y se requirió aumentar la dosis de TAC a todos (media $4,3 \pm 3,5$ a $5,5 \pm 3,9$ mg; $p < 0,01$) para mantener las C_0 en margen terapéutico siendo el porcentaje de aumento medio de dosis de $54,7 \pm 53,7\%$.

Las figuras 28 y 29 representan los cambios en C_0 y dosis de TAC al suspender el fluconazol, respectivamente.

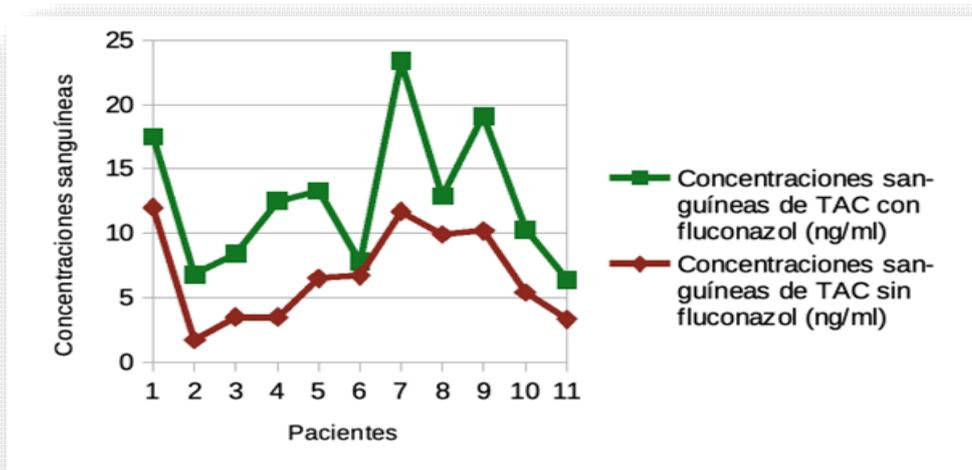


Figura 28. Variación de concentraciones sanguíneas de TAC al suspender fluconazol en 11 pacientes.

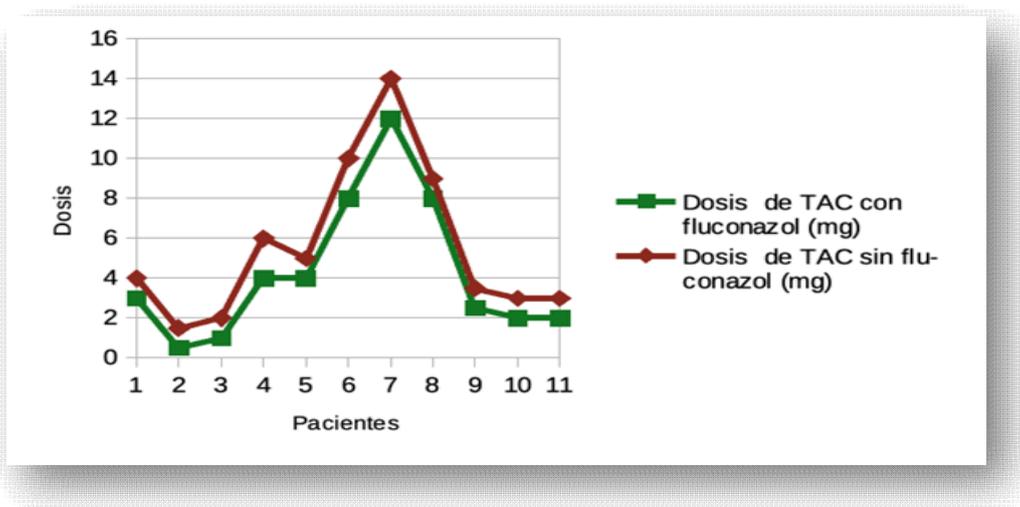


Figura 29. Variación de dosis de TAC al suspender fluconazol en 11 pacientes.

5.6.6. Interacciones reales con la pareja fluconazol-everolimus

De las 2 IM potenciales detectadas con fluconazol-EVE, las 2 (100%) fueron IM reales sin producir toxicidad.

Al administrar fluconazol-EVE, a ambos pacientes se les detectó aumento en C_0 de EVE siendo la media de aumento de $3,2 \pm 0,1$ a $8,9 \pm 2$ ng/ml con un porcentaje medio de incremento de $177,9 \pm 53,1\%$ y se les tuvo que disminuir la dosis de EVE (media $2,8 \pm 3$ a $2,2 \pm 2,5$ mg) siendo el porcentaje medio de disminución de dosis de $26,6 \pm 9,4\%$.

Las figuras 30 y 31 representan los cambios en C_0 y dosis de EVE al administrar el fluconazol, respectivamente.

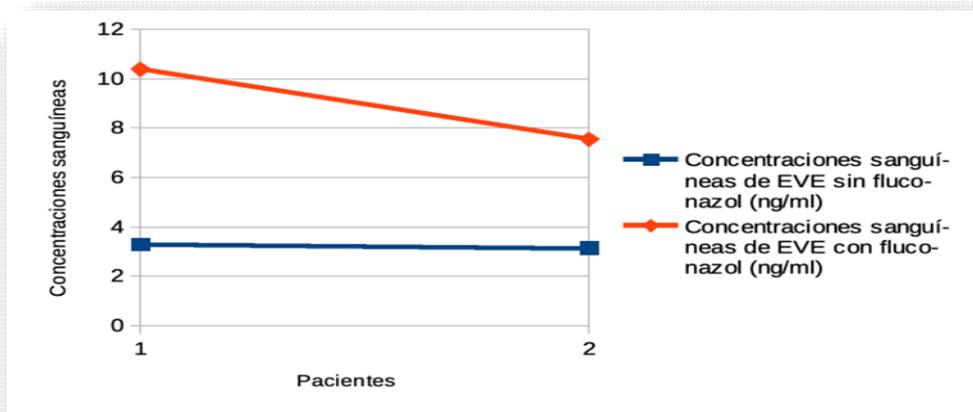


Figura 30. Variación de concentraciones sanguíneas de EVE al administrar fluconazol en 2 pacientes.

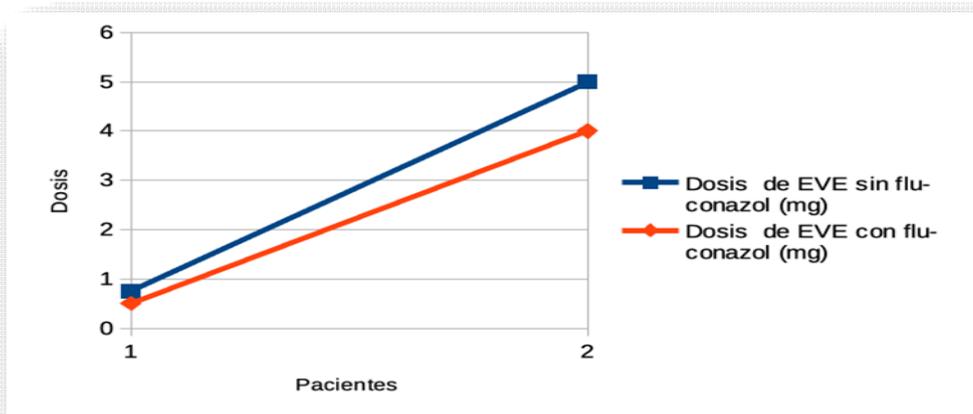


Figura 31. Variación de dosis de EVE al administrar fluconazol en 2 pacientes.

Al suspender el fluconazol los niveles descendieron una media de $11,7 \pm 0,8$ a $4,1 \pm 0,7$ ng/ml con un porcentaje medio de descenso de $65,2 \pm 8,3\%$ y se requirió aumentar la dosis de EVE a todos los pacientes (media $2,1 \pm 2,6$ a $2,7 \pm 3,2$ mg) para mantener las C_0 en margen terapéutico siendo el porcentaje de aumento medio de dosis de $62,5 \pm 53\%$.

Las figuras 32 y 33 representan los cambios en C_0 y dosis de EVE al suspender el fluconazol, respectivamente.

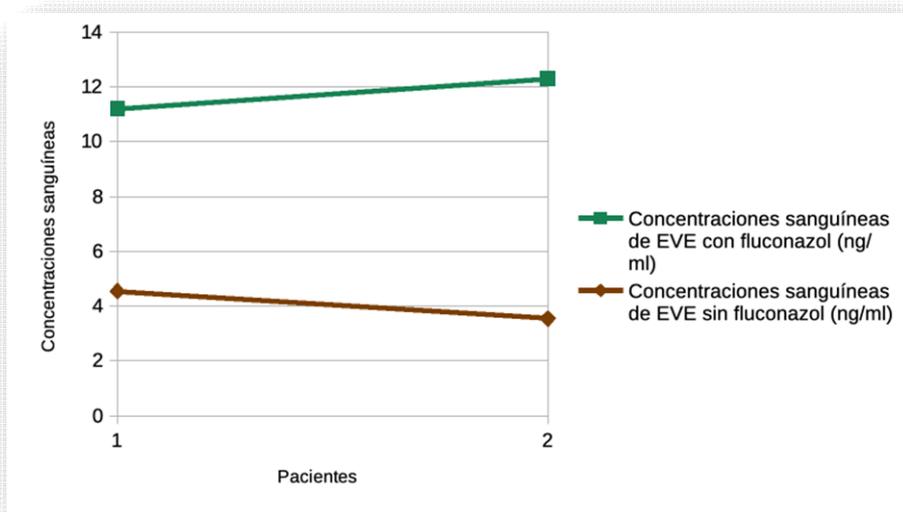


Figura 32. Variación de concentraciones sanguíneas de EVE al suspender fluconazol en pacientes.

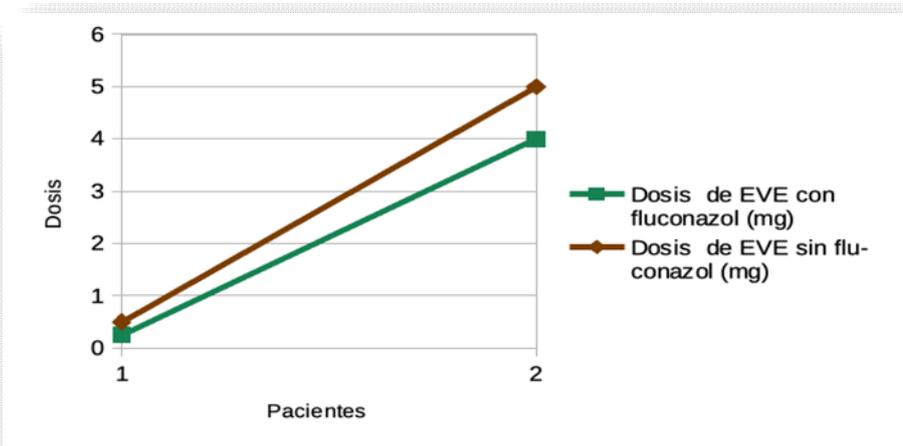


Figura 33. Variación de dosis de EVE al suspender fluconazol en 2 pacientes.

5.6.7. Interacciones reales con la pareja fluconazol-sirolimus

Se detectó 1 IM potencial con fluconazol-SRL, la cual resultó en una IM real (100%) pero sin producir acontecimientos adversos.

Al administrar fluconazol-SRL, se detectó un aumento en C₀ de SRL de 7,7 a 11 ng/ml con un porcentaje de incremento de 42,8% sin que se modificara la dosis de SRL.

Al suspender el fluconazol los niveles descendieron de 11 a 8 ng/ml con un porcentaje de descenso de 27,3% sin variar la dosis administrada de SRL.

5.6.8. Interacciones reales con la pareja itraconazol-tacrolimus

De las 3 IM potenciales detectadas con itraconazol-TAC, 1 (33%) fue IM real sin producir toxicidad.

Al administrar itraconazol-TAC, al paciente se le detectó aumento en C₀ de TAC de 8,4 a 10,5 ng/ml siendo el porcentaje de incremento de 25% y se le tuvo que disminuir la dosis de TAC de 4 a 3 mg con un porcentaje de descenso del 25%.

Al suspender el itraconazol los niveles descendieron de 9,4 a 8,8 ng/ml con un porcentaje de descenso de 6,3% y se modificó la dosis aumentándola de 1,5 a 4 mg con un porcentaje de incremento de 166,6%.

5.6.9. Interacciones reales con la pareja nifedipino-tacrolimus

De las 59 IM potenciales detectadas con nifedipino-TAC, 10 (16,9%) fueron IM reales con efectos adversos en 2 pacientes.

Al administrar nifedipino-TAC, 7 pacientes tuvieron aumento en C₀ de TAC siendo la media de aumento de 10,7±6,1 a 16,6±15,8 ng/ml ($p<0,01$) con un porcentaje medio de incremento de 39,9±39,8% y a 6 pacientes se les tuvo que disminuir la dosis de TAC (media 9,6±4,9 a 6,8±4,2 mg; $p<0,01$) siendo el porcentaje medio de disminución de dosis 32,3± 19,7%.

Las figuras 34 y 35 representan los cambios en C_0 y dosis de TAC al administrar el nifedipino, respectivamente.

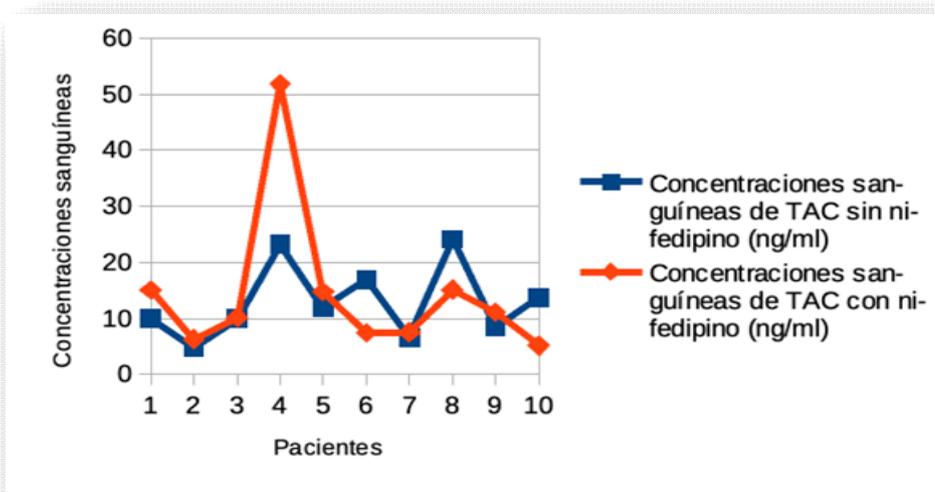


Figura 34. Variación de concentraciones sanguíneas de TAC al administrar nifedipino en 10 pacientes.

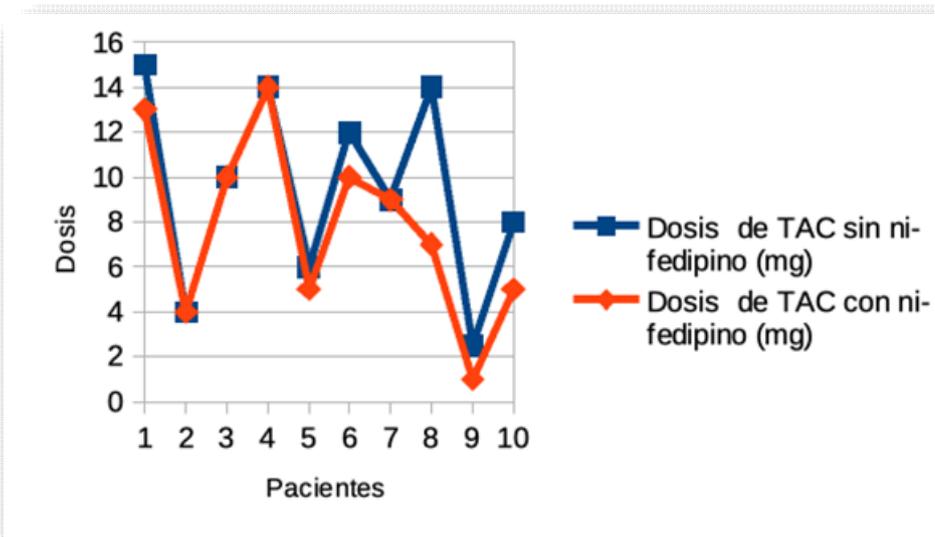


Figura 35. Variación de dosis de TAC al administrar nifedipino en 10 pacientes.

Al suspender el nifedipino los niveles descendieron una media de $10,6 \pm 4,2$ a $7,3 \pm 3,8$ ng/ml ($p < 0,01$) en todos los pacientes con un porcentaje medio de descenso de $32,2 \pm 14,8\%$ y se requirió aumentar la dosis de TAC a todos (media $4,5 \pm 3,5$ a $6,2 \pm 4,1$ mg;

p<0,01) para mantener las C_0 en margen terapéutico siendo el porcentaje de aumento medio de dosis de $82,2 \pm 142,5\%$.

Las figuras 36 y 37 representan los cambios en C_0 y dosis de TAC al suspender el nifedipino, respectivamente.

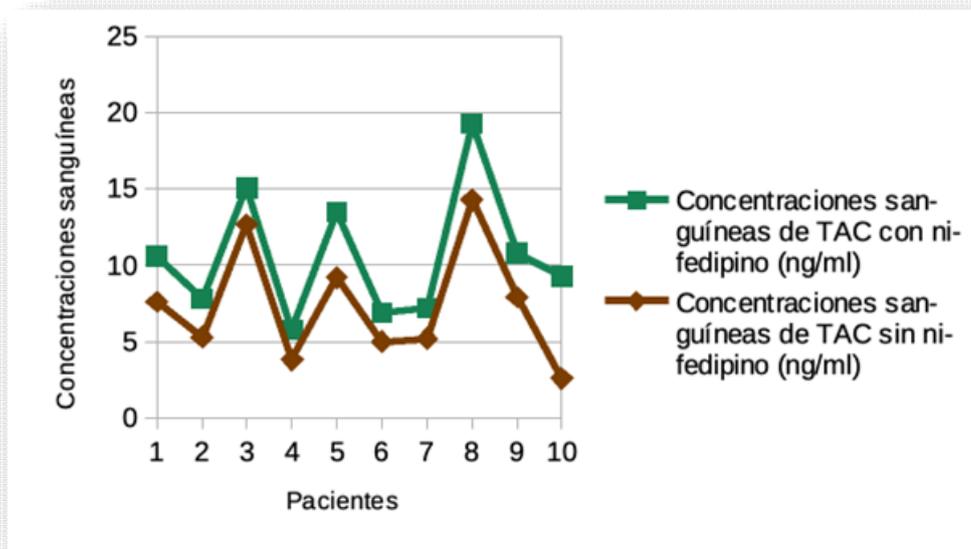


Figura 36. Variación de concentraciones sanguíneas de TAC al suspender nifedipino en 10 pacientes.

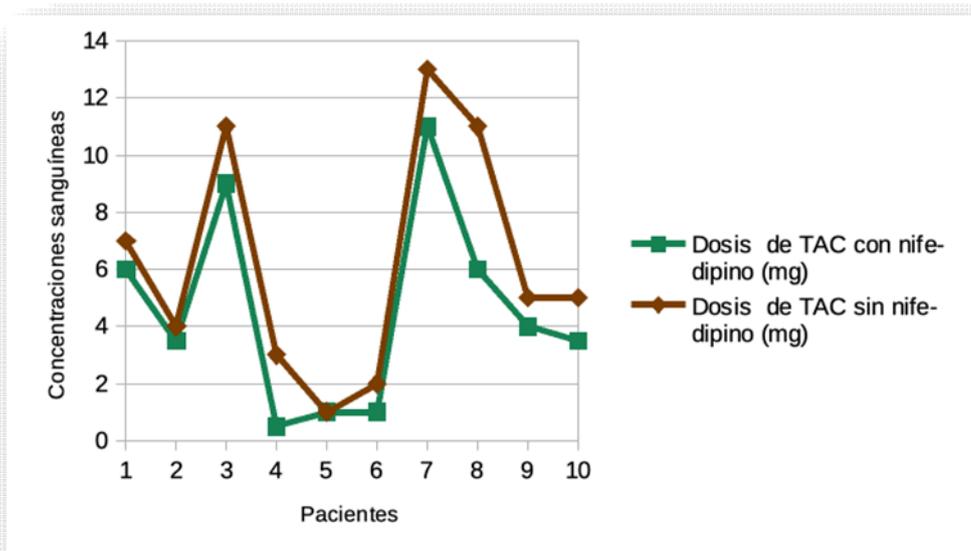


Figura 37. Variación de dosis de TAC al suspender nifedipino en 10 pacientes.

5.6.10. Interacciones reales con la pareja diltiazem - tacrolimus

De las 7 IM potenciales detectadas con diltiazem-TAC, 2 (28,6%) fueron IM reales sin efectos adversos.

Al administrar diltiazem-TAC, ambos pacientes tuvieron descenso en C_0 de TAC siendo la media de disminución de $14,2 \pm 1,3$ a $11,2 \pm 0,1$ ng/ml con un porcentaje medio de descenso de $20,7 \pm 8,1\%$ y se les disminuyó la dosis de TAC (media $11 \pm 9,9$ a $6 \pm 5,6$ mg) siendo el porcentaje medio de bajada de dosis de $47,2 \pm 3,9\%$.

Las figuras 38 y 39 representan los cambios en C_0 y dosis de TAC al administrar diltiazem, respectivamente.

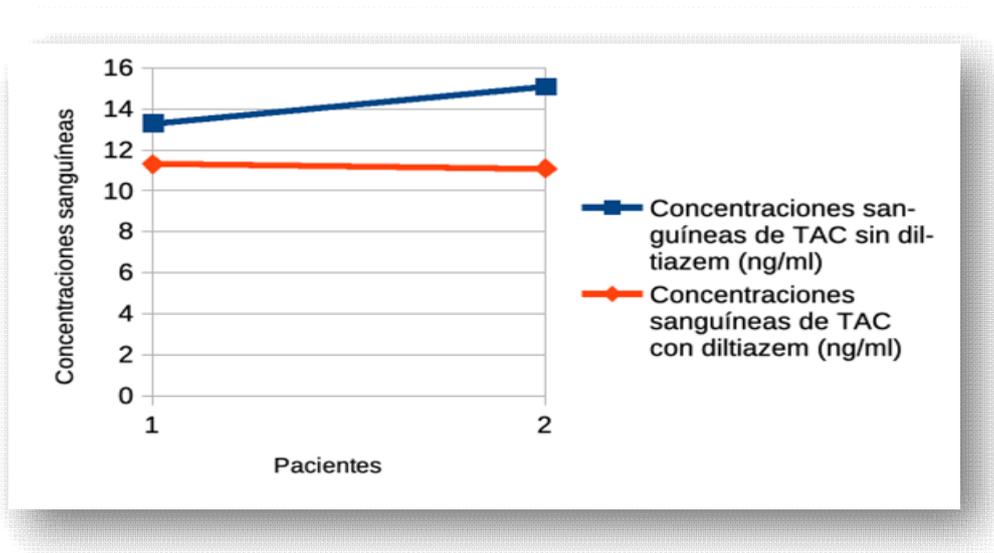


Figura 38. Variación de concentraciones sanguíneas de TAC al administrar diltiazem en 2 pacientes.

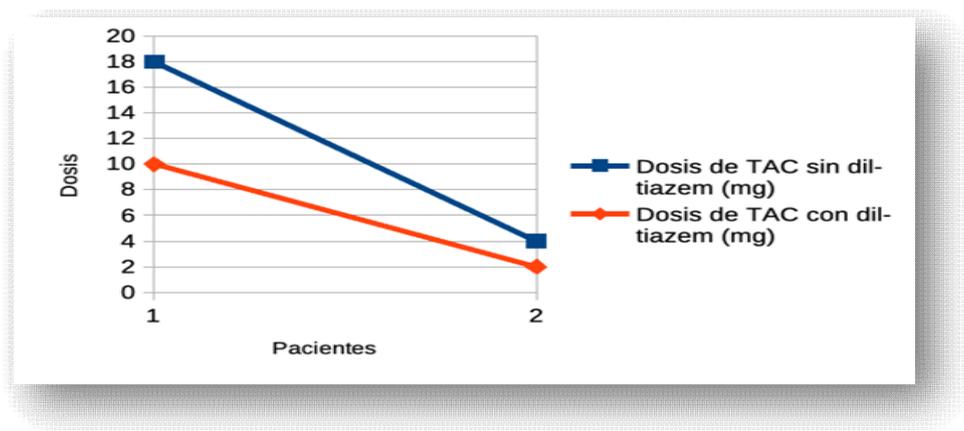


Figura 39. Variación de dosis de TAC al administrar diltiazem en 2 pacientes.

Al suspender diltiazem los niveles disminuyeron una media de $11,9 \pm 1,2$ a $7,4 \pm 4,8$ ng/ml en todos los pacientes con un porcentaje medio de descenso de $39,4 \pm 34,7\%$ y se requirió aumentar la dosis de TAC a todos los pacientes (media $6 \pm 5,6$ a $8,5 \pm 4,9$ mg) para mantener las C_0 en margen terapéutico siendo el porcentaje de incremento medio de dosis de $85 \pm 91,9\%$.

Las figuras 40 y 41 representan los cambios en C_0 y dosis de TAC al suspender diltiazem, respectivamente.

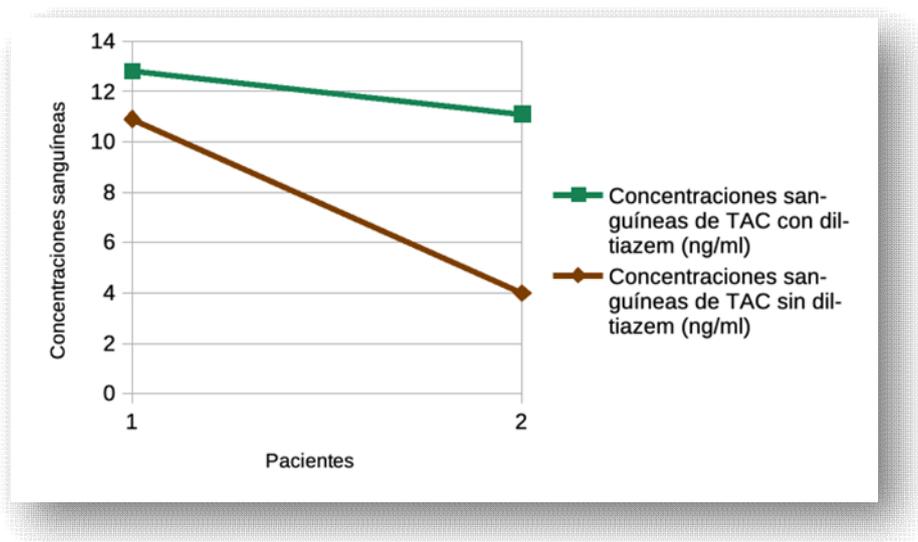


Figura 40. Variación de concentraciones sanguíneas de TAC al suspender diltiazem en 2 pacientes.

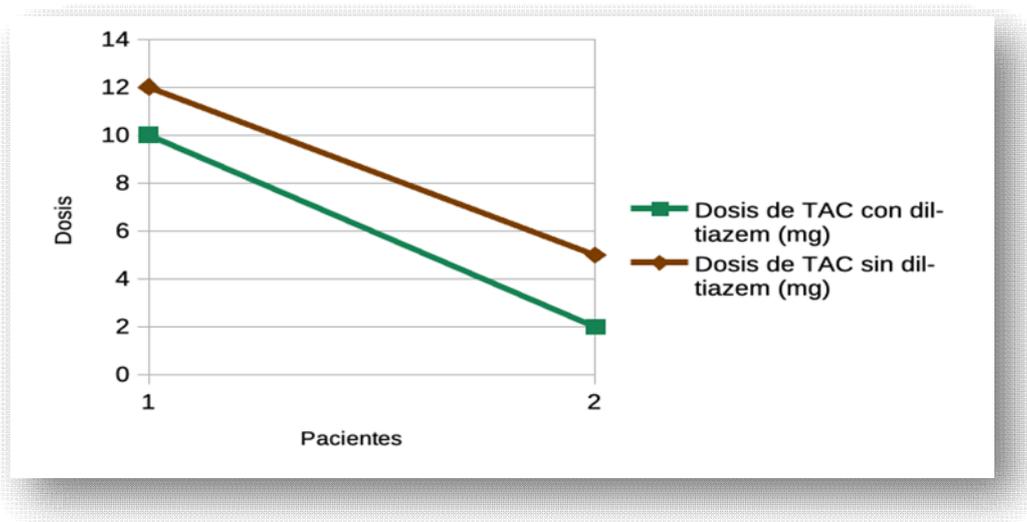


Figura 41. Variación de dosis de TAC al suspender diltiazem en 2 pacientes

5.6.11. Interacciones reales con la pareja amiodarona-tacrolimus

De las 10 IM potenciales detectadas con amiodarona-TAC, 1(10%) fue IM real sin producir toxicidad.

Al administrar amiodarona-TAC al paciente se le detectó un aumento en C_0 de TAC de 13 a 20 ng/ml siendo el porcentaje de incremento de 53,8% sin que se le modificara la dosis.

Al suspender amiodarona los niveles disminuyeron de 6,7 a 5 ng/ml con un porcentaje de descenso de 25,4% sin que se le cambiara la dosis.

5.6.12. Interacciones reales con la pareja alopurinol-ciclosporina

De las 24 IM potenciales detectadas con alopurinol-CsA, 1(4,2%) fue IM real sin producir toxicidad.

Al administrar alopurinol-CsA al paciente se le detectó un aumento en C_0 de CsA de 60,9 a 92,6 ng/ml siendo el porcentaje de incremento de 52,8% y se le disminuyó la dosis de 125 a 100 mg con un porcentaje de descenso del 20%.

Al suspender alopurinol los niveles disminuyeron de 99,1 a 51,6 ng/ml con un porcentaje de descenso de 47,9% sin modificación de dosis.

5.6.13. Interacciones reales con la pareja omeprazol-ciclosporina

De las 78 IM potenciales detectadas con omeprazol-CsA, 2 (2,6%) fueron IM reales sin producir toxicidad.

Al administrar omeprazol-CsA todos los pacientes tuvieron un aumento en C_0 de CsA siendo la media de ascenso de $133,5 \pm 36,9$ a $227,9 \pm 132,7$ ng/ml con un porcentaje medio de aumento de $109,7 \pm 11,6\%$ sin que se modificara las dosis de CsA.

Las figuras 42 y 43 representan los cambios en C_0 y dosis de CsA al administrar omeprazol, respectivamente.

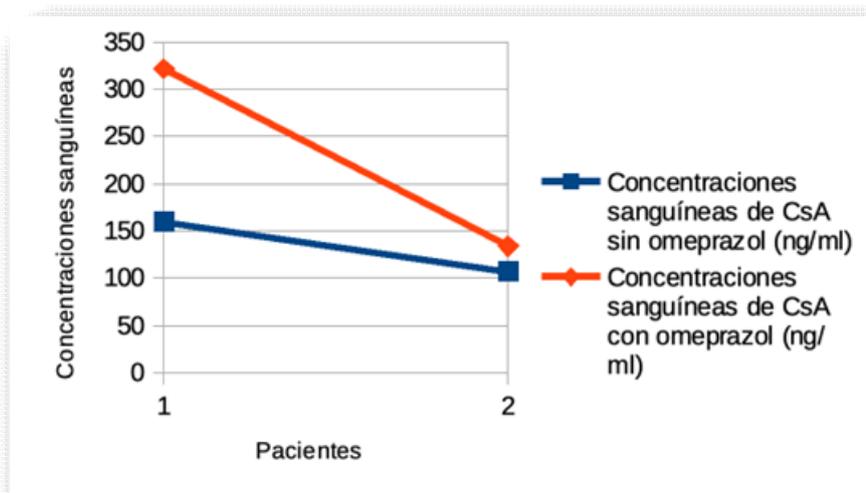


Figura 42. Variación de concentraciones sanguíneas de CsA al administrar omeprazol en 2 pacientes.

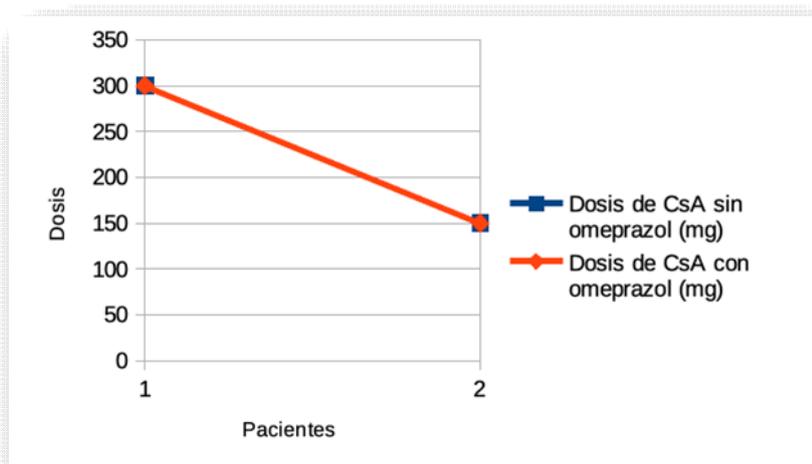


Figura 43. Variación de dosis de CsA al administrar omeprazol en 2 pacientes.

Al suspender omeprazol los niveles disminuyeron una media de $274,3 \pm 133,7$ a $141,8 \pm 56,5$ ng/ml con un porcentaje medio de descenso de $47,1 \pm 5,1\%$ y se requirió aumentar la dosis de CsA (media $200 \pm 70,7$ a $275 \pm 35,3$ mg) a todos los pacientes para mantener las C_0 en margen terapéutico siendo el porcentaje de incremento medio de dosis de $43,3 \pm 32,9\%$.

Las figuras 44 y 45 representan los cambios en C_0 y dosis de CsA al suspender omeprazol, respectivamente.

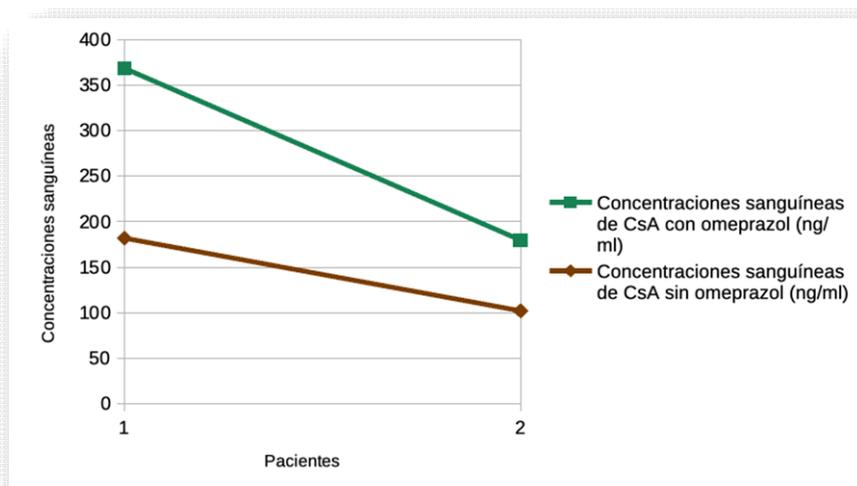


Figura 44. Variación de concentraciones sanguíneas de CsA al suspender omeprazol en 2 pacientes.

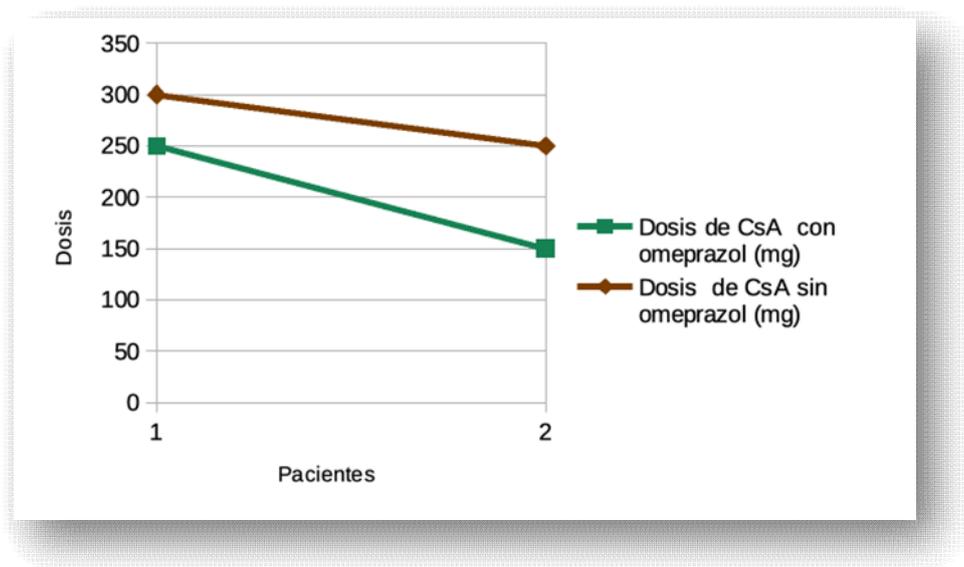


Figura 45. Variación de dosis de CsA al suspender omeprazol en 2 pacientes.

5.6.14. Interacciones reales con la pareja fenitoína-ciclosporina

De las 9 IM potenciales detectadas con fenitoína-CsA, 3 (33,3%) fueron IM reales sin producir efectos adversos.

Al administrar fenitoína-CsA, todos los pacientes tuvieron una disminución en C_0 de CsA siendo la media de descenso de $146,3 \pm 6,4$ a $74 \pm 23,4$ ng/ml con un porcentaje medio de disminución de $49 \pm 18,3\%$ y se les tuvo que aumentar la dosis de CsA (media $140 \pm 42,4$ a $165 \pm 35,3$ mg) siendo el porcentaje medio de incremento de dosis de $19,5 \pm 10,9\%$.

Las figuras 46 y 47 representan los cambios en C_0 y dosis de CsA al administrar fenitoína, respectivamente.

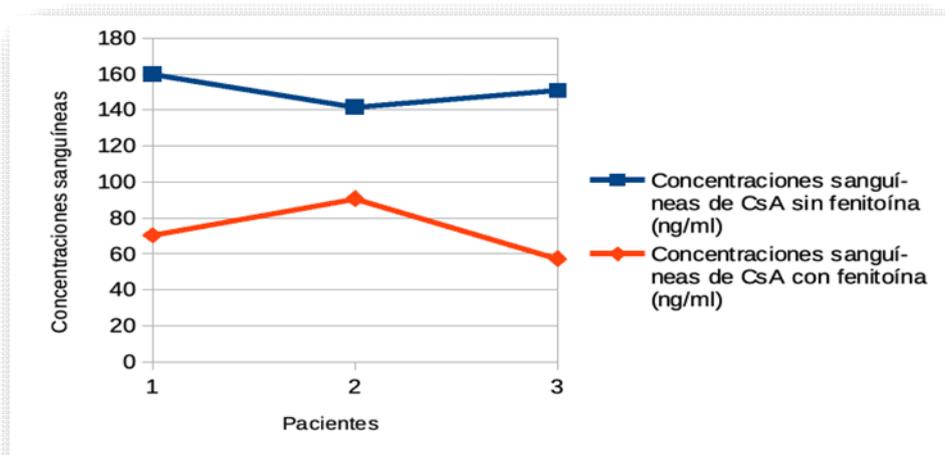


Figura 46. Variación de concentraciones sanguíneas de CsA al administrar fenitoína en 3 pacientes.

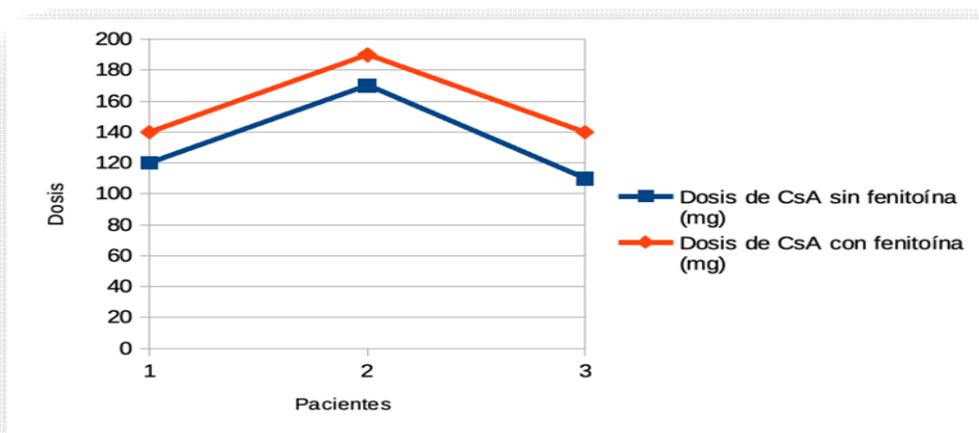


Figura 47. Variación de dosis de CsA al administrar fenitoína en 3 pacientes.

Al suspender fenitoína los niveles aumentaron una media de $93,6 \pm 14,2$ a $288,8 \pm 33$ ng/ml con un porcentaje medio de incremento de $209,3 \pm 11,7\%$ y se disminuyó la dosis de CsA (media $255 \pm 7,1$ a $175 \pm 35,3$ mg) a todos los pacientes para mantener las C_0 en margen terapéutico siendo el porcentaje de descenso medio de dosis de $31,1 \pm 15,7\%$.

Las figuras 48 y 49 representan los cambios en C_0 y dosis de CsA al suspender fenitoína, respectivamente.

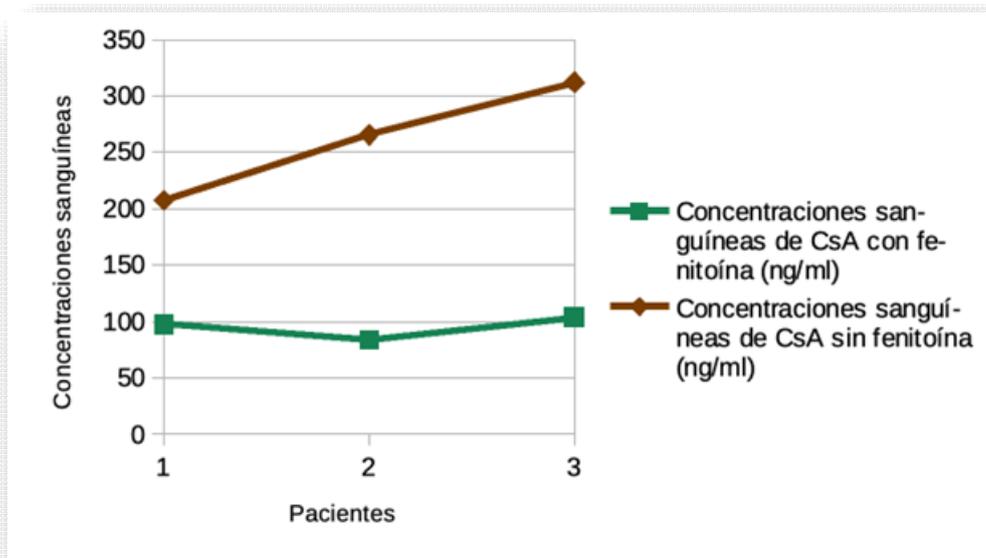


Figura 48. Variación de concentraciones sanguíneas de CsA al suspender fenitoína en 3 pacientes.

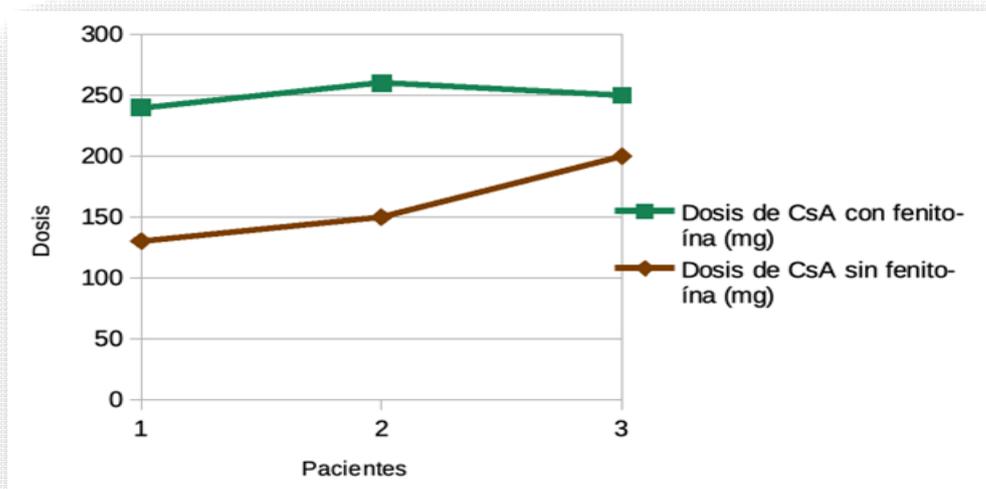


Figura 49. Variación de dosis de CsA al suspender fenitoína en 3 pacientes.

5.6.15. Interacciones reales con la pareja rifampicina-ciclosporina

De las 2 IM potenciales detectadas con rifampicina-CsA, 1 (50%) fue IM real sin producir efectos adversos.

Al administrar rifampicina-CsA, el paciente tuvo un descenso en C_0 de CsA de 65,8 a 17,4 ng/ml con un porcentaje de disminución de 73,5% y se le tuvo que aumentar la dosis de CsA de 50 a 150 mg siendo el porcentaje de incremento de dosis de 200% para mantener los niveles en margen terapéutico.

Al suspender rifampicina las C_0 aumentaron de 19,4 a 152,5 ng/ml con un porcentaje de incremento de 686,1% y se disminuyó la dosis de CsA de 250 a 200 mg para mantener las C_0 en margen terapéutico siendo el porcentaje de descenso de 20%.

5.6.16. Interacciones reales con la pareja rifampicina-tacrolimus

De las 2 IM potenciales detectadas con rifampicina-TAC, 1 (50%) fue IM real sin producir efectos adversos.

Al administrar rifampicina-TAC, se produjo un descenso en C_0 de TAC de 2,1 a 0,1 ng/ml con un porcentaje de disminución de 95,2% sin cambio de dosis.

Al suspender rifampicina, las C_0 aumentaron de 0,2 a 5,4 ng/ml con un porcentaje de incremento de 2600% y se disminuyó la dosis de TAC de 4 a 2 mg para mantener las C_0 en margen terapéutico siendo el porcentaje de descenso de 50%.

5.6.17. Interacciones reales con la pareja rifampicina-everolimus

Se detectó 1 IM potencial con rifampicina-EVE, la cuál resultó en una IM real (100%) sin producir acontecimientos adversos.

Al administrar rifampicina-EVE, se produjo un descenso en C_0 de EVE de 3,2 a 1,6 ng/ml con un porcentaje de disminución de 49% sin cambio de dosis.

Al suspender rifampicina, las C_0 aumentaron de 0,9 a 2,4 ng/ml con un porcentaje de incremento de 166,6% y se disminuyó la dosis de EVE de 1 a 0,5 mg para mantener las C_0 en margen terapéutico siendo el porcentaje de descenso de 50%.

5.7. REACCIONES ADVERSAS Y MANEJO CLÍNICO DE LAS TOXICIDADES

Las IM reales causaron acontecimientos adversos en 22 pacientes agrupadas en 8 parejas de fármacos:

- Voriconazol-CsA (n=8), voriconazol-TAC (n=3), fluconazol-TAC (n=2) y nifedipino-TAC (n=2), los cuales produjeron cambios farmacocinéticos en las C_0 con valores por encima del rango terapéutico a pesar de disminuir la dosis del inmunosupresor.
- Atorvasatina-CsA (n=3), diclofenaco-CsA (n=1), naproxeno-CsA (n=1) y espironolactona-TAC (n=2) que dieron lugar a IM reales sin variación de C_0 con efectos adversos por potenciación de la toxicidad.

El resultado clínico más frecuente fue nefrotoxicidad (1,6%; n=5), seguido de hipertensión (1,3%; n=4), hipercaliemia (0,9%; n=3), hirsutismo (0,9%; n=3) y rabdomiólisis (0,9%; n=3).

Tras analizar los casos y comprobar la inexistencia de otras complicaciones médicas que pudieran explicar los acontecimientos adversos, se cumplimentó la escala de EPIF y se generó para cada uno de ellos un resultado de probable relación causal entre el evento y la IM (puntuación 5-7).

Las reacciones adversas se solucionaron tras el manejo clínico correspondiente con la intervención del farmacéutico en consenso con el facultativo responsable del paciente.

La mayoría de las recomendaciones de los farmacéuticos para el manejo de las IM reales de categoría C se referían a una estrecha vigilancia de las C_0 de los inmunosupresores, la presión arterial, los electrolitos y la glucosa en sangre. Las sugerencias para evitar la aparición de los tipos D y X incluían cambiar la dosis del inmunosupresor de inmunosupresores, considerar la modificación de la terapia, utilizar paracetamol en lugar de antiinflamatorios no esteroideos y la interrupción de la atorvastatina.

En la tabla 20 se presentan los efectos adversos causados por IM reales en los pacientes y el manejo de estas toxicidades con la intervención del farmacéutico clínico.

Tabla 20. Efectos adversos en pacientes causados por interacciones medicamentosas reales y su manejo clínico con la intervención del farmacéutico.

Efectos adversos	IM real Puntuación EPIF (Relación causal)	Categoría ^a	Nº Pacientes (Nº IM real con cambios C ₀)	Tipo trasplante (n)	Tiempo (días) en desarrollar efectos adversos tras la IM Media±DE (rango)	Resumen	Manejo clínico Intervención farmacéutico
Nefrotoxicidad	CsA-voriconazol Puntuación = 7 (Probable)	D	2 (2)	Trasplante médula ósea (2)	5±3.2 (4-9)	Incremento C ₀ de CsA causando toxicidad renal (aumento de creatinina sérica y recorte de diuresis)	Reducir dosis de CsA, monitorizar C ₀ de CsA y función renal
	TAC-voriconazol Puntuación = 6 (Probable)	D	1 (1)	Trasplante pulmón (1)	6	Incremento C ₀ de TAC causando toxicidad renal (aumento de creatinina sérica)	Reducir dosis de TAC, monitorizar C ₀ de TAC y función renal
	CsA-diclofenaco Puntuación= 7 (Probable)	D	1 (0)	Trasplante corazón (1)	8	Potenciación de nefrotoxicidad (aumento de creatinina sérica y disminución filtración glomerular)	Considerar modificación de la terapia: paracetamol en vez de diclofenaco
	CsA-naproxeno Puntuación= 5 (Probable)	D	1 (0)	Trasplante corazón (1)	7	Potenciación de nefrotoxicidad (aumento de creatinina sérica)	Considerar modificación de la terapia: paracetamol en vez de naproxeno
Hipertensión	CsA-voriconazol Puntuación= 7 (Probable)	D	3 (3)	Trasplante médula ósea (2) Trasplante pulmón (1)	7±4,3 (3-9)	Incremento C ₀ de CsA causando hipertensión	Reducir dosis de CsA, monitorizar C ₀ de CsA y tensión arterial

Efectos adversos	IM real Puntuación EPIF (Relación causal)	Categoría ^a	Nº Pacientes (Nº IM real con cambios C ₀)	Tipo trasplante (n)	Tiempo (días) en desarrollar efectos adversos tras la IM Media±DE (rango)	Resumen	Manejo clínico Intervención farmacéutico
	TAC-fluconazol Puntuación= 6 (Probable)	D	1 (1)	Trasplante pulmón (1)	5	Incremento C ₀ de TAC causando hipertensión	Reducir dosis de TAC, monitorizar C ₀ de TAC y tensión arterial
Hipercalemia	TAC-espironolactona Puntuación = 6 (Probable)	C	2 (0)	Trasplante hígado (2)	6±2,3 (4-7)	Potenciación efecto hipercaliémico con niveles altos de potasio en sangre	Monitorizar niveles de potasio en sangre
	TAC-voriconazol Puntuación = 7 (Probable)	D	1 (1)	Trasplante pulmón (1)	4	Incremento C ₀ de TAC causando hipercaliemia	Reducir dosis de TAC, monitorizar C ₀ de TAC y niveles de potasio en sangre
Rabdomiólisis	CsA-atorvastatina Puntuación= 5 (Probable)	X	3 (0)	Trasplante riñón (2) Trasplante médula ósea (1)	8±4,4 (4-12)	Aumento de los niveles de creatinfosfoquinasa (>5veces), creatinina plasmática y mioglobinuria. Debilidad muscular	Suspender atorvastatina. Administrar fluidoterapia intensa y alcalinizar orina
Hirsutismo	CsA-voriconazol Puntuación = 7 (Probable)	D	3 (3)	Trasplante médula ósea (2) Trasplante pulmón (1)	10±4,7 (6-17)	Incremento C ₀ de CsA	Reducir dosis de CsA y monitorizar C ₀ de CsA
Hiperglucemia	TAC-fluconazol Puntuación = 6 (Probable)	D	1 (1)	Trasplante corazón (1)	9	Incremento C ₀ de TAC causando hiperglucemia	Reducir dosis de TAC, monitorizar C ₀ de TAC y niveles de glucosa en sangre

Efectos adversos	IM real Puntuación EPIF (Relación causal)	Categoría ^a	Nº Pacientes (Nº IM real con cambios C ₀)	Tipo trasplante (n)	Tiempo (días) en desarrollar efectos adversos tras la IM Media±DE (rango)	Resumen	Manejo clínico Intervención farmacéutico
	TAC-voriconazol Puntuación = 6 (Probable)	D	1 (1)	Trasplante riñón (1)	8	Incremento C ₀ de TAC causando hiperglucemia	Reducir dosis de TAC, monitorizar C ₀ de TAC y niveles de glucosa en sangre
Hiperplasia gingival	TAC-nifedipino Puntuación = 7 (Probable)	C	2 (2)	Trasplante riñón (2)	12±3,7 (7-16)	Incremento C ₀ de TAC	Reducir dosis de TAC y monitorizar C ₀ de TAC

^a Severidad según las clasificaciones de Lexicomp®. Abreviaturas: CsA: ciclosporina; TAC: tacrolimus; C₀: concentraciones sanguíneas mínimas de inmunosupresores; n=número de pacientes.

EPIF=Escala de Probabilidades de Interacciones Farmacológicas

5.8. ESTADÍSTICA INFERENCIAL. ANÁLISIS DE LOS FACTORES DE RIESGO

El modelo de regresión logística múltiple utilizado para analizar los factores de riesgo asociados a la aparición de IM reales en los pacientes, concluyó que el número de fármacos prescritos y el tener TAC estaban asociados a un mayor riesgo de IM reales de forma significativa.

Cuando se utilizó el modelo de regresión lineal múltiple para identificar los factores relacionados con el número de IM reales, se observó que por cada IM potencial adicional que tenía el paciente, el número de IM reales aumentaba en 0,09. También se observó que si al paciente se le había prescrito TAC el número de IM reales aumentaba en 0,18, tal como refleja la tabla 21.

Tabla 21. Análisis de regresión logística y análisis de regresión lineal para determinar los factores asociados a las interacciones medicamentosas reales.

VARIABLES	Análisis univariante OR (95% IC)	p	Análisis múltiple OR (95% IC)	p	Análisis univariante B (95% IC)	p	Análisis múltiple B (95% IC)	p
Edad (años)	0,98 (0,96–0,99)	0,021	0,98 (0,96–0,99)	0,032	–0,01 (–0,00 – 0,00)	0,385		
Mujer	0,74 (0,40–1,37)	0,342			0,06 (–0,09 – 0,21)	0,442		
Número de medicamentos prescritos	1,11 (1,03–1,20)	0,007	1,09 (1,01–1,19)	0,030	0,01 (–0,01 – 0,03)	0,417		
Número de interacciones medicamentosas potenciales	1,20 (0,99–1,44)	0,058			0,05 (–0,00 – 0,09)	0,056	0,09 (0,04–1,15)	0,001
Ciclosporina	1,35 (0,78–2,35)	0,287			–0,01 (–0,14 – 0,13)	0,934		
Everolimus	5,85 (1,60–21,39)	0,008	7,86 (1,93–31,99)	0,004	0,28 (0,07 – 0,50)	0,011	0,37 (0,17–0,58)	0,001
Micofenolato mofetilo	0,60 (0,32–1,12)	0,108			0,07 (–0,09 – 0,22)	0,387		
Sirolimus	3,65 (0,23–59,16)	0,362	26,45 (1,3–513,6)	0,030	–0,08 (–0,61 – 0,46)	0,779		
Tacrolimus	1,30 (0,76–2,24)	0,338	3,56 (1,36–9,33)	0,010	0,02 (–0,11 – 1,15)	0,774	0,18 (0,04–0,32)	0,015

^a Test razón de verosimilitud G: 26,084 (p < 0,001); Hosmer-Lemeshow chi-square test: 9,60 (p = 0,294) ^b Coeficiente de detetminación (R²) = 0,254

DISCUSIÓN

6. DISCUSIÓN

6.1. POBLACIÓN Y ESCENARIO CLÍNICO DEL ESTUDIO

La población diana elegida para realizar el estudio se considera apropiada ya que a los pacientes trasplantados se les debe administrar fármacos inmunosupresores para conseguir la aceptación del órgano trasplantado con la mínima alteración posible de la inmunidad del enfermo y evitar de esta forma, la aparición del rechazo del injerto. Estos medicamentos son de estrecho margen terapéutico y se metabolizan fundamentalmente en el hígado y mucosa intestinal mediante las isoenzimas CYP450 (CYP3A4 y CYP3A5) y la P-gp, de modo que, todos los fármacos que sean sustratos de estas vías o que actúen como inhibidores o inductores enzimáticos de ellas, afectarán a las C_0 de los mismos y producirán IM ya sea entre ellos y/o con otros fármacos concomitantes (antifúngicos, antiepilépticos, antihipertensivos...).

6.2. PREVALENCIA DE INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS EN LOS PACIENTES DEL ESTUDIO

En nuestro estudio todos los pacientes incluidos (100%) tuvieron alguna interacción potencial grado moderado o mayor, sin embargo, la prevalencia de IM reales, es decir, con modificación en las C_0 de los fármacos inmunosupresores y/o efectos adversos fue de 21,7%.

Se han publicado pocos estudios epidemiológicos en pacientes trasplantados y de los que disponemos, no son comparables entre sí y reflejan situaciones concretas con escenarios clínicos diversos. La mayoría de los estudios publicados encontrados se centran en pacientes sometidos a TPH¹¹⁶⁻¹²⁰ en los que la prevalencia de IM oscilaba mucho entre los estudios (21,4% a 82,5%). En trasplantes de órganos sólidos encontramos dos estudios en pacientes sometidos a trasplante renal en los que se encontraron 99 IM potenciales en un estudio¹²¹ y un porcentaje de IM relevantes detectadas por distintas bases de datos del 4,0% (10/248), 4,2% (11/265) y 8,2% (11/135) en el otro¹²². En pacientes trasplantados de hígado, Andrés González y col.¹²³ determinaron una prevalencia de interacciones clínicamente relevantes de 84,1%.

Sin embargo, debemos destacar que estos datos de prevalencia no pueden ser directamente comparados a los de nuestro estudio debido a la diferencia metodológica y las distintas bases de datos utilizadas para detectar IM que contribuyen a la variación de los porcentajes anteriormente mencionados. Además, ninguno calculó la prevalencia de IM reales, ya que no se determinó, en ningún caso, las C_0 de los fármacos inmunosupresores ni los resultados clínicos de las IM, a diferencia de nuestro estudio que sí se monitorizaron las C_0 de los mismos y se registraron los acontecimientos adversos ocasionados por la IM.

Un meta-análisis¹¹¹ recientemente publicado, que tenía como objetivo determinar la prevalencia de IM clínicamente relevantes en pacientes hospitalizados, identificó 5.999 estudios. De ellos, sólo 10 cumplían los criterios de inclusión y ninguno incluía a pacientes trasplantados hospitalizados. La definición de IM variaba de un estudio a otro dependiendo de los métodos de evaluación aplicados (diseño, variables recogidas, base de datos utilizada, niveles de severidad recogidos, etc.), de las poblaciones y escenario donde se realizó el estudio, lo que dio lugar a una amplia gama de prevalencias y dificultó la comparación de las IM entre los estudios. Pocos investigadores evaluaron la gravedad de las IM.

Los estudios prospectivos y poblacionales de la población son muy útiles para evaluar las consecuencias de las IM en la práctica clínica. Tras una búsqueda bibliográfica, no encontramos ningún estudio prospectivo y observacional similar al nuestro que evalúe las IM reales en pacientes trasplantados. Un aspecto único de nuestro estudio es su naturaleza pragmática y el hecho de que investigamos los efectos reales de las IM potenciales identificadas. Además, este es el primer estudio publicado que investiga la prevalencia de las IM reales en pacientes trasplantados hospitalizados, incluyendo todos los tipos de trasplante.

6.3. FRECUENCIA DE INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS SEGÚN FÁRMACO INMUNOSUPRESOR Y NIVEL DE RIESGO

El TAC fue el fármaco inmunosupresor más prescrito y el implicado con mayor frecuencia en las IM reales, en contraposición con la CsA, que lo fue de las IM potenciales. Ambos dependen en gran medida del CYP3A4 y del CYP3A5, y este factor, además de la frecuencia de prescripción, predisponen a que los pacientes que reciben estos fármacos experimenten IM más frecuentes.

Se encontró que el 68,4% de las IM reales eran nivel de riesgo tipo D, lo que requería una vigilancia agresiva y cambios de dosis empíricos. Sin embargo, la categoría más prevalente de IM potenciales observada fue de tipo C. Las IM de nivel de riesgo tipo C raramente causarán consecuencias graves o fatales, pero necesitan un seguimiento cuidadoso para minimizar los posibles resultados negativos de estas interacciones.

6.4. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS ENTRE FÁRMACOS INMUNOSUPRESORES Y ANTIMICROBIANOS

Las infecciones en los pacientes trasplantados son una complicación común que representan entre el 15% y el 20% de las muertes. Su prevención y tratamiento es una prioridad en todos los equipos multidisciplinares de trasplante. Sin embargo, muchos de los agentes antimicrobianos utilizados para tratar o prevenir dichas infecciones poseen características farmacocinéticas que predisponen a presentar IM con los fármacos inmunosupresores¹⁵⁴.

6.4.1. Fármacos antifúngicos

Todos los antifúngicos azoles inhiben el metabolismo de CsA, TAC, SRL y EVE debido a la inhibición del CYP3A4, por tanto, la administración concomitante con los fármacos inmunosupresores puede elevar las C_0 de los mismos con mayor riesgo de toxicidad, siendo necesaria una monitorización estrecha de los niveles^{155,156}.

In Vitro ketoconazol es el más potente inhibidor, seguido de itraconazol y voriconazol (equipolentes) y fluconazol¹⁵⁷.

De todas las interacciones entre los inmunosupresores y azoles, la interacción entre CsA y ketoconazol es la mejor estudiada. Ketoconazol incrementa 3 veces el AUC

de la CsA por lo que, es necesario reducir la dosis de CsA un 70-80% para mantener las concentraciones sanguíneas dentro del margen terapéutico¹⁵⁸. En nuestro estudio, no se detectaron IM con CsA pero sí entre ketoconazol y TAC (3 IM potenciales) sin consecuencias clínicas reales.

El voriconazol y el fluconazol fueron los antifúngicos que con más frecuencia produjeron IM reales en nuestros pacientes. A ningún paciente se le prescribió posaconazol o isavuconazol porque en el momento del estudio ninguno de estos azoles estaba incluido en la guía farmacoterapéutica del hospital. De entre los 67 pacientes con interacción real, el mayor número de interacciones pertenecieron al par voriconazol-CsA (20), seguido de los pares fluconazol-TAC (11) y voriconazol-TAC (11). Cabe destacar que, de las 38 interacciones potenciales de CsA y voriconazol, 20 fueron reales (52,6%), de las 23 interacciones potenciales de TAC y voriconazol, 11 fueron reales (47,8%), y de las 3 interacciones potenciales de EVE y voriconazol, 2 fueron reales (66,6%). Cuando se analizan las interacciones con fluconazol, se observó: de las 25 interacciones potenciales de TAC y fluconazol, 11 fueron reales (44%), y las 2 interacciones potenciales de EVE y fluconazol fueron ambas reales (100%).

6.4.1.1. Interacciones medicamentosas entre voriconazol y fármacos inmunosupresores

Voriconazol produjo IM reales, especialmente cuando se administró con CsA. La interacción voriconazol-CsA está muy bien establecida y es clínicamente importante^{159,160}. En pacientes trasplantados renales la adición de voriconazol 200 mg cada 12 horas a CsA 150-375 mg/día incrementó el AUC 1,7 veces y las C₀ el doble después de 1 a 7 días de terapia concomitante¹⁶¹.

La ficha técnica del voriconazol y las guías de práctica clínica de enfermedades infecciosas de la Sociedad Americana de Trasplantes recomiendan disminuciones empíricas de CsA (reducir 50%) al iniciar el tratamiento con voriconazol^{162,163}. Pero se debe tener en cuenta que el voriconazol presenta una farmacocinética no lineal y la exposición aumenta de forma desproporcionada con la dosis, con lo que, la magnitud de la IM es muy variable y el ajuste de la dosis a priori puede ser insuficiente¹⁶⁴.

Kikuchi y cols.¹⁶⁵ analizaron la IM entre voriconazol y CsA, en pacientes sometidos a TPH. Incluyeron 20 pacientes en tratamiento con CsA y voriconazol oral (400 mg/día). Se evaluó la variación de las C_0 de CsA antes y 7-10 días después de iniciar voriconazol. La mediana de C_0 de CsA aumentó significativamente de 64,1 a 114,3 ng/mL ($p < 0,01$) al iniciar voriconazol, y la mediana del aumento fue 83% (rango 0,3-224,7%).

En la mayoría de nuestros pacientes con IM real se les detectó aumento de niveles sanguíneos de CsA al administrar el antifúngico siendo necesaria una reducción de dosis de la misma, por lo tanto, la interacción tiene una trascendencia clínica notoria. El aumento de los niveles fue muy elevado con un porcentaje medio de incremento de nivel de $114,5 \pm 96,4\%$ y de disminución de dosis de $32,3 \pm 16,8\%$. Es recomendable monitorizar las C_0 de CsA y considerar la posibilidad de reducir aún más la dosis de CsA para evitar este aumento excesivo de los niveles. Además, al suspender el voriconazol, la dosis de CsA debe aumentarse y las C_0 de CsA deben vigilarse cuidadosamente.

Voriconazol también produjo IM reales con TAC. Existen estudios que constatan dicha interacción en términos farmacocinéticos. Venkataramaman y col.¹⁶⁶ demostraron al comparar las C_0 de 2 pacientes en tratamiento con TAC, uno de los cuales recibía voriconazol y el otro placebo, que el paciente tratado con el antifúngico presentaba C_0 de TAC 10 veces mayor con dosis de voriconazol 200 mg dos veces al día y TAC 2 mg/día. Capone y col.¹⁶⁷ también describieron un caso de interacción entre ambos fármacos en un paciente trasplantado renal en tratamiento con TAC 6 mg/día y voriconazol 200 mg dos veces al día. En el día +2 aún suspendiendo el TAC, las C_0 del TAC aumentaron de 12,4 (día 0) a 44 ng/ml. Al finalizar el tratamiento con el azol, se reinició tratamiento del inmunosupresor a dosis más bajas que las iniciales (4 mg/día). En otro estudio se observó que en pacientes voluntarios sanos quienes habían recibido voriconazol 400 mg dos veces al día durante 1 día seguido de 200 mg dos veces al día en 6 días, al administrarles una dosis única de TAC 0,1 mg/Kg vía oral se triplicó el AUC del TAC¹⁶⁸.

En nuestros pacientes al administrar voriconazol con TAC también se produjo aumento de los niveles de este último en todos los pacientes y necesitaron disminuir y aumentar la dosis de TAC, al administrar y suspender el antifúngico, respectivamente. El laboratorio fabricante del voriconazol sugiere disminuir la dosis inicial de TAC un 33%

cuando se administran en combinación, sin embargo, en este estudio, los pacientes requirieron un porcentaje medio de disminución de dosis mayor ($55,6\pm 14,2\%$).

En menor número de pacientes se produjo interacción entre voriconazol y EVE, pero ésta fue muy relevante ya que, de las 3 IM potenciales, 2 (66,6%) fueron IM reales y requirieron modificaciones de la dosis del inmunosupresor. Aunque existen menos estudios publicados que la demuestren, se debe tener precaución al administrar ambos fármacos. Outeda M y col.¹⁶⁹ concluyeron en un estudio de 16 pacientes trasplantados de pulmón que, para alcanzar concentraciones en rango terapéutico del EVE, la dosis del inmunosupresor se tuvo que disminuir $86,6\%\pm 3,9\%$ ya que la C_0 de EVE se incrementó 8,7 veces. En nuestro estudio el incremento de C_0 fue de $160,2\pm 51,1\%$ en los 2 pacientes y se les tuvo que disminuir la dosis de EVE, en ambos, un porcentaje medio de $33,3\pm 0\%$.

El efecto de voriconazol en la farmacocinética del SRL está descrito en varias publicaciones. En un ensayo clínico, simple ciego, randomizado, controlado con placebo realizado con voluntarios sanos, la dosis de voriconazol 400 mg dos veces al día durante 1 día, seguido de voriconazol 200 mg cada 12 horas durante 8 días incrementó el AUC 1014% y la C_0 556% de SRL (administrado como una dosis única de 2 mg en el día +4)¹⁷⁰. Se ha notificado que la codministración de SRL (una única dosis de 2 mg) con voriconazol oral (400 mg cada 12 horas durante el día 1, y después 100 mg cada 12 horas durante 8 días) en sujetos sanos, incrementa la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de SRL entre 7 y 11 veces, respectivamente¹⁷¹. Según ficha técnica de SRL, no se recomienda la administración conjunta¹⁷². En nuestro estudio no se detectaron IM ni potenciales ni reales entre voriconazol-SRL.

6.4.1.2 Interacciones medicamentosas entre fluconazol y fármacos inmunosupresores

Fluconazol modificó las C_0 de todos los inmunosupresores (a excepción del MMF) y, sobre todo, al administrarlo con TAC. Existen estudios retrospectivos y casos clínicos publicados donde se describen aumentos en los niveles de TAC al suministrarle junto a fluconazol¹⁷³⁻¹⁷⁴. En una publicación se encontró que, si se administra el TAC con fluconazol ambos por vía intravenosa, los niveles de TAC sólo aumentaron ligeramente, lo que no se consideró clínicamente importante. Esto es debido a que el fluconazol inhibe

principalmente el CYP3A4 que se expresa en la pared intestinal. No son recomendados ajustes de dosis durante la administración concomitante con fluconazol vía intravenosa.¹⁷⁵

Se ha demostrado que el voriconazol produce un mayor aumento de las C_0 de TAC que el fluconazol, por ser un inhibidor más potente del CYP3A4¹⁷⁶⁻¹⁷⁹. En nuestro estudio, el porcentaje medio de incremento de C_0 fue mayor con fluconazol que con voriconazol ($118,4 \pm 129,8\%$ frente a $66,5 \pm 64,4\%$), sin embargo, la relación C/D del TAC fue mayor con voriconazol ($7,1 \pm 4,7$ frente a $4,5 \pm 4,8$; $p < 0,01$). Esto se debe a que la dosis de TAC se redujo preventivamente en un porcentaje mayor en los pacientes tratados con voriconazol que con fluconazol ($55,6 \pm 14,2\%$ vs $37,8 \pm 16,5\%$).

La interacción fluconazol-CsA es potencialmente importante por existir publicaciones de series de casos que notifican elevaciones en C_0 de CsA 2 a 3 veces¹⁸⁰. En nuestro estudio, se produjeron 2 IM reales, de las 14 IM potenciales registradas. Según un estudio publicado por Gu TM y col.¹⁸¹ el porcentaje medio de disminución de dosis recomendado para mantener niveles en rango terapéutico fue del 25%. En nuestros pacientes, el porcentaje medio de disminución en la dosis de CsA fue menor ($15,8 \pm 5,8\%$)

Con la pareja de fármacos fluconazol-EVE también encontramos un estudio publicado de interacción farmacocinética entre EVE y los agentes antifúngicos (fluconazol y voriconazol) y concluyeron que ambos fármacos produjeron aumentos en las C_0 de EVE requiriendo disminuir la dosis del inmunosupresor¹⁸². Aunque en dicha publicación el fluconazol produjo elevaciones de las C_0 de EVE menores que el voriconazol ($3,49 \pm 0,29$ vs $11,05 \pm 0,81$ ng/ml; $p < 0.001$), se deben tener las mismas precauciones al administrar ambos antifúngicos y monitorizar los niveles de EVE. En nuestros pacientes, las C_0 de EVE aumentaron de forma muy parecida al administrar ambos azoles, siendo la media de aumento: $8,9 \pm 2,0$ ng/ml con fluconazol y $9,4 \pm 0,4$ ng/ml con voriconazol.

Se detectó en nuestro trabajo 1 IM potencial con fluconazol-SRL, la cuál resultó en una IM real (100%). En un caso publicado en un paciente trasplantado renal en tratamiento con SRL, se le prescribió fluconazol 200 mg/día vía oral en el día +25 después del trasplante. A pesar de la reducción de dosis de SRL de 4 a 3 mg/día en el día +26 y una disminución de dosis adicional a 2 mg/día en el día +30, las C_0 de SRL se duplicaron

en el día +29 y se triplicaron en el día +32¹⁸³. En nuestro estudio, en un paciente también se observó un porcentaje de incremento en las C_0 de SRL del 42,8% al administrar fluconazol 200 mg/día vía oral y al suspenderlo descendieron los niveles un 27,3%, pero no se requirieron ajustes posológicos ni durante la administración ni la suspensión del fármaco concomitante.

Debemos resaltar que la interacción entre fluconazol y los fármacos inmunosupresores es dosis dependiente, dosis de fluconazol menores de 200 mg/día por vía oral no requiere ajustes de dosis de CsA, TAC, EVE o SRL. En 2 estudios farmacocinéticos, fluconazol 200 mg/día vía oral incrementó el AUC de CsA de 1,6 a 1,8 veces y se produjo un aumento de las C_0 al doble después de 3 días de terapia combinada. Así mismo, dosis única de fluconazol 100 mg/día vía oral incrementó 1,4 veces los niveles de TAC comparado con 3,1 veces en pacientes en tratamiento con fluconazol 200 mg/día¹⁸⁴. En nuestro estudio a todos los pacientes se les administró fluconazol 200 mg diarios vía oral, este es la razón por la que observamos aumentos en las C_0 de los inmunosupresores.

6.4.1.3. Interacciones medicamentosas entre itraconazol y fármacos inmunosupresores

Itraconazol produjo IM en nuestro estudio, pero una mucha menor medida que los anteriores azoles mencionados y sólo con el TAC. De las 3 IM potenciales detectadas con itraconazol-TAC, 1 (33%) fue IM real sin producir toxicidad. Itraconazol inhibe el CYP3A4, pero este efecto inhibitor persiste durante varias semanas después de que el itraconazol es suspendido debido a su larga semivida. En un paciente trasplantado renal en tratamiento con TAC e itraconazol 100 mg dos veces al día se produjo interacción a los 2 días de iniciar tratamiento con itraconazol. A pesar de la discontinuación del tratamiento del azol después de 5 días de terapia, la interacción persistió 7 días y requirió una reducción del 50% de la dosis de TAC^{185,186}. En nuestro paciente, al suspender el itraconazol, los niveles descendieron un 6,3% en un plazo corto de tiempo.

En un estudio prospectivo, abierto y unicéntrico en el que se evaluó la interacción farmacocinética entre itraconazol, CsA y TAC, participaron 17 pacientes sometidos a TPH alogénico y se realizó en 2 fases. En la fase 1, se evaluaron las C_0 de CsA y TAC administrados solos. La fase 2 evaluó las C_0 de CsA y TAC al administrarse

concomitantemente itraconazol. La media de aumento de la C_0 de TAC fue del 83% y de CsA del 80%. Se concluyó que son necesarias reducciones de dosis de TAC y CsA entre el 20-25% cuando se inicia tratamiento con itraconazol y que es necesaria una estrecha vigilancia posterior de las C_0 para guiar las modificaciones de dosis adicionales. En nuestro caso, la media de aumento de la C_0 de TAC fue del 25% y se le tuvo que disminuir la dosis un 25% ¹⁸⁷.

6.4.1.4. Interacciones medicamentosas entre caspofungina y fármacos inmunosupresores

Caspofungina (antifúngico sistémico perteneciente a la familia de las equinocandinas) no es sustrato ni inhibidor del CYP3A4, no obstante, han sido documentadas interacciones con los inhibidores de la calcineurina^{188,189}. La CsA puede incrementar el AUC de caspofungina hasta un 35% produciendo una elevación clínica significativa de las enzimas hepáticas transaminasas. Caspofungina no ejerce ningún efecto sobre la CsA, pero sí sobre el TAC, ya que se ha demostrado que reduce sus niveles hasta un 26%. Se recomienda una monitorización estrecha de las C_0 del TAC, cuando ambos fármacos se administran concomitantemente¹⁹⁰.

En nuestros pacientes, tan sólo se detectaron 3 IM potenciales (caspofungina-CsA (2) y caspofungina-TAC (1)) sin que resultaran en reales.

6.4.2. Macrólidos

Otro grupo terapéutico de antimicrobianos que también son candidatos a producir IM reales con los inmunosupresores son los macrólidos. La eritromicina y claritromicina producen un incremento en las C_0 de TAC, CsA, SRL y EVE debido a la inhibición hepática e intestinal del CYP3A4 y P-gp¹⁹¹.

Las C_0 de los inhibidores de la calcineurina pueden elevarse 1,6 a 5 veces después de 18 días de terapia con eritromicina, volviendo a sus valores normales dentro de 4 a 15 días tras discontinuar el macrólido. Similares datos han sido demostrados con la claritromicina, después de 2 a 6 días de iniciar claritromicina 250 mg a 1000 mg al día, las C_0 de TAC y CsA aumentaron 1,6 a 6 veces, retornando al rango terapéutico dentro de 3 días a 3 semanas de suspender el tratamiento. Dosis iniciales de los inhibidores de la

calcineurina deben reducirse de un 35 a 50% antes de iniciar la terapia antibiótica con eritromicina y claritromicina^{192, 193}.

Capone y col.¹⁹⁴ documentaron un incremento de hasta 8,7 veces en las C_0 del SRL en un paciente trasplantado renal en tratamiento con claritromicina. Claesson y col.¹⁹⁵ publicaron un aumento de 5 veces en los niveles de SRL después de 7 días de tratamiento con eritromicina 1g administrada 3 veces al día. En un estudio realizado en 16 sujetos sanos se observó que eritromicina 500 mg cada 8 horas durante 9 días producía una elevación de la C_{max} 2 veces y de AUC 4 veces del EVE. Por lo tanto, al administrar eritromicina y claritromicina con SRL y EVE, se aconseja reducir la dosis inicial un 50% y un 25%, respectivamente¹⁹⁶.

Azitromicina (500 mg/día durante 3 días) no altera la cinética de disposición de la CsA de forma clínicamente significativa. Se incluyeron 8 pacientes estables con trasplante renal en un estudio abierto, secuencial de dos períodos, controlado con placebo. Cada paciente fue estabilizado durante un mes con un régimen individualizado de CsA. A continuación, cada sujeto recibió también azitromicina 500 mg durante 3 días en los días 3-5 y comprimidos de placebo de azitromicina correspondientes en los días 1 y 2. Las $C_{máx}$ y los niveles medios de exposición sistémica aumentaron un 19% y un 7%, respectivamente, el día 5 en comparación con el día 2. Los resultados sugieren que no se justifica un ajuste de la dosis de CsA ni un control más frecuente de los niveles de CsA entre los pacientes que toman un régimen de 3 días de azitromicina¹⁹⁷.

Sin embargo, el uso concomitante de TAC con azitromicina tiene efectos aditivos sobre el intervalo QT y puede aumentar el riesgo de toxicidad cardíaca grave, incluida la torsade de pointes. En caso de coadministración, vigilar las concentraciones de TAC en sangre total y la prolongación del intervalo QT, y considerar la vigilancia de los niveles de magnesio, potasio y calcio en sangre.

En nuestro estudio, detectamos pocas IM potenciales entre los macrólidos e inmunosupresores (claritromicina-CsA (1), eritromicina-CsA (2), eritromicina-TAC (4) y azitromicina-TAC (2)) y no provocaron efectos ni clínicos ni farmacocinéticos.

6.4.3. Rifamicinas

Rifampicina, a diferencia los anteriores antimicrobianos, es un potente inductor del CYP3A4 y P-gp, por lo que, puede reducir las C_0 de los fármacos inmunosupresores CsA, TAC, EVE y SRL hasta 15 veces su valor normal con riesgo de que se produzca rechazo del órgano trasplantado.

En pacientes en tratamiento con rifampicina 600 mg/día y SRL se reportó en un estudio una disminución del AUC y $C_{máx}$ una 82% y 71%, respectivamente¹⁹⁸. Tratamiento con EVE y 8 días de rifampicina 600 mg/día también mostró un aumento en el aclaramiento de 2,72 veces, un descenso de AUC y $C_{máx}$ hasta 2 veces su valor y una reducción de la semivida de 32 a 24 horas¹⁹⁹.

Se deben monitorizar los niveles hasta como mínimo dos semanas de finalizar el tratamiento, ya que el efecto inductor puede durar, aunque no se esté administrando la rifampicina.

En nuestro trabajo se detectaron IM potenciales de la rifampicina con todos los inmunosupresores, excepto MMF, y dieron lugar a IM reales con CsA, TAC y EVE debido a modificaciones farmacocinéticas sin que se produjeran episodios de rechazo del órgano trasplantado. Se observó un descenso en las C_0 al administrar rifampicina, con un porcentaje medio de disminución de 73,5%, 95,2% y 49%, respectivamente. Sin embargo, al suspender rifampicina el porcentaje medio de incremento fue mayor de 686,1%, 2600% y 166,6%, respectivamente y se necesitó disminuir las dosis de los inmunosupresores para mantener los niveles en rango terapéutico.

6.5. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS ENTRE FÁRMACOS INMUNOSUPRESORES Y ANTIHIPERTENSIVOS

A los pacientes trasplantados a menudo se les administran otros fármacos para atender otras comorbilidades que presenta, por ello, la necesidad de tratar problemas como la hipertensión arterial, dislipidemia, enfermedad coronaria, etc y la aparición continua de nuevos fármacos, enfrenta al paciente y equipo médico ante el riesgo de IM cada vez más frecuentes.

Así pues, otras IM reales de importancia clínica fue la producida por fármacos antihipertensivos, un 33,3% de los pacientes trasplantados del trabajo presente eran hipertensos.

6.5.1. Nifedipino

En nuestro estudio, el par nifedipino-TAC produjo IM con relevancia clínica. De las 59 IM potenciales detectadas con nifedipino-TAC, 10 (16,9%) fueron reales con efectos adversos en 2 pacientes. La interacción ha sido constatada en términos farmacocinéticos y clínicos, causando un incremento de las C_0 de TAC debido a la inhibición de CYP3A4, CYP3A5 y/o la P-gp. Yilei Yang y col.²⁰⁰ demostraron que la administración conjunta de nifedipino y los homocigotos de CYP3A5*3/*3 aumentaban significativamente las C_0 de TAC.

A pesar del riesgo de aparición de esta interacción, se ha demostrado que los antagonistas del calcio son capaces de reducir la nefrotoxicidad inducida por TAC, y por este motivo, han sido frecuentemente utilizados para el tratamiento de la hipertensión arterial postrasplante.

Un estudio retrospectivo de un año de duración realizado en pacientes con trasplante hepático mostró que en 22 pacientes a los que se les administró nifedipino hubo un incremento del 55% en las C_0 de TAC con una concentración media de 13,8 ng/mL, en comparación con 8,9 ng/mL para el grupo sin nifedipino. La reducción acumulada de dosis de TAC a los 6 meses fue del 25,5% en el grupo de nifedipino. Además, se observó que el grupo de nifedipino mostraba una mejoría de la función renal. El estudio concluyó que las C_0 de TAC deben vigilarse estrechamente y se deben realizar los ajustes de dosis apropiados cuando se añada o retire nifedipino del tratamiento²⁰¹.

En nuestro estudio, los pacientes con IM real experimentaron un incremento en C_0 de TAC al administrar nifedipino, siendo la media de aumento de $10,7 \pm 6,1$ a $16,6 \pm 15,8$ ng/ml ($p < 0,01$) con un porcentaje medio de incremento de $39,9 \pm 39,8\%$. Requirieron ajuste posológico los pacientes que lo necesitaron para mantener los niveles en rango, con un porcentaje medio de descenso del $32,3 \pm 19,7\%$. Se prescribió por su efecto dual antihipertensivo y protector renal.

Por el contrario, nifedipino no tienen ningún efecto sobre las C_0 de CsA.

6.5.2. Diltiazem

La información disponible con otros antagonistas de calcio, como el diltiazem, es menos concluyente, pero parece lógico seguir las mismas precauciones que con el nifedipino. En un estudio farmacocinético realizado sobre 4 pacientes (2 con trasplante renal y 2 con trasplante de hígado), se estudió el efecto del diltiazem a distintas dosis sobre la farmacocinética del TAC. En los pacientes trasplantados de riñón se observó un incremento del AUC del 26% y 67%, respectivamente a la dosis de 20 mg/día de diltiazem, que aumentó a 48% y 177% al administrar 180 mg/día de diltiazem. Los trasplantados de hígado no presentaron alteraciones del AUC de TAC a dosis de diltiazem inferiores a 60 mg/día, pero al administrar 120-180 mg/día se produjo un incremento moderado del AUC de TAC (18% y 22%)²⁰². En nuestro estudio, diltiazem produjo interacción real en 2 pacientes con efectos farmacocinéticos independientemente de la dosis de diltiazem administrada. Al administrar diltiazem-TAC, ambos pacientes tuvieron descenso en C_0 de TAC ya que se les disminuyó de forma empírica la dosis de TAC, siendo el porcentaje medio de disminución de dosis de $47,2 \pm 3,9\%$.

Con la CsA, la interacción con diltiazem y verapamilo está bien documentada y se ha demostrado que aumentan en gran medida los niveles de CsA en sangre. Se ha sugerido que esta interacción se utilice deliberadamente para reducir el coste global de la terapia con CsA, al disminuir la dosis de CsA necesaria para alcanzar niveles terapéuticos. En un estudio sobre la coadministración de diltiazem-CsA en 14 pacientes con trasplante renal se encontraron varias alteraciones en la farmacocinética de la CsA²⁰³. Las C_0 se elevaron de una media de 280 ng/mL a 600 ng/mL. Para mantener el nivel mínimo deseado de CsA, las dosis se redujeron en un promedio del 60%.

Aunque el mecanismo de acción preciso de la interacción no está claro, se ha demostrado que el diltiazem aumenta la absorción de la CsA, inhibe el metabolismo y disminuye el volumen de distribución. En un estudio, el diltiazem 60 mg administrado dos veces al día inhibió la actividad del CYP450 humano²⁰⁴.

A pesar, que esta IM está muy bien referenciada y es conocida, en nuestros pacientes se detectaron pocas IM potenciales entre CsA y los antagonistas de calcio, y no resultaron ser reales.

6.5.3. Beta-bloqueantes

Los beta-bloqueantes son seguros y bien tolerados en trasplante. En la literatura solo se ha reportado un incremento en C_0 de CsA con carvedilol, por inhibición de la P-gp. Se estudió el efecto del carvedilol sobre la dosis de CsA en 21 pacientes de trasplante renal. Para mantener los niveles sanguíneos terapéuticos, la dosis de CsA se redujo una media del 20% después de añadir el tratamiento con carvedilol. El cambio en la dosis de CsA no se observó de forma consistente en todos los pacientes; algunos pacientes no requirieron ningún ajuste de la dosis²⁰⁵.

En nuestro trabajo no reportamos ningún caso de IM real entre CsA-carvedilol de las 5 IM potenciales detectadas.

6.6. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS ENTRE FÁRMACOS INMUNOSUPRESORES E HIPOCOLESTEROMIANTES

Otro grupo de fármacos que frecuentemente encontramos prescritos en pacientes trasplantados son las estatinas (inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA reductasa)). Con estos medicamentos debemos tener especial precaución al utilizarlos de forma concomitante con CsA, ya que pueden aumentar el riesgo de desarrollar miopatía/rabdomiólisis y están contraindicados²⁰⁶. Ciclosporina inhibe el metabolismo de las estatinas mediado por el CYP3A4 y OATP1B1, aumentando su biodisponibilidad^{207, 208}.

Ficha técnica recomienda en caso de utilización seguir la recomendación de ajuste de dosis, ya que el riesgo aumenta en relación a la dosis de estatina utilizada, controlar la creatina quinasa, signos y síntomas de mialgia o rabdomiólisis y suspender o interrumpir el tratamiento con estatinas cuando se sospeche una miopatía o rabdomiólisis. Las estatinas que presentan menos interacciones son pravastatina, rosuvastatina y fluvastatina, debido a que no se metabolizan significativamente por la CYP3A4²⁰⁹.

Se ha demostrado que la coadministración de atorvastatina 10 mg una vez al día durante 28 días y CsA 5,2 mg/kg/día produjo un aumento de 8,7 veces en el AUC de atorvastatina y un aumento de 10,7 veces en la $C_{m\acute{a}x}$ ²¹⁰.

En el trabajo nuestro, se detectaron 22 IM potenciales entre atorvastatina-CsA, las cuales produjeron rabdomiólisis en 3 pacientes. Todos los pacientes presentaron aumento de los niveles de creatinfosfoquinasa, 5 veces su valor normal y tuvieron síntomas de debilidad muscular, sobre todo, en las extremidades inferiores. Tras suspender la atorvastatina, las concentraciones de creatinfosfoquinasa disminuyeron drásticamente y los síntomas se resolvieron. Debemos recalcar que, a todas las pacientes con esta IM, se les realizó un seguimiento exhaustivo por ser una combinación de fármacos contraindicada y categoría de nivel riesgo X.

6.7. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS ENTRE FÁRMACOS INMUNOSUPRESORES Y OMEPRAZOL

Si analizamos las IM potenciales observamos que el mayor número pertenecieron al par omeprazol-CsA (78, 12,8% (10,4–15,7)). En un estudio publicado por Fernández de Palencia y col.²¹¹ también se observó que el mayor número de interacciones (64) se debieron al par omeprazol-CsA en pacientes hematológicos.

In vitro, CsA se metaboliza principalmente por el CYP3A, y la administración concomitante de omeprazol, un sustrato del CYP3A4 y del CYP2C19, puede aumentar potencialmente las concentraciones de CsA.

Se han reportado casos aislados de interacción farmacocinética con aumentos de los niveles sanguíneos de la CsA. Las C_0 de CsA en un paciente con trasplante hepático casi se doblaron (de 187-261 hasta 510 ng/ml) después de empezar a administrarle omeprazol. Los niveles de CsA se reajustaron al reducir la dosis de 130 a 80 mg dos veces al día descendiendo la concentración a 170 ng/ml²¹².

Estos datos coinciden con nuestro trabajo en los que observamos también aumentos en las C_0 al administrar el omeprazol en 2 pacientes, por lo tanto, aunque se ha registrado un alto porcentaje de pacientes con IM potenciales de omeprazol-CsA, sólo en 2 de ellos la interacción fue real.

Parece ser que el sentido de esta IM no está claro, y se han descrito casos tanto de aumento como de disminución o de no alteración de las C_0 de CsA.

En un paciente con trasplante de médula, los niveles de CsA disminuyeron de 254 ng/mL a 81 ng/mL cuando se añadió omeprazol intravenoso a 40 mg/día. Tras suspender el omeprazol, los niveles de CsA volvieron a 270 ng/mL²¹³.

En un estudio controlado con placebo, se incluyeron 10 pacientes con trasplante renal para analizar las concentraciones de CsA. Las C_0 medias de CsA fueron de 102 ng/ml durante la administración concomitante de 20 mg/día de omeprazol, comparado con 100 ng/ml en el grupo de placebo. Los autores consideraron los cambios de las concentraciones menores del 30% como de relevancia clínica insuficiente²¹⁴.

Sin embargo, al tener una categoría de nivel de riesgo C y como en cualquier IM potencial de la CsA que modifique o pueda modificar sus concentraciones, sería conveniente realizar monitorización de niveles sanguíneos, especialmente al introducir el omeprazol.

In vitro, el TAC al igual que la CsA se metaboliza por el CYP3A, y la administración concomitante de omeprazol, un sustrato del CYP3A4 y del CYP2C19, podría aumentar potencialmente las concentraciones de TAC²¹⁵.

Sin embargo, en una revisión de 51 pacientes con trasplante de riñón que recibían TAC y omeprazol a 20 mg/día, los autores concluyeron que la IM no tuvo relevancia clínica. Se tomaron 7 muestras para determinar las C_0 de TAC: 3 durante el tratamiento concomitante, una en la visita en que se suspendió el omeprazol, y 3 en visitas posteriores. Las dosis de TAC se fueron disminuyendo de forma significativa, lenta y progresiva, sin cambios relevantes entre visitas, desde el periodo con omeprazol frente al periodo sin omeprazol ($p < 0,01$)²¹⁶.

En nuestro estudio, ninguna de las 10 IM potenciales entre omeprazol-TAC mostraron IM con relevancia clínica.

6.8. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS ENTRE FÁRMACOS INMUNOSUPRESORES Y METOCLOPRAMIDA

Otras IM potenciales que están descritas en la literatura pero que en nuestro trabajo no resultaron tener impacto clínico real fueron la asociación de la metoclopramida con la CsA (15 IM potenciales) y con TAC (7 IM potenciales), a pesar de, estar bien documentadas y existir bastantes casos publicados y ser consideradas IM de severidad moderada o categoría C.

La asociación metoclopramida-CsA provoca aumento de las C_0 de CsA, con riesgo de aparición de efectos tóxicos. Probablemente, el mecanismo sea un aumento de la absorción de CsA administrada por vía oral. En un estudio controlado, realizado en 14 pacientes con trasplante renal en el que la metoclopramida se administró con o dentro de los 30 minutos siguientes a la administración de CsA, las $C_{máx}$ y AUC de CsA aumentaron de media un 50% y un 29%, respectivamente²¹⁷. En otro grupo de pacientes trasplantados renales se determinó que aquéllos en tratamiento con otros fármacos que aumentan las concentraciones de CsA, entre ellos metoclopramida, utilizaban dosis medias de CsA más bajas que los pacientes que no recibían esos fármacos²¹⁸.

Al igual que se ha descrito con CsA, la biodisponibilidad de TAC se ve incrementada por el efecto procinético de metoclopramida. Hay un caso descrito de toxicidad por TAC con la administración concomitante. En una paciente con sospecha de rechazo agudo al trasplante hepático se observaron C_0 de TAC subterapéuticas. Tras 2 semanas escalando dosis (hasta 28 mg cada 12h) sin resultado, se añadió metoclopramida para controlar náuseas y vómitos. Los niveles de TAC se incrementaron considerablemente, con C_0 superiores a 30 ng/ml, precisándose reducción de dosis. Tras una semana de tratamiento concomitante, la paciente presentaba signos y síntomas sugestivos de nefrotoxicidad y neurotoxicidad por TAC. Se suspendió temporalmente el TAC durante 4 días. Poco después se suspendió la metoclopramida, y se reintrodujo el TAC, estabilizándose el paciente con un régimen de dosis de TAC de 1 mg dos veces al día. De acuerdo con el algoritmo de Naranjo, este evento adverso fue probablemente el resultado de una mayor absorción de TAC secundaria al tratamiento con metoclopramida²¹⁹.

6.9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS DEL MICOFENOLATO DE MOFETILO

El MMF fue el único inmunosupresor que no produjo IM de relevancia clínica, a pesar de detectar IM potenciales con su medicación concomitante: CsA (28), aciclovir (20), ganciclovir (10), magnesio (10), metronidazol (9) y omeprazol (9).

La CsA inhibe la secreción biliar del glucurónido del MPA, disminuyendo su circulación enterohepática y su posterior hidrólisis a MPA, metabolito activo del micofenolato²²⁰. Las concentraciones plasmáticas de MPA en los pacientes tratados con dosis equivalentes de MMF asociado a CsA, son significativamente más bajas (del orden de un 40%) que las observadas en monoterapia o asociado a TAC²²¹. Por ello, se recomienda realizar ajuste en la dosis de MMF durante el tratamiento concomitante con CsA.

En la 32^o Edición del Congreso Europeo de farmacia clínica (32 ESCP) (Valencia) presentamos un estudio cuyo objetivo fue evaluar la influencia de la comedición con inhibidores de la calcineurina (CsA o TAC) y el tiempo transcurrido desde el trasplante (inmediato: primeros 3 meses o de mantenimiento: más de 3 meses) sobre la farmacocinética del MMF en receptores de trasplantes de pulmón. Se incluyó un total de 56 pacientes adultos (819 muestras de sangre) con trasplante de pulmón y concluimos que la relación media dosis de MMF/niveles valle de MPA fue significativamente mayor cuando el MMF se administraba con CsA que con TAC ($1480 \pm 1313,5$ (n=466) vs $1043 \pm 1261,7$ (n= 351); $p < 0,001$) y en los primeros 3 meses postrasplante: $1808,7 \pm 1640,7$ (n=329) vs $950,5 \pm 878,5$ (n=491) $p < 0,001$. Por lo tanto, la medicación con CsA y un tiempo postrasplante inferior a 3 meses exigió una dosis mayor de MMF para alcanzar niveles mínimos equivalentes a los de TAC²²².

El uso concomitante de MMF con un inhibidor de la bomba de protones puede disminuir la exposición al metabolito activo (MPA), lo que conduce a una disminución de la eficacia del MMF. Se ha observado una reducción aproximada del 30% al 70% en la $C_{máx}$ y del 25% al 35% en el AUC del MPA, posiblemente debido a una disminución de la solubilidad del MPA al aumentar el pH gástrico. En dos estudios farmacocinéticos cruzados con 12 sujetos sanos, entre los que se dejó una semana de lavado, la administración de omeprazol a dosis de 20 mg cada 12 horas con MMF 1g en dosis única

diaria redujo a la mitad la $C_{\text{máx}}$ del MPA y el AUC en un 20%, en comparación con MMF en monoterapia. La exposición a MPA tras la administración de micofenolato sódico 720 mg en comprimidos gastroresistentes no se vio afectada por la administración conjunta de omeprazol²²³. A nuestros pacientes no se les detectó disminución en los niveles con la utilización de omeprazol-MMF y no hubo cambio de presentación a micofenolato sódico comprimidos gastroresistentes.

6.10. BASES DE DATOS DE INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y PROGRAMA DE PRESCRIPCIÓN ASISTIDA

Aunque se describen muchas IM potenciales en la literatura, este estudio encontró que un número relativamente pequeño de todas las IM identificadas resultaron ser reales. La importancia clínica de una IM se expresa en términos de resultados en el paciente, no en la presencia de IM en los programas de interacción de medicamentos, que pueden repetir advertencias de IM innecesarias.

Existe una gran variedad de bases de datos que permiten la detección de IM potenciales.

Diversos autores han puesto de manifiesto la heterogeneidad entre bases de datos con diferencias relevantes en la prevalencia de IM obtenida en una misma población al ser analizada con bases distintas²²⁴⁻²²⁷. Un análisis estadístico de la concordancia entre estas bases de datos, comparando las IM detectadas en 1.166 tratamientos, puso de manifiesto una concordancia débil en la capacidad de detección de la presencia de IM potenciales y nula en los grados de severidad y evidencia científica otorgados a la misma IM²²⁸.

Nosotros hemos integrado las IM potenciales más significativas en un programa de PEA para facilitar esta detección. Para ello, previamente hemos analizado cuatro bases de datos de interacciones, y para comparar e intentar corregir posibles discrepancias entre ellas, hemos consultado fichas técnicas y fuentes terciarias. Esta integración permitió al médico detectar las IM potenciales en el momento de la prescripción, sin excesivas alarmas^{229,230} reduciendo la fatiga de las alertas, y posibilitó al farmacéutico validar la prescripción de todos los pacientes trasplantados ingresados en el hospital. Además, una vez completada la integración, el sistema de prescripción asistida admite una

actualización en caso de que aparezcan nuevas IM potenciales clínicamente importantes en la literatura.

Este es un punto de partida importante para las formas avanzadas de los sistemas de apoyo a la decisión clínica, que deberían ayudar al médico y al farmacéutico a identificar las IM importantes sin generar alertas clínicamente irrelevantes. Los estudios evaluados en el meta-análisis de Gonzaga de Andrade Santos TN y col.¹¹¹ utilizaron una única fuente o base de datos para detectar IM potenciales, sin integración en un programa de PEA.

En nuestro trabajo, las IM se clasificaron según la clasificación de Lexicomp[®] que es bien conocida por los profesionales de la salud y ha sido citada en diferentes estudios²³¹⁻²³³.

6.11. REACCIONES ADVERSAS E INTERVENCIONES DEL FARMACÉUTICO

La participación del farmacéutico clínico y la monitorización terapéutica de los fármacos inmunosupresores se consideran de gran ayuda en el manejo de las IM^{234,235}. El farmacéutico informaba al médico con las recomendaciones adecuadas en los pacientes con variaciones de las C₀ del fármaco inmunosupresor. En la mayoría de los pacientes, la dosis de inmunosupresor se modificó de forma preventiva para mantener el C₀ dentro del rango terapéutico.

Las reacciones adversas relacionadas con las IM disminuyeron gracias a las acciones proactivas, pero aún así, algunos pacientes siguieron experimentando efectos adversos.

Para poder discernir si el resultado adverso del paciente y/o la variación de las C₀ eran causados o no por la IM, se realizaron investigaciones adicionales necesarias para excluir causas alternativas de IM. La IM manifestada clínicamente se confirmó mediante pruebas de laboratorio y/o se consultó las historias clínicas para documentar los signos y síntomas del paciente. Además, hubo un consenso entre el médico y el farmacéutico para tomar una decisión clínica y se utilizó el algoritmo de Horn, que es capaz de ayudar en la evaluación de la causalidad en las IM observadas clínicamente relevantes de una manera objetiva, fiable y transparente.

6.12. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA FRECUENCIA DE INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Los factores que afectan a la frecuencia y gravedad de las IM de los fármacos inmunosupresores pueden estar relacionados con el tratamiento (fármacos concomitantes y polimedicación) o con el paciente (edad, sexo, variabilidad inter e intraindividual)²³⁶⁻²³⁸. En nuestro estudio, el número de fármacos prescritos y la administración de TAC mostraron una asociación estadísticamente significativa con la aparición de IM reales. En línea con nuestra investigación, muchos estudios encontraron una relación entre la prevalencia de IM y el número de medicamentos prescritos²³⁹. Nuestro estudio también demostró que la prescripción de EVE o SRL era también un factor de riesgo para las IM reales, pero debemos señalar que, aunque la mayoría de los pacientes con estos medicamentos tenían IM reales, la muestra de pacientes era muy pequeña.

La edad no se relacionó con un aumento de IM, a diferencia de otros trabajos que demostraron un incremento de IM a mayor de edad, debido a que generalmente, este grupo de pacientes están polimedicados^{240,241}. Todos nuestros pacientes, independientemente de la edad, necesitaron un número parecido de fármacos, rango entre 5 y 27 medicamentos.

LIMITACIONES

7. LIMITACIONES

El estudio presenta una serie de limitaciones, ya que evaluar las IM en pacientes trasplantados representa un alto grado de complejidad por tener éstos un alto riesgo de morbilidad farmacoterapéutica debido a las complicaciones inherentes a su politerapia.

Debe tenerse en cuenta la variabilidad inter e intraindividual del C_0 . Además, la semivida de los fármacos afecta a la duración de cualquier IM y puede dar lugar a una variabilidad en los tiempos necesarios para alcanzar las concentraciones en estado de equilibrio tras los ajustes de dosis, lo que podría contribuir a la variación de los niveles. Debemos señalar que los fármacos inmunosupresores pueden no mostrar perfiles farmacocinéticos lineales, lo que hace difícil sacar conclusiones directas sobre la relación del porcentaje de cambio de dosis con la variabilidad del nivel. Además, se necesitan más estudios para definir la relación C/D inmunosupresora objetivo y los criterios de valoración clínicos asociados para la individualización racional de la dosis en entornos clínicos reales.

Aunque las IM se consideraron por pares de fármacos, se producen múltiples interacciones entre tres o más fármacos, por lo que una limitación del estudio, es que no considera la influencia de un fármaco adicional en las manifestaciones y consecuencias de las IM.

Se trata de un estudio unicéntrico, pero sería útil llevar a cabo un estudio multicéntrico para alcanzar un consenso entre todos los profesionales que garantice la selección adecuada de las IM importantes en la atención a los pacientes en la práctica asistencial, sin que exista el sesgo de información por la infra o supra notificación de interacciones relevantes.

Se requiere la estandarización de las definiciones de IM y de los métodos de investigación para permitir la obtención y comparación de tasas de prevalencia significativas.

CONCLUSIONES

8. CONCLUSIONES

1. Existen muchas IM potenciales descritas en la literatura, pero en nuestro estudio sólo un pequeño porcentaje de las IM potenciales identificadas resultaron ser IM reales, las cuales, fueron detectadas mediante la determinación de variaciones en las C_0 de los fármacos inmunosupresores, reacciones adversas en los pacientes y/o retirada del medicamento.
2. Los resultados nos permiten identificar los grupos farmacológicos que causaron IM reales. Los fármacos inmunosupresores administrados junto a los azoles y TAC con nifedipino muestran un alto riesgo de producir interacciones clínicamente significativas.
3. El análisis múltiple de los factores relacionados con las IM reales concluyó que el número de fármacos prescritos y la administración de TAC, se asociaron con un mayor riesgo de IM reales. También se observó que por cada interacción potencial adicional que tenía un paciente, el número de interacciones reales aumentaba en 0,09.
4. Se necesita una herramienta informática eficaz, como un programa de PEA, que facilite el cribado mediante la preselección de posibles interacciones clínicamente importantes y que reduzca la fatiga de las alertas resaltando sólo las más graves.
5. En la mayoría de los pacientes, los resultados adversos resultantes de las IM, fueron prevenidos con un plan de seguimiento apropiado y ajuste de dosis de los agentes que interactuaban. La monitorización de los niveles de fármacos en sangre permite realizar un ajuste preciso de dosis para obtener C_0 de los inmunosupresores adecuadas y alcanzar en cada paciente el grado de inmunosupresión óptimo, con el fin de prevenir los episodios de rechazo, minimizar la incidencia de toxicidad iatrogénica y realizar un seguimiento proactivo de las IM.

6. Debido a su conocimiento de la farmacoterapia y la monitorización de los niveles de fármacos en sangre, los farmacéuticos desempeñan un papel crucial en la detección de las IM y en la difusión de la información entre el equipo multidisciplinar para educar sobre las IM y los efectos adversos resultantes, con el fin de prevenir daños y garantizar la seguridad y cuidado del paciente trasplantado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Murray JE, Merrill JP, Harrison JH, Wilson RE, Dammin GJ. Prolonged survival of human-kidney homografts by immunosuppressive drug therapy. *N Engl J Med.* 1963 Jun 13; 268:1315-23.
2. Dávila FA, Luna RD, Pardo Rey DA. Análisis de supervivencia del injerto post-trasplante renal. *Rev. Colomb. Nefrol.* 2015; 2(2): 96 -101.
3. Martínez-Mier G, Ávila-Pardo SF, Irigoyen-Castillo A, Rodríguez-Fernández A, Jiménez-López LA, Varela-Pérez V. Análisis de la supervivencia a 10 años de trasplante renal en el Hospital de Alta Especialidad de Veracruz. *Rev Mex Traspl.* 2016; 5(3): 113-19.
4. Jasiak NM, Park JM. Immunosuppression in Solid-Organ Transplantation: Essentials and Practical Tips. *Crit Care Nurs Q.* 2016;39(3):227-40.
5. Wong CJ, Pagalilauan G. Primary care of the solid organ transplant recipient. *Med Clin North Am.* 2015;99(5):1075-103.
6. Matesanz R, Domínguez-Gil B, Coll E, de la Rosa G, Marazuela R. Spanish experience as a leading country: what kind of measures were taken? *Transpl Int.* 2011 Apr;24(4):333-43.
7. Coll E, Fernández-Ruiz M, Sánchez-Álvarez JE, Martínez-Fernández JR, Crespo M, Gayoso J, et al; Spanish Group for the Study of COVID-19 in Transplant Recipients. COVID-19 in transplant recipients: The Spanish experience. *Am J Transplant.* 2021 May;21(5):1825-1837.
8. Organización Nacional Trasplantes (ONT). Disponible: <http://www.ont.es/>
Acceso en 7 enero 2022.
9. Martorell J. Inmunología del trasplante: Mecanismos de rechazo y tolerancia. En: Brunet M, Campistol JM, Rimola A, editores. *Tacrolimus.* Madrid. Drug Farma 2000: 21-36.

10. Grafalon[®]. Inmunoglobulina anti-linfocitos T humanos de conejo. Online Centro de información de medicamentos de la agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS). Disponible:
https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/62759/62759_ft.pdf
Acceso 22 noviembre, 2021.
11. Timoglobulina[®]. inmunoglobulina de conejo antitimocitos humanos. Online Centro de información de medicamentos de la agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS). Disponible:
https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/62650/62650_ft.pdf
Acceso 22 noviembre, 2021.
12. Mohty M, Bacigalupo A, Saliba F, Zuckermann A, Morelon E, Lebranchu Y. New directions for rabbit antithymocyte globulin (Thymoglobulin[®]) in solid organ transplants, stem cell transplants and autoimmunity. *Drugs*. 2014; 74(14): 1605-34.
13. Holt CD. Overview of Immunosuppressive Therapy in Solid Organ Transplantation. *Anesthesiol Clin*. 2017; 35(3): 365-80.
14. McKeage K, McCormack PL. Basiliximab: a review of its use as induction therapy in renal transplantation. *BioDrugs* 2010; 24:55-76.
15. Simulect[®]. Basiliximab. Online Centro de información de medicamentos de la agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS). Disponible:
https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/98084001/FT_98084001.pdf
Acceso 22 noviembre, 2021.
16. Nulojix[®]. Belatacept. Online Centro de información de medicamentos de la agencia europea de medicamento (EMA). Disponible:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nulojix-epar-product-information_es.pdf
Acceso 22 noviembre, 2021.

17. Woodle ES, Kaufman DB, Shields AR, Leone J, Matas A, Wiseman A, West-Thielke P, Sa T, King EC, Alloway RR; BEST Study Group. Belatacept-based immunosuppression with simultaneous calcineurin inhibitor avoidance and early corticosteroid withdrawal: A prospective, randomized multicenter trial. *Am J Transplant*. 2020 Apr;20(4):1039-1055.
18. Noble J, Jouve T, Janbon B, Rostaing L, Malvezzi P. Belatacept in kidney transplantation and its limitations. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019 Apr;15(4):359-367.
19. Holt CD. Overview of Immunosuppressive Therapy in Solid Organ Transplantation. *Anesthesiol Clin*. 2017; 35(3): 365-80.
20. Sandimmun Neoral[®]. Ciclosporina. Online Centro de información de medicamentos de la agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS). Disponible: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/60320/60320_ft.pdf. Acceso 22 noviembre, 2021.
21. Prograf[®]. Tacrolimus. Online Centro de información de medicamentos de la agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS). Disponible: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/63189/FT_63189.html.pdf. Acceso 22 noviembre, 2021.
22. Muduma G, Saunders R, Odeyemi I, Pollock RF. Systematic Review and Meta-Analysis of Tacrolimus versus Ciclosporin as Primary Immunosuppression After Liver Transplant. *PLoS One*. 2016; 11(11): e0160421.
23. Van Buren D, Payne J, Geevarghese S, et al. Impact of Sandimmun Neoral, and prograf, on rejection incidence and renal function in primary liver transplant recipients. *Transplant Proc* 1998; 30:1830-2.
24. Augustine JJ, Bodziak KA, Hricik DE. Use of sirolimus in solid organ transplantation. *Drugs*. 2007;67(3):369-91.

25. Hahn D, Hodson EM, Hamiwka LA, Lee VW, Chapman JR, Craig JC, Webster AC. Target of rapamycin inhibitors (TOR-I; sirolimus and everolimus) for primary immunosuppression in kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Dec 16;12(12):CD004290.
26. Sallam K, Bhumireddy GP, Evuri VD, Abella JP, Haddad F, Valentine HA, Nguyen PK, Pham MX. Sirolimus Adverse Event Profile in a Non-Clinical Trial Cohort of Heart Transplantation Patients. *Ann Transplant.* 2021 Jan 19;26:e923536.
27. Rial MDC, Tedesco Silva H, Pacheco-Silva A, Cruz J, Torres R, Tortella BJ, Li H, Cornicelli P, Estevez C. Adverse Events and Discontinuation Rates Associated with Sirolimus Treatment in Adult Renal Transplant Patients in Latin America vs Non-Latin American Countries. *Transplant Proc.* 2020 Apr;52(3):767-774.
28. Certican[®]. Everolimus. Online Centro de información de medicamentos de la agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS). Disponible: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/p/66007/P_66007.pdf
Acceso 22 noviembre, 2021.
29. Fairfield C, Penninga L, Powell J, Harrison EM, Wigmore SJ. Glucocorticosteroid-free versus glucocorticosteroidcontaining immunosuppression for liver transplanted patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 4: CD007606.
30. Micofenolato de mofetilo. Online Centro de información de medicamentos de la agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS). Disponible: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/p/72743/P_72743.pdf
Acceso 22 noviembre, 2021.
31. Salvadori M, Holzer H, de Mattos A, Sollinger H, Arns W, Oppenheimer F, Maca J, Hall M; ERL B301 Study Groups. Enteric-coated mycophenolate sodium is therapeutically equivalent to mycophenolate mofetil in de novo renal transplant patients. *Am J Transplant.* 2004 Feb;4(2):231-6.

32. Budde K, Curtis J, Knoll G, Chan L, Neumayer HH, Seifu Y, Hall M; ERL B302 Study Group. Enteric-coated mycophenolate sodium can be safely administered in maintenance renal transplant patients: results of a 1-year study. *Am J Transplant*. 2004 Feb;4(2):237-43.
33. Imurel®. Azatioprina. Online Centro de información de medicamentos de la agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS). Disponible: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/50043/FT_50043.html.pdf
Acceso 22 noviembre, 2021.
34. Barlas T, İnci K, Aygencel G, Türkoğlu M, Tunçcan ÖG, Can F, Aydın Kaynar L, Özkurt ZN, Yeğın ZA, Yağcı M. Infections in hematopoietic stem cell transplant patients admitted to Hematology intensive care unit: a single-center study. *Hematology*. 2021 Dec;26(1):328-339.
35. Flores-Umanzor E, Ivey-Miranda JB, Pujol-Lopez M, Cepas-Guillen P, Fernandez-Valledor A, Caldentey G, Farrero M, García A, Sitges M, Perez-Villa F, Moreno A, Andrea R, Castel Md MA. Invasive pulmonary aspergillosis in heart transplant recipients: Is mortality decreasing? *Rev Port Cardiol (Engl Ed)*. 2021 Jan;40(1):57-61.
36. Pérez-Sáez MJ, Canal C, Cofan F, Errasti P, Jimeno L, López-Oliva M, et al. Epidemiología del cáncer en el trasplante renal: incidencia, prevalencia y factores de riesgo. *Nefrología Sup Ext*. 2018; 9(1): 24-36.
37. De Cos MA. Interacciones de fármacos y sus implicaciones clínicas. En: Jesús Flórez, director. *Farmacología humana*. 5ª edición. Barcelona: Elsevier Masson; 2008. p. 213-27.
38. Stockley BK. Consideraciones generales y revisión de algunos mecanismos básicos de interacción. En: Baxter K, Editor. *Interacciones farmacológicas*. 4ª edición. Barcelona: Pharma Editores SL; 2009. p. 1-11.

39. Mino-León D, Galván-Plata ME, Doubova SV, Flores-Hernández S, Reyes-Morales H. A pharmacoepidemiological study of potential drug interactions and their determinant factors in hospitalized patients. *Rev Invest Clin* 2011;63(2):170-8.
40. Wilkinson GR. Drug metabolism and variability among patients in drug response. *N Engl JMed* 2005; 352:2211-21.
41. Kuypers DR. Immunotherapy in elderly transplant recipients: a guide to clinically significant drug interactions. *Drugs Aging*. 2009;26(9):715-37.
42. Galindo-Ocaña J, Gil-Navarro MV, García-Morillo JS, Bernabeu-Wittel M, Ollero-Baturone M, Ortiz-Camuñez MA. Interacciones medicamentosas en pacientes pluripatológicos. *Rev Clin Esp* 2010;210(6):270–8.
43. Cozza KL, Armstrong SC, Oesterheld JR. Pautas para clasificar las interacciones farmacológicas. En: *Principios de interacción farmacológica para la práctica médica*. Barcelona: Ars Medica; 2006. p. 410-5.
44. Pou L, Brunet M, Cantarell C, Vidal E, Oppenheimer F, Monforte V, Vilardell J, Roman A, Martorell J, Capdevila L. Mycophenolic acid plasma concentration: influence of comedication. *Ther Drug Monit* 2001;23(1):35-8.
45. Antunes NJ, Kipper K, Couchman L, Duncan MA, Holt DW, De Nucci G, Johnston A. Simultaneous quantification of cyclosporin, tacrolimus, sirolimus and everolimus in whole blood by UHPLC-MS/MS for therapeutic drug monitoring. *Biomed Chromatogr*. 2021 Jun;35(6):e5071.
46. Sanchez L, Bacle A, Lamy T, Le Corre P. Potential drug-drug interactions and nephrotoxicity in hematopoietic stem cell transplant adult recipients during bone marrow transplantation unit stay. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2019 May;83(5):827-835.
47. Aral CA, Dilber E, Aral K, Sarica Y, Sivrikoz ON. Management of Cyclosporine and Nifedipine-Induced Gingival Hyperplasia. *J Clin Diagn Res*. 2015 Dec;9(12):ZD12-5.

48. Armijo JA. Farmacocinética: absorción, distribución y eliminación de fármacos. En Farmacología humana Director Jesús Florez. 5ª Edición Ed. Elsevier Masson. Barcelona 2008: 57-85.
49. Del Arco, Flórez J. Metabolismo de los fármacos. En Farmacología humana. J. Flórez. 5a Ed. Ed. Elsevier Masson. Barcelona 2008, p 87-100.
50. Morii M, Ueno K, Ogawa A et al: Impairment of mycophenolate mofetil absorption by iron ion. Clin Pharmacol Ther 2000; 68:613-616.
51. Brunnner L, Munar m, Bennett W. Effect of grapefruit juice on cyclosporine pharmacokinetics in renal transplant recipients. Pharm Res 1997; 14 (11Suppl).
52. Venkatakrisnan K, von Moltke LL, Obach RS, Greenblatt DJ. Drug metabolism and drug interactions: application and clinical value of in vitro models. Curr Drug Metab 2003; 4:423-59.
53. Lewis DF. 57 varieties: the human cytochromes P450. Pharmacogenomics, 2004; 5: 305-18.
54. Rendic S. Summary of information on human CYP enzymes: human P450 metabolism data. Drug Metab Rev 2002;34(1-2):83-448.
55. Cozza KL, Armstrong SC, Oesterheld JR. En: Principios de interacción farmacológica para la práctica médica. Ars Medica. Barcelona 2006 127-138.
56. Samuels ER, Sevrioukova IF. Rational Design of CYP3A4 Inhibitors: A One-Atom Linker Elongation in Ritonavir-Like Compounds Leads to a Marked Improvement in the Binding Strength. Int J Mol Sci. 2021 Jan 16;22(2):852.
57. Lourdes Girona Brumós. Módulo 1. Curso “Interacciones Farmacológicas: Descripción y Mecanismo y Actitud Clínica ante las Interacciones Farmacológicas”. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H.), 2004.

58. Chopra N, Ruan CJ, McCollum B, Ognibene J, Shelton C, de Leon J. High Doses of Drugs Extensively Metabolized by CYP3A4 Were Needed to Reach Therapeutic Concentrations in Two Patients Taking Inducers. *Rev Colomb Psiquiatr (Engl Ed)*. 2020 Apr-Jun;49(2):84-95
59. Zhao X, Lu X, Zuo M, Wang N, Zhang Y, Chen J, Zhu L, Liu W. Drug-drug interaction comparison between tacrolimus and phenobarbital in different formulations for paediatrics and adults. *Xenobiotica*. 2021 Aug;51(8):877-884.
60. Guo Y, Luckhiri A, Dickinson GL, Vuppalanchi RK, Hilligoss JK, Hall SD. Quantitative Prediction of CYP3A4- and CYP3A5-Mediated Drug Interactions. *Clin Pharmacol Ther*. 2020 Jan;107(1):246-256.
61. Feltrin C, Oliveira Simões CM. Reviewing the mechanisms of natural product-drug interactions involving efflux transporters and metabolic enzymes. *Chem Biol Interact*. 2019 Dec 1; 314:108825.
62. Brazeau DA, Attwood K, Meaney CJ, Wilding GE, Consiglio JD, Chang SS, Gundroo A, Venuto RC, Cooper L, Tornatore KM. Beyond Single Nucleotide Polymorphisms: CYP3A5*3*6*7 Composite and ABCB1 Haplotype Associations to Tacrolimus Pharmacokinetics in Black and White Renal Transplant Recipients. *Front Genet*. 2020 Aug 11; 11:889.
63. Ghafari S, Dashti-Khavidaki S, Khatami MR, Ghahremani MH, Seyednejad SA, Beh-Pajooch A. Association Between CYP3A5 Genetic Polymorphisms with Tacrolimus Dose Requirement and Allograft Outcomes in Iranian Kidney Transplant Recipients. *Iran J Kidney Dis*. 2019 Nov;13(6):414-416.
64. Everton JBF, Patrício FJB, Faria MS, Ferreira TCA, Romão EA, Silva GEB, Magalhães M. CYP3A5 and PPARA genetic variants are associated with low trough concentration to dose ratio of tacrolimus in kidney transplant recipients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2021 Jun;77(6):879-886.
65. Żochowska D, Wyzgał J, Pączek L. Impact of CYP3A4*1B and CYP3A5*3 polymorphisms on the pharmacokinetics of cyclosporine and sirolimus in renal transplant recipients. *Ann Transplant*. 2012 Jul-Sep;17(3):36-44.

66. Almazroo OA, Miah MK, Venkataramanan R. Drug Metabolism in the Liver. *Clin Liver Dis.* 2017 Feb;21(1):1-20.
67. Eslam M, Sanyal AJ, George J; International Consensus Panel. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology.* 2020 May;158(7):1999-2014.e1.
68. Waghray D, Zhang Q. Inhibit or Evade Multidrug Resistance P-Glycoprotein in Cancer Treatment. *J Med Chem.* 2018 Jun 28;61(12):5108-5121. doi: 10.1021/acs.jmedchem.7b01457. Epub 2017 Dec 28.
69. Mollazadeh S, Sahebkar A, Hadizadeh F, Behravan J, Arabzadeh S. Structural and functional aspects of P-glycoprotein and its inhibitors. *Life Sci.* 2018 Dec 1; 214:118-123.
70. Von Richter O, Burk O, Fromm MF, Thon KP, Eichelbaum M, Kivisto KT. Cytochrome P4503A4 and P-glycoprotein expression in human small intestinal enterocytes and hepatocytes: a comparative analysis in paired tissue specimens. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 75:172-83.
71. Cozza KL, Armstrong SC, Oesterheld JR. Glucoproteínas P. En: *Principios de interacción farmacológica para la práctica médica.* Ars Medica. Barcelona 2006 47-54.
72. Rebello S, Compain S, Feng A, Hariry S, Deiterich HA, Jarugula V. Effect of cyclosporine on the pharmacokinetics of aliskiren in healthy subjects. *J Clin Pharmacol.* 2011;51(11):1549-1560.
73. Ralilez. Aliskiren. Online Centro de información de medicamentos de la agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS). Disponible: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/07405022/FT_07405022.pdf
Acceso 22 noviembre, 2021.

74. Pradaxa[®]. Dabigatrán. Online Centro de información de medicamentos de la agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS). Disponible: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/08442005/FT_08442005.pdf
Acceso 22 noviembre, 2021.
75. Sakaeda T, Nakamura T, Okumura K. Pharmacogenetics of MDR1 and its impact on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs. *Pharmacogenomics*. 2003 Jul;4(4):397-410.
76. Amundsen R, Christensen H, Zabihyan B, Asberg A. Cyclosporine A, but not tacrolimus, shows relevant inhibition of organic anion-transporting protein 1B1-mediated transport of atorvastatin. *Drug Metab Dispos* 2010;38(9):1499-504.
77. Migliozi DR, Asal NJ. Clinical Controversy in Transplantation: Tacrolimus Versus Cyclosporine in Statin Drug Interactions. *Ann Pharmacother*. 2020 Feb;54(2):171-177.
78. Launay-Vacher V, Izzedine H, Deray G. Statins' dosage in patients with renal failure and cyclosporine drug-drug interactions in transplant recipient patients. *Int J Cardiol* 2005;101(1):9-17.
79. Lee W, Kim RB. Transporters and renal drug elimination. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2004; 44:137–66.
80. Takano M, Yumoto R, Murakami T. Expression and function of efflux drug transporters in the intestine. *Pharmacol Ther* 2006; 109:137-61.
81. Bullingham RES, Nicholls AJ, Kamm BR. Clinical pharmacokinetics of mycophenolate mofetil. *Clin Pharmacokinet*. 1998;34(6):429-455.
82. A placebo-controlled study of mycophenolate mofetil used in combination with cyclosporine and corticosteroids for the prevention of acute rejection in renal allograft recipients: 1-year results. The European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group. *J Urol*. 1998 Jan;159(1):28-33.

83. Hueso M, Bover J, Serón D, Gil-Vernet S, Sabaté I, Fulladosa X, Ramos R, Coll O, Alsina J, Grinyó JM. Low-dose cyclosporine and mycophenolate mofetil in renal allograft recipients with suboptimal renal function. *Transplantation*. 1998 Dec 27;66(12):1727-31.
84. Hesselink DA, van Hest RM, Mathot RA, et al. Cyclosporine interacts with mycophenolic acid by inhibiting the multidrug resistance-associated protein 2. *Am J Transplant*. 2005;5(5):987-994.
85. Van Gelder T. How cyclosporine reduces mycophenolic acid exposure by 40% while other calcineurin inhibitors do not. *Kidney Int*. 2021 Dec;100(6):1185-1189.
86. Ehren R, Schijvens AM, Hackl A, Schreuder MF, Weber LT. Therapeutic drug monitoring of mycophenolate mofetil in pediatric patients: novel techniques and current opinion. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2021 Feb;17(2):201-213.
87. Ferreira PCL, Thiesen FV, Pereira AG, Zimmer AR, Fröhlich PE. A short overview on mycophenolic acid pharmacology and pharmacokinetics. *Clin Transplant*. 2020 Aug;34(8): e13997.
88. Smack Gregor PJH, Van Gelder T, Hesse CJ, van der Mast B, Van Besouw NM, Weimar W. Mycophenolic acid plasma concentrations in kidney allograft recipients with or without cyclosporin:a cross sectional study. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14:706-8.
89. Kahan BD. Efficacy of sirolimus compared with azathioprine for reduction of acute renal allograft rejection: a randomized multicentre study. *Rapamune US Study Group*. *Lancet* 2000 Jul 15; 356: 194-202.
90. MacDonald AS. A worldwide, phase III, randomized, controlled, safety and efficacy study of sirolimus/cyclosporine regimen for prevention of acute rejection in recipients of primary mismatched renal allografts. *The Rapamune Global Study Group*. *Transplantation* 2001; 71 (2):271-80.

91. Morales JM, Campistol JM, Kreis G et al. Sirolimus Based therapy with or without Cyclosporine: Long Term follow-up in renal transplant patients. *Transplantation proceedings* 2005; 37:693-96.
92. Gago Sánchez AI y Del Castillo Caba D. Trasplante renal. Capítulo: Fármacos e interacciones medicamentosas en el trasplante renal, p 249-257. 2007. 1ª Edición. Fundación Renal Íñigo Álvarez de Toledo. Editorial. Médica panamericana. ISBN 13: 978-84-7903-957-8; ISBN 10: 84-7903-957-4.
93. C. Moyano Peregrín, A.I. Gago Sánchez, L.González Burdiel y D. del Castillo Caba. *Trasplantomecum* 2010. 2ª Edición. Capítulo 1.1: Ciclosporina p 4-35. ISBN: 978-84-9926-107-2.
94. Webster AC, Lee VW, Chapman JR, Craig JC. Target of rapamycin inhibitors (sirolimus and everolimus) for primary immunosuppression of kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Transplantation*. 2006 May 15;81(9):1234-48.
95. Narhan B, Curtis J, Ponticelli C, Mourad G, Jaffe J, Hass T. Everolimus and reduced exposure cyclosporine in de novo renal transplant recipients: a three year phase II, randomized, multicenter, open label, study. *Transplantation* 2004; 78: 1332-1340.
96. Vitko S, Tudesco H, Eris J, Pascual J et al. Everolimus with optimized cyclosporine dosing in renal transplant recipients: 6- month safety and efficacy results of two randomized studies. *AM J Transplant* 2004; 4:626-635.
97. De Lucena DD, Rangel ÉB. Glucocorticoids use in kidney transplant setting. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2018 Oct;14(10):1023-1041.
98. A.I. Gago Sánchez, D. del Castillo Caba. *Trasplantomecum* 2006. 1ª Edición. Capítulo 2: Ciclosporina p 15-32. ISBN: 84-934784-3-1.
99. Zhou SF, Xue CC, Yu XQ, Li C, Wang G. Clinically important drug interactions potentially involving mechanism-based inhibition of cytochrome P450 3A4 and the role of therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monit* 2007; 29:687-710.

100. Borda IT, Sloane D, Jick H. Assesment of adverse reactions with a drug surveillance program. *JAMA* 1968; 205:645-7.
101. Puckett WH, Visconti JA. An epidemiological study of the clinical significance of drug-drug interaction in a private community hospital. *Am J Hosp Pharm* 1971; 28:247-53.
102. Shinn AF, Shrewsbury RP, Anderson KW. Development of a computerized drug interaction database (Medicom) for use in a patient specific environment. *Drug Inf J* 1983;17(3):205-10.
103. Ishikura C, Ishizuka H. Evaluation of a computerized drug interaction checking system. *Int J Biomed Comput* 1983; 14:311-9.
104. Schuster BG, Fleckenstein L, Wilson JP, Peck CC. Low incidence of adverse reactions due to drug-drug interaction in a potentially high-risk population of medical inpatients. *Clin Res* 1982; 30:258.
105. Manchon ND, Bercoff E, Lamarchand P, Chassagne P, Senant J, Bourreille J. Fréquence et gravité des interaction médicamenteuses dans une population âgée: étude prospective concernant 639 malades. *Rev Med Interne* 1989; 10:521-5.
106. Lipton HL, Bero LA, Bird JA, McPhee SJ. The impact of clinical pharmacists' consultations on physicians' geriatric drug prescribing. *Med Care* 1992; 30:646-58.
107. Stanton LA, Peterson GM, Rumble RH, Cooper GM, Polack AE. Drug-related admissions to an Australian hospital. *J Clin Pharm Ther* 1994; 19:341-7.
108. Peral Aguirregoitia J, Lertxundi Etxebarria U, Martínez Bengoechea MJ, Mora Atorrasagasti O, Franco Lamela E, Gabilondo Zelaia I. Evaluación prospectiva de interacciones entre medicamentos en pacientes ingresados mediante una aplicación informática. *Farm Hosp* 2007;31(2):93-100.

109. Sánchez Muñoz-Torrero JF, Barquilla P, Velasco R, Fernández Capitan MC, Pacheco N, Lucia Vicente L, Chicón JL, Trejo S, Zamorano J, Lorenzo Hernandez A. Adverse drug reactions in internal medicine units and associated risk factors. *Eur J Clin Pharmacol* 2010; 66:1257-64.
110. Aranaz J, Aibar C, Limón, Mira JJ, Vitaller J, Agra Y, et al. A study of the prevalence of adverse events in primary healthcare in Spain. *Eur J Public Health*. 2012;22: 921-5.
111. Gonzaga de Andrade Santos TN, Mendonça da Cruz Macieira G, Cardoso Sodré Alves BM, et al. Prevalence of clinically manifested drug interactions in hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020;15(7): e0235353.
112. Ray S, Bhattacharyya M, Pramanik J, Todi S. Prospective observational evaluation of incidences and implications of drug-drug interactions induced adverse drug reactions in critically ill patients. *Indian J Pharm Sci*. 2011; 72(6):787.
113. Fokter N, Mozina M, Brvar M. Potential drug-drug interactions and admissions due to drug-drug interactions in patients treated in medical departments. *Wien Klin Wochenschr*. 2010; 122:81–88.
114. Smith JW, Seidl LG, Cluff LE. Studies on the epidemiology of adverse drug reactions: Clinical factors influencing susceptibility. *Ann Intern Med* 1966; 65:629-40.
115. Janchawee B, Wongpoowarak W, Owatranporn T, Chongsuvivatwong V. Pharmacoepidemiologic study of potential drug interaction in outpatients of a university hospital in Thailand. *J Clin Pharm Ther* 2005; 30:13-20.
116. Guastaldi RBF, Reis AMM, Figueras A, Secoli SR. Prevalence of potential drug-drug interactions in bone marrow transplant patients. *Int J Clin Pharm* 2011; 33:1002-9.

117. Gholaminezhad S, Hadjibabaie M, Gholami K, Javadi MR, Radfar M, Karimzadeh I, et al. Pattern and associated factors of potential drug-drug interactions in both pre- and early post-hematopoietic stem cell transplantation stages at a referral center in the Middle East. *Ann Hematol.* 2014;93(11):1913-22.
118. Trevisan DD, Silva JB, Oliveira HC, Secoli SR, Lima MH. Prevalence and clinical significance of potential drug-drug interaction in hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2015 Feb;75(2):393-400.
119. Valverde IA, da Silva MJ, Retto MP. Association between potential drug interactions and clinical outcomes in hematopoietic stem cell transplantations. *J Oncol Pharm Pract.* Julio de 2019;25(5):1105-11.
120. Sáez-Garrido M, Espuny-Miró A, Ruiz-Gómez A, Díaz-Carrasco MS. Drug-drug interactions in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: systematic review. *Farm Hosp.* 2021 Jun 3;45(4):184-192.
121. Amkreutz J, Koch A, Buendgens L, Muehlfeld A, Trautwein C, Eisert A. Prevalence and nature of potential drug-drug interactions among kidney transplant patients in a German intensive care unit. *Int J Clin Pharm.* 2017 Oct;39(5):1128-1139.
122. Tecen-Yucel K, Bayraktar-Ekincioglu A, Yildirim T, Yilmaz SR, Demirkan K, Erdem Y. Assessment of Clinically Relevant Drug Interactions by Online Programs in Renal Transplant Recipients. *J Manag Care Spec Pharm.* 2020 Oct;26(10):1291-1296.
123. Andrés González C, Romero Jiménez RM, Pérez VS. Drug interactions in liver transplant patients. *Eur J Clin Pharm.* 2013;15(5):344-350.
124. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30(2):239-45.
125. Horn JR, Hansten PD, Chan LN. Proposal for a new tool to evaluate drug interaction cases. *Ann Pharmacother.* 2007;41(4):674-680.

126. Lempers VJ, Martial LC, Schreuder MF, Blijlevens NM, Burger DM, Aarnoutse RE, Brüggemann RJ. Drug-interactions of azole antifungals with selected immunosuppressants in transplant patients: strategies for optimal management in clinical practice. *Curr Opin Pharmacol*. 2015 Oct; 24:38-44.
127. Haynes RB. Of the studies, syntheses, synopses, summaries, and systems: the “5S” evolution of information services for evidence-based healthcare decisions. *Evid Based Med* 2006; 11; 162-64.
128. Abarca J, Malone DC, Armstrong EP, Grizzle AJ, Hansten PD, van Bergen RC, Lipton RB. Concordance of severity ratings provided in four drug interaction compendia. *J Am Pharm Assoc* 2004;44(2):136-41.
129. Rodríguez-Terol A, Caraballo MO, Palma D, Santos-Ramos B, Molina T, Desongles T, Aguilar A. Quality of interaction database management systems. *Farm Hosp* 2009;33(3):134-46.
130. Barrons R. Evaluation of personal digital assistant software for drug interactions. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. 1 de marzo de 2004; 61:380-5.
131. Grupo de nuevas Tecnologías de la SEFH (TECNO). Disponible: https://gruposdetrabajo.sefh.es/tecno/index.php?option=com_content&view=article&id=1&Itemid= Acceso:19 de noviembre 2021.
132. Institute of Medicine (US) Committee on Quality of Health Care in America. *To Err is Human: Building a Safer Health System*. Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2000.
133. Dzau VJ, Shine KI. Two Decades Since To Err Is Human: Progress, but Still a "Chasm". *JAMA*. 2020 Dec 22;324(24):2489-2490.
134. Bates DW, Cullen D, Laird N, et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events: implications for prevention. ADE prevention study group *JAMA* 1995; 27: 29-34.

135. McMullen CK, Macey TA, Pope J, Gugerty B, Slot M, Lundeen P, Ash J, Carlson N. Effect of computerized prescriber order entry on pharmacy: experience of one health system. *Am J Health Syst Pharm*. 2015 Jan 15;72(2):133-42.
136. Ammenwerth E, Schnell-Inderst P, Machan C, Siebert U. The effect of electronic prescribing on medication errors and adverse drug events: A systematic review. *J Am Med Inform Assoc* 2008;15(5):585-600.
137. Delgado Sánchez O, Escrivá Torralba A, Vilanova Boltó M, Serrano López de las Hazas J, Crespí Monjo M, Pinteño Blanco M, Martínez López I, Tejada González P, Cervera Peris M, Fernández Cortés F, Puigventós Latorre F, Barroso Navarro M. A. Estudio comparativo de errores con prescripción electrónica versus prescripción manual. *Farm Hosp* 2005, Vol. 29. N.º 4, pp. 228-235.
138. McLeod M, Karampatakis GD, Heyligen L, McGinley A, Franklin BD. The impact of implementing a hospital electronic prescribing and administration system on clinical pharmacists' activities - a mixed methods study. *BMC Health Serv Res*. 2019 Mar 12;19(1):156.
139. Morales-Ríos O, Jasso-Gutiérrez L, Reyes-López A, Garduño-Espinosa J, Muñoz-Hernández O. Potential drug-drug interactions and their risk factors in pediatric patients admitted to the emergency department of a tertiary care hospital in Mexico. *PLoS One*. 2018;13(1):e0190882.
140. Wolters Kluwer. Lexicomp®. Database. Disponible: <https://www.wolterskluwercli.com/lexicomp-online/>
Acceso 7 enero, 2021.
141. IBM. IBM Micromedex® with Watson. Database. Disponible: <https://www.ibm.com/products/micromedex-with-watson/>
Acceso 7 enero, 2021.
142. Medscape®. Drug interaction checker. Disponible: <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker/>
Acceso 7 enero, 2021.

143. General Council of Official Associations of Pharmacists (Spain). Pharmaceutical knowledge database BOT PLUS. Disponible en: <https://www.portalfarma.com>. Acceso 7 enero, 2021.
144. CIMA. Online Centro de información de medicamentos de la agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS). Disponible: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
Acceso 7 enero, 2021.
145. Stockley. Interacciones farmacológicas. 2ª Edición. Pharma Editores. 2007. Barcelona.129
146. Tatro, DS. Drug interaction facts. St Louis, MO: Wolters Kluwer Health; 2014.
147. FarmaTools, dominion. Disponible: <https://www.dominion-global.com/FarmaTools-es/>
Acceso 8 noviembre, 2021.
148. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury Nephron Clin Pract. 2012; 120(4): c179-84.
149. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2014;37(Suppl. 1): S81–S90.
150. Williams B., Mancia G., Spiering W., Rosei E.A., Azizi M., Burnier M., et. al., ESC Scientific Document Group: 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018; 39: pp. 3021-3104.
151. Pasternak RC, Smith SC Jr, Bairey-Merz CN, Grundy SM, Cleeman JI, Lenfant C; American College of Cardiology; American Heart Association; National Heart, Lung and Blood Institute. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. J Am Coll Cardiol. 2002 Aug 7;40(3):567-72.
152. Zhang Y, Zhang R. Recent advances in analytical methods for the therapeutic drug monitoring of immunosuppressive drugs. Drug Test Anal. 2018 Jan;10(1):81-94.

153. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical. research involving human subjects. *JAMA*. 2013;310(20):2191-2194.
154. Glotzbecker B, Duncan C, Alyea E, Campbell B, Soiffer R. Important drug interactions in hematopoietic stem cell transplantation: what every physician should know. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012;18(7):989-1006.
155. Dodds-Ashley E. Management of drug and food interactions with azole antifungal agents in transplant recipients. *Pharmacotherapy*. 2010;30(8):842-54.
156. Saad AH, DePestel DD, Carver PL. Factors influencing the magnitude and clinical significance of drug interactions between azole antifungals and select immunosuppressants. *Pharmacotherapy*. 2006;26(12):1730-44.
157. Page, R.L. Pharmacokinetic drug-drug interactions between calcineurin inhibitors and proliferation signal inhibitors with anti-microbial agents: implications for therapeutic drug monitoring. *J Heart Lung Transplant*, 2011. 30(2): p. 124-35.
158. Abraham, M.A., et al., Efficacy and safety of low-dose ketoconazole (50 mg) to reduce the cost of cyclosporine in renal allograft recipients. *Transplant Proc*, 2003. 35(1): p. 215-6.
159. Valenzuela R, Torres JP, Salas C, Gajardo I, Palma J, Catalán P, Santolaya ME, Morales J. Drug interaction of voriconazole-cyclosporine in children undergoing hematopoietic stem cell transplantation (2013-2014). *Rev Chilena Infectol*. 2017 Feb;34(1):14-18.
160. Lempers VJC, Martial LC, Schreuder MF, et al. Drug-interactions of azole antifungals with selected immunosuppressants in transplant patients: strategies for optimal management in clinical practice. *Curr Opin Pharmacol*. 2015; 24:38-44.
161. Romero AJ, Le Pogamp P, Nilsson LG, Wood N. Effect of voriconazole on the pharmacokinetics of cyclosporine in renal transplant patients. *Clin Pharmacol Ther*. 2002 Apr;71(4):226-34.

162. Sparkes T, Lemonovich TL; AST Infectious Diseases Community of Practice. Interactions between anti-infective agents and immunosuppressants-Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019 Sep;33(9):e13510.
163. Vfend®. Voriconazol. Online Centro de información de medicamentos de la agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS). Disponible: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/79141/Ficha Técnica_79141.html.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/79141/Ficha_Técnica_79141.html.pdf)
Acceso 21 octubre, 2021.
164. Groll AH, Townsend R, Desai A, et al. Drug-drug interactions between triazole antifungal agents used to treat invasive aspergillosis and immunosuppressants metabolized by cytochrome P450 3A4. *Transpl Infect Dis*. 2017;19(5): e12751.
165. Kikuchi T, Mori T, Yamane A, Kato J, Kohashi S, Okamoto S. Variable magnitude of drug interaction between oral voriconazole and cyclosporine A in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Transplant*. 2012;26(5):E544-8.
166. Venkataramanan R, Zang S, Gayowski T, Singh N. Voriconazole inhibition of the metabolism of tacrolimus in a liver transplant recipient and in human liver microsomes. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46 (9):3091-3.
167. Capone D, Tarantino G, Gentile A, Sabbatini M, Polichetti G, Santangelo M, et al. Effects of voriconazole on tacrolimus metabolism in a kidney transplant recipient. *J Clin Pharm Ther*. 2010;35(1):121-4.
168. Pai, M.P. and S. Allen, Voriconazole inhibition of tacrolimus metabolism. *Clin Infect Dis*, 2003. 36(8): p. 1089-91.
169. Outeda Macías M SGP, Elberdín Pazos L, Martín Herranz MI. Management of Everolimus and Voriconazole Interaction in Lung Transplant Patients. 2016;38(3):305-12.

170. Surowiec D, DePestel DD, Carver PL. Concurrent administration of sirolimus and voriconazole: a pilot study assessing safety and approaches to appropriate management. *Pharmacotherapy*. 2008 Jun;28(6):719-29.
171. Marty FM, Lowry CM, Cutler CS, Campbell BJ, Fiumara K, Baden LR, Antin JH. Voriconazole and sirolimus coadministration after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2006 May;12(5):552-9.
172. Rapamune®. Sirolimus. Online Centro de información de medicamentos de la agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS). Disponible: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/01171013/FT_01171013.pdf
Acceso 21 octubre, 2021.
173. Mahnke CB, Sutton RM, Venkataramanan R, Michaels M, Kurland G, Boyle GJ, et al. Tacrolimus dosage requirements after initiation of azole antifungal therapy in pediatric thoracic organ transplantation. *Pediatr Transplant*. 2003;7(6):474-8.
174. Manez R, Martin M, Raman D, Silverman D, Jain A, Warty V, et al. Fluconazole therapy in transplant recipients receiving FK506. *Transplantation*. 1994;57(10):1521-3.
175. Mihara A, Mori T, Aisa Y, Yamazaki R, Iketani O, Tanigawara Y, et al. Greater impact of oral fluconazole on drug interaction with intravenous calcineurin inhibitors as compared with intravenous fluconazole. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008;64(1):89-91.
176. He J, Yu Y, Yin C, Liu H, Zou H, Ma J, Yang W, Liu Y, Zhong L, Chen X. Clinically significant drug-drug interaction between tacrolimus and fluconazole in stable renal transplant recipient and literature review. *J Clin Pharm Ther*. 2020 Apr;45(2):264-269.
177. Kawazoe H, Takiguchi Y, Tanaka H, et al. Change of the blood concentration of tacrolimus after the switch from fluconazole to voriconazole in patients receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Pharm Bull*. 2006;29(12):2528-2531.

178. Trifilio SM, Scheetz MH, Pi J, Mehta J. Tacrolimus use in adult allogeneic stem cell transplant recipients receiving voriconazole: preemptive dose modification and therapeutic drug monitoring. *Bone Marrow Transplant.* 2010;45(8):1352-1356.
179. Lumlertgul D, Noppakun K, Rojanasthien N, et al. Pharmacokinetic study of the combination of tacrolimus and fluconazole in renal transplant patients. *J Med Assoc Thai.* 2006;89(suppl 2): S73-S78.
180. Sud K, Singh B, Krishna VS, Thennarasu K, Kohli HS, Jha V, Gupta KL, Sakhuja V. Unpredictable cyclosporin--fluconazole interaction in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant.* 1999 Jul;14(7):1698-703.
181. Gu TM, Lewis JS, Le H, Bubalo JS. Comparative effects of fluconazole, posaconazole, and isavuconazole upon tacrolimus and cyclosporine serum concentrations. *J Oncol Pharm Pract.* 2021 jul 1:10781552211029046.
182. Pea F, Baccarani U, Tavio M, Cojutti P, Adani GL, Londero A, et al. Pharmacokinetic interaction between everolimus and antifungal triazoles in a liver transplant patient. *Ann Pharmacother.* 2008;42(11):1711-6.
183. Ghasemi G, Shahidi S, Farajzadegan Z, Shahidi S, Mohammadi M. Sirolimus Dose Requirement in Kidney Transplant Recipients in Iran. *Iran J Kidney Dis.* 2020 Dec;14(6):510-516.
184. López-Gil JA. Fluconazole-cyclosporine interaction: a dose-dependent effect? *Ann Pharmacother.* 1993 Apr;27(4):427-30.
185. Vanhove T, Annaert P, Knops N, de Loor H, de Hoon J, Kuypers DRJ. In vivo CYP3A4 activity does not predict the magnitude of interaction between itraconazole and tacrolimus from an extended-release formulation. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2019 Jan;124(1):50-55.

186. Capone D, Gentile A, Imperatore P, Palmiero G, Basile V. Effects of itraconazole on tacrolimus blood concentrations in a renal transplant recipient. *Ann Pharmacother.* 1999 oct;33(10):1124-5.
187. Leather H, Boyette RM, Tian L, Wingard JR. Pharmacokinetic Evaluation of the Drug Interaction between Intravenous Itraconazole and Intravenous Tacrolimus or Intravenous Cyclosporin A in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Biol Blood Marrow Transplant.* 1 de marzo de 2006;12(3):325-34.
188. Eschenauer, G., D.D. Depestel, and P.L. Carver, Comparison of echinocandin antifungals. *Ther Clin Risk Manag,* 2007. 3(1): p. 71-97.
189. Ullmann, A.J., Review of the safety, tolerability, and drug interactions of the new antifungal agents caspofungin and voriconazole. *Curr Med Res Opin,* 2003. 19(4): p. 263-71.
190. Caspofungina. Online Centro de información de medicamentos de la agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS). Disponible: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/81708/FT_81708.pdf
Acceso 21 octubre, 2021.
191. Jeong R, Quinn RR, Lentine KL, Lloyd A, Ravani P, Hemmelgarn B, Braam B, Garg AX, Wen K, Wong-Chan A, Gourishankar S, Lam NN. Outcomes Following Macrolide Use in Kidney Transplant Recipients. *Can J Kidney Health Dis.* 2019 Feb 21; 6:2054358119830706.
192. Chiang LH, Wu TH, Tsai TC, Lee WC. Coadministration of Erythromycin to Increase Tacrolimus Concentrations in Liver Transplant Recipients. *Transplant Proc.* 2019 Jun;51(5):1439-1441.
193. Kunicki, P.K. and M. Sobieszczanska-Malek, Pharmacokinetic interaction between tacrolimus and clarithromycin in a heart transplant patient. *Ther Drug Monit,* 2005. 27(1): p. 107-8.
194. Capone, D., et al., A pharmacokinetic interaction between clarithromycin and sirolimus in kidney transplant recipient. *Curr Drug Metab,* 2007. 8(4): p. 379-81.

195. Claesson, K., C. Brattstrom, and J.T. Burke, Sirolimus and erythromycin interaction: two cases. *Transplant Proc*, 2001. 33(3): p. 2136.
196. Kovarik, J.M., et al., Effect of multiple-dose erythromycin on everolimus pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol*, 2005. 61(1): p. 35-8.
197. Bachmann K, Jauregui L, Chandra R et al: Influence of a 3-day regimen of azithromycin on the disposition kinetics of cyclosporine A in stable renal transplant patients. *Pharmacol Res* 2003; 47:549-554.
198. Tuloup V, France M, Garreau R, Bleyzac N, Bourguignon L, Tod M, Goutelle S. Model-Based Comparative Analysis of Rifampicin and Rifabutin Drug-Drug Interaction Profile. *Antimicrob Agents Chemother*. 2021 Aug 17;65(9):e0104321.
199. Kovarik, J.M., et al., Effect of rifampin on apparent clearance of everolimus. *Ann Pharmacother*, 2002. 36(6): p. 981-5.
200. Yang Y, Huang X, Shi Y, et al. CYP3A5 genotype-dependent drug-drug interaction between tacrolimus and nifedipine in Chinese renal transplant patients. *Front Pharmacol*. 2021;5(12):692922.
201. Seifeldin RA, Marcos-Alvarez A, Gordon FD, Lewis WD, Jenkins RL. Nifedipine interaction with tacrolimus in liver transplant recipients. *Ann Pharmacother*. 1997;31(5):571-5.
202. Jones TE, Morris RG. Pharmacokinetic interaction between tacrolimus and diltiazem: dose-response relationship in kidney and liver transplant recipients. *Clin Pharmacokinet*. 2002;41(5):381-8.
203. Smith CL, Hampton EM, Pederson JA, et al. Influence of diltiazem on the pharmacokinetics and dose/cost relationships of cyclosporine in renal transplant patients. *J Am Soc Nephrol*. 1991;2:816.
204. Masri MA, Shakuntala V, Shanwaz M et al: Pharmacokinetics of cyclosporine in renal transplant patients on diltiazem. *Transplant Proc* 1994; 26:1921.

205. Kaijser KM, Johnsson C, Zezina L et al: Elevation of cyclosporin a blood levels during carvedilol treatment in renal transplant patients. *Clin Transplant* 1997; 11:577-581.
206. Zocor[®]. Simvastatina. Online Centro de información de medicamentos de la agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS). Disponible: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/58846/58846_ft.pdf
Acceso 21 octubre, 2021.
207. Neuvonen PJ, Niemi M, Backman JT. Drug interactions with lipid-lowering drugs: mechanisms and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther.* 2006 Dec;80(6):565-81.
208. Asberg A. Interactions between cyclosporin and lipid-lowering drugs: implications for organ transplant recipients. *Drugs.* 2003;63(4):367-78.
209. Álvarez Gutiérrez JM, López-Torres Hidalgo JD, Galdón Blesa P, García Ruiz EM, Naharro de Mora F. Interacciones farmacológicas de las estatinas. *Aten Primaria.* 2003;31(4):222-6.
210. Atorvastatina. Online Centro de información de medicamentos de la agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS). Disponible: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/75197/75197_ft.pdf
Acceso 21 octubre, 2021.
211. Fernández de Palencia Espinosa MÁ, Díaz Carrasco MS, Sánchez Salinas A, de la Rubia Nieto A, Miró AE. Potential drug-drug interactions in hospitalised haematological patients. *J Oncol Pharm Pract.* 2017 Sep;23(6):443-453.
212. Schouler L, Dumas F, Couzigou P, Janvier G, Winnock S, Saric J. Omeprazole-cyclosporin interaction. *Am J Gastroenterol.* 1991;86(8):1097.
213. Arranz R, Yañez E, Franceschi JL, Fernández-Rañada JM. More about omeprazole cyclosporine interaction. *Am J Gastroenterol* 1993;88(1):154-5.

214. Blohme I, Idstrom JP & Andersson T: A study of the interaction between omeprazole and cyclosporine in renal transplant patients. *Br J Clin Pharmacol* 1993; 35:156-160.
215. Maguire M: A clinically significant interaction between tacrolimus and multiple proton pump inhibitors in a kidney transplant recipient. *Pediatr Transplant Sep*, 2012; 16(6): E217-E220.
216. Pascual J, Marcén R, Orea OE, Navarro M, Alarcón MC, Ocaña J, Villafruela JJ, Burgos FJ, Ortuño J. Interaction between omeprazole and tacrolimus in renal allograft recipients: a clinical-analytical study. *Transplant Proc* 2005;37(9):3752-3.
217. Wadhwa NK, Schroeder TJ, O'Flaherty E et al: The effect of oral metoclopramide on the absorption of cyclosporine. *Transplant Proc* 1987; 19:1730-1733.
218. Thamer M, Chan JK, Ray NF, Vassalotti JA, Kimmel PL. Drug use concomitant with cyclosporine immunosuppressive therapy for 3 years after renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 1998;31(2):283-92.
219. Prescott WA, Callahan BL & Park JM: Tacrolimus toxicity associated with concomitant metoclopramide therapy. *Pharmacotherapy* April, 2004; 24(4):532-537.
220. Kuypers DR, Ekberg H, Grinyó J, Nashan B, Vincenti F, Snell P, Mamelok RD, Bouw RM. Mycophenolic acid exposure after administration of mycophenolate mofetil in the presence and absence of cyclosporine in renal transplant recipients. *Clin Pharmacokinet* 2009; 48:329-41.
221. Pou L, Brunet M, Cantarell C, Vidal E, Oppenheimer F, Monforte V, Vilardell J, Roman A, Martorell J, Capdevila L. Mycophenolic acid plasma concentration: influence of comedication. *Ther Drug Monit* 2001;23(1):35-8.
222. Aumente MD, Cárdenas M, Gago A et al. Sources of pharmacokinetic variability for mycophenolic acid in adult after lung transplantation. 32nd European Symposium on Clinical Pharmacy. Valencia. Spain. 29 octubre-1 noviembre 2003.

223. Kees MG, Steinke T, Moritz S et al: Omeprazole impairs the absorption of mycophenolate mofetil but not of enteric-coated mycophenolate sodium in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* Aug, 2012; 52(8):1265-1272.
224. Amkreutz J, Koch A, Buendgens L, Trautwein C, Eisert A. Clinical decision support systems differ in their ability to identify clinically relevant drug interactions of immunosuppressants in kidney transplant patients. *J Clin Pharm Ther.* 2017;42(3):276-285.
225. Fung KW, Kapusnik-Uner J, Cunningham J, Higby-Baker S, Bodenreider O. Comparison of three commercial knowledge bases for detection of drug-drug interactions in clinical decision support. *J Am Med Inform Assoc.* 2017;24(4):806-812.
226. Abbas A, Al-Shaibi S, Sankaralingam S, Awaisu A, Kattezhathu VS, Wongwiwatthananut S, Owusu YB. Determination of potential drug-drug interactions in prescription orders dispensed in a community pharmacy setting using Micromedex® and Lexicomp®: a retrospective observational study. *Int J Clin Pharm.* 2021 Nov 23.
227. Rodríguez-Terol A, Caraballo MO, Palma D, et al. Quality of interaction database management systems. *Farm Hosp.* 2009;33(3):134-146.
228. Fernández de Palencia Espinosa MÁ, Espuny Miró A, Díaz Carrasco MS. Consistency among two drug interaction compendia in onco-haematological inpatients. *Eur J Clin Pharm Aten Farm.* 2016;18(2):90-7.
229. Polidori P, Di Giorgio C, Provenzani A. Incidence of potential drug interactions in a transplant centre setting and relevance of electronic alerts for clinical practice support. *Inform Prim Care.* 2012;20(4):257-262.
230. Zenziper Straichman Y, Kurnik D, Matok I, et al. Prescriber response to computerized drug alerts for electronic prescriptions among hospitalized patients. *Int J Med Inform.* 2017; 107:70-75.

231. Moghaddas A, Adib-Majlesi M, Sabzghabae AM, Hajigholami A, Riechelmann R. Potential drug-drug Interactions in hospitalized cancer patients: a report from the Middle-East. *J Oncol Pharm Pract*. 2021;27(1):46-53.
232. Tavakoli-Ardakani M, Kazemian K, Salamzadeh J, Mehdizadeh M. Potential of drug interactions among hospitalized cancer patients in a developing country. *Iran J Pharm Res*. 2013;12(Suppl):175-182.
233. Sánchez Muñoz-Torrero JF, Barquilla P, Velasco R, et al. Adverse drug reactions in internal medicine units and associated risk factors. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010;66(12):1257-1264.
234. Duwez M, Chanoine S, Lepelley M, et al. Clinical evaluation of pharmacists' interventions on multidisciplinary lung transplant outpatients' management: results of a 7-year observational study. *BMJ Open*. 2020;10(11): e041563.
235. Peng CC, Glassman PA, Marks IR, et al. Retrospective drug utilization review: incidence of clinically relevant potential drug-drug interactions in a large ambulatory population. *J Manag Care Pharm*. 2003;9(6):513-522.
236. Park JW, Roh J-L, Lee S-W, et al. Effect of polypharmacy and potentially inappropriate medications on treatment and posttreatment courses in elderly patients with head and neck cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2016;142(5):1031-1040.
237. Degraeve AL, Moudio S, Haufroid V, Chaib Eddour D, Mourad M, Bindels LB, Elens L. Predictors of tacrolimus pharmacokinetic variability: current evidences and future perspectives. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2020 Sep;16(9):769-782.
238. Wojciechowski D, Wiseman A. Long-Term Immunosuppression Management: Opportunities and Uncertainties. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2021 Aug;16(8):1264-1271. doi: 10.2215/CJN.15040920. Epub 2021 Apr 14.

239. Shafiekhani M, Tarighati S, Mirzaei E, Namazi S. Evaluation and management of drug-drug interactions in patients hospitalized in nephrology and post-transplant wards in a teaching hospital. *J Pharm Care.* 2020;8(1):16-22.
240. Manias E, Kusljic S, Wu A. Interventions to reduce medication errors in adult medical and surgical settings: a systematic review. *Ther Adv Drug Saf.* 2020 Nov 12; 11:2042098620968309.
241. Turner JP, Jamsen KM, Shakib S, Singhal N, Prowse R, Bell JS. Polypharmacy cut-points in older people with cancer: how many medications are too many? *Support Care Cancer.* 2016;24(4):1831-40.

ANEXOS

10. ANEXOS

10.1. DIFUSIÓN CIENTÍFICA

Publicación revista científica:

Gago-Sánchez AI, Font P, Cárdenas M, Aumente MD, Del Prado JR, Calleja MÁ. Real clinical impact of drug-drug interactions of immunosuppressants in transplant patients. *Pharmacol Res Perspect.* 2021 Dec;9(6): e00892. doi: 10.1002/prp2.892. PMID: 34755493; PMCID: PMC8578873.

Comunicación oral a congreso nacional:

Presentación oral del Proyecto I+i “Impacto clínico real de interacciones medicamentosas de los fármacos inmunosupresores en pacientes trasplantados” seleccionado para su presentación en formato oral en el 64º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) con el lema "Somos SEFH" celebrado en Sevilla, del 17 al 19 de octubre de 2019.

Comunicaciones tipo poster oral a congresos internacionales:

Trabajo presentado al congreso Europeo de Farmacéuticos Hospitalario (European Association of Hospital Pharmacist (eahp) el cual, fue elegido como poster para su exposición oral: “Real clinical impact of drug-drug interactions of immunosuppressants in transplant patients”. EAHP 25th Anniversary Congress 23-28 March 2021 Gothenburg, Sweden.

10.2. OTRAS PUBLICACIONES RELACIONADAS

Capítulos libros:

Gago Sánchez AI y Del Castillo Caba D. Trasplante renal. Capítulo: Fármacos e interacciones medicamentosas en el trasplante renal, p 249-257. 2007. 1ª Edición. Fundación Renal Íñigo Álvarez de Toledo. Editorial. Médica panamericana. ISBN 13: 978-84-7903-957-8; ISBN 10: 84-7903-957-4.

A.I. Gago Sánchez, D. del Castillo Caba. *Trasplantomecum* 2006. 1ª Edición. Capítulo 2: Ciclosporina p 15-32. ISBN: 84-934784-3-1.

C. Moyano Peregrín, A.I. Gago Sánchez, L. González Burdiel y D. del Castillo Caba. Trasplantomecum 2010. 2ª Edición. Capítulo 1.1: Ciclosporina p 4-35. ISBN: 978-84-9926-107-2.

Póster en congreso regional:

Gago AI, Valverde L y Reyes M. Intervención farmacéutica en pacientes trasplantados. VI Congreso de Sociedad Andaluza de Farmacia Hospitalaria (SAFH). Córdoba. 16-18 abril 2009.

Comunicación oral en congreso internacional:

Aumente MD, Cárdenas M, Gago A et al. Sources of pharmacokinetic variability for mycophenolic acid in adult after lung transplantation. 32nd European Symposium on Clinical Pharmacy. Valencia. Spain. 29 octubre-1 noviembre 2003.

