



Farmacovigilancia activa en el escenario clínico

Q.F. Florencia Oricchio

Tesis de Doctorado

Programa de Posgrado en Química de la Facultad de Química
Universidad de la República

Directores: Dra. Q.F. Marta Vázquez

Dra. Q.F. Cecilia Maldonado

Noviembre 2024

Farmacovigilancia activa en el escenario clínico

Tribunal:

Dra. Q.F. Beatriz Munguía

Dr. Q.F. Eduardo Savio

Dra. María Cecilia Guillermo

Dra. Q.F. Marta Vázquez. Directora Académica

Dra. Q.F. Cecilia Maldonado, Directora

Esta tesis va dedicada a cada uno de los pacientes que participaron en el estudio, siendo ellos el motor de la farmacovigilancia.

Agradecimientos

A mis tutoras, Marta y Ceci, por trasmitirme su pasión por esta disciplina durante mis estudios de grado, por su acompañamiento, apoyo y gran confianza depositada en mi durante el desarrollo de esta tesis.

A todo el equipo del Área de Biofarmacia y Terapéutica del Departamento de Ciencias Farmacéuticas de la Facultad de Química: Natalia Guevara, Sabrina Acuña, Juan Pablo Barboza, Martín Umpierrez, Marianela Lorier, Alejandra Schiavo, Andrés Baptista, Patricia Rega, Yessica Imbriago, Manuel Ibarra, por su apoyo en la ejecución de los proyectos y por contagiar su entusiasmo y rigor científico en la investigación.

A la Dra. Luisa Rocha y todo su equipo del Departamento de Farmacobiología de la Sede Sur del Cinvestav en la Ciudad de México, especialmente a Christian Lizette Frías, por recibirme tan cálidamente y compartir su saber durante mi estadía.

A Lucía Pareja y todo su equipo del Centro Litoral Norte, especialmente a Agustina Muela, por su amplia generosidad y por instruirme en la aplicación de espectrometría de masas.

A Danilo Davyt y Luisina Rodriguez, por su apoyo y colaboración en el desarrollo de la técnica de dosificación de cannabidiol.

A los equipos que trabajaron en la ejecución de cada proyecto, especialmente a Leonella Luzardo, Ángel Leal, Mariana Stevenazzi y a todo el equipo de la Unidad Académica de Hematoncología por trabajar codo a codo durante esta tesis y confiar en el trabajo multidisciplinario.

A la Facultad de Química, el Diploma de Especialista en Farmacia Hospitalaria por el apoyo económico y de recursos.

A mis compañeras del MSP, en especial Mica, Carla y Lore, por su aliento y acompañamiento diario.

A las “pattsis” por los encuentros que llenan de energía.

A Joaquín, especialmente por su paciencia y escucha.

A mi familia (mamá, papá, Martín, Casti, Manuel, tíos y primos) por su apoyo incondicional.

Farmacovigilancia activa en el escenario clínico

Florencia Oricchio, Dr.

Programa de Posgrado en Química de la Facultad de Química

Universidad de la República

2024

DIRECTORAS: Dra. Q.F. Marta Vázquez. Profesora Libre, Área Biofarmacia y Terapéutica, Departamento de Ciencias Farmacéuticas; Dra. Q.F. Cecilia Maldonado, Profesora Titular, Área Biofarmacia y Terapéutica, Departamento de Ciencias Farmacéuticas

Resumen:

La farmacovigilancia tiene como fin contribuir con la evaluación continua de los beneficios, efectividad, daños y riesgos asociados a los medicamentos, mejorando así la salud pública. La complejidad y el dinamismo propio de esta disciplina hacen esencial la cooperación de todos los agentes implicados. Esta tesis refuerza y enfatiza el aporte de la academia, mediante la ejecución de diversos estudios de farmacovigilancia activa. El seguimiento farmacoterapéutico de la administración subcutánea de levetiracetam (uso *off-label*), apoyado en el monitoreo de las concentraciones plasmáticas, sugiere que su uso como tratamiento de crisis epilépticas y estatus epiléptico en pacientes en cuidados paliativos, cuando otras vías no están disponibles o son inadecuadas, es efectivo y bien tolerado. Mediante un modelo monocompartimental lineal con administración instantánea de fármaco se describe adecuadamente las concentraciones plasmáticas de levetiracetam y se estima su clearance aparente poblacional con un error aceptable.

La adherencia a diversos tratamientos (micofenolato, dolutegravir e inhibidores de la tirosinkinasa BCR:ABL), evaluada mediante diferentes mecanismos, muestra resultados dispares, pero siempre subóptimos. Destacando entre las herramientas empleadas para su evaluación, el uso de las simulaciones basadas en modelos farmacocinéticos poblacionales, siendo una herramienta novedosa en nuestro medio, que mediante comparación de los niveles plasmáticos experimentales con el resultado de la simulación permiten analizar posibles casos de falta de adherencia. A su vez, estos modelos mostraron ser de gran utilidad para comprender el impacto de diferentes variables sobre la respuesta farmacocinética a los fármacos en estudio.

El estudio de interacciones farmacológicas asociadas a la terapia con cannabinoides, muestra que a pesar de las sugerencias de potenciales interacciones, a partir de estudios *in vitro* y en animales, se cuenta con pocos estudios en humanos que evalúen la importancia clínica de las mismas. Los resultados del estudio realizado en nuestro medio, sugieren la presencia de interacción entre cannabidiol con ácido micofenólico y ciclosporina.

La polifarmacia e hiperpolifarmacia en pacientes oncohematológicos durante su internación y en seguimiento en policlínica conllevan a un gran número de potenciales interacciones farmacológicas. Además, dada la complejidad de estos pacientes y por tanto de su terapia, se asocian numerosas advertencias y recomendaciones. El estudio piloto de voriconazol en esta misma población refuerza nuevamente la gran utilidad del monitoreo terapéutico, con gran potencial para optimizar la efectividad del tratamiento y disminuir el riesgo de reacciones adversas. Adicionalmente, en dicho estudio, se presenta a la farmacogenética como posible herramienta para guiar el ajuste y optimización de las dosis. En todos estos trabajos, la incorporación del químico farmacéutico a los equipos de salud fue clave para la realización de estudios de farmacovigilancia activa desde una perspectiva multidisciplinaria.

Palabras clave: farmacovigilancia, seguridad, reacciones adversas, adherencia, interacciones farmacológicas, monitoreo terapéutico, modelos farmacocinéticos poblacionales, simulaciones farmacocinéticas.

Active pharmacovigilance in the clinical setting

Florencia Oricchio, Dr.

Graduate Program in Chemistry, Facultad de Química

Universidad de la República

2024

DIRECTOR: Marta Vázquez, PhD, Free Professor, Biopharmaceutics and Therapeutics Area, Pharmaceutical Sciences Department; Cecilia Maldonado, PhD, Professor, Biopharmaceutics and Therapeutics Area, Pharmaceutical Sciences Department.

Abstract:

Pharmacovigilance seeks to evaluate the benefits, effectiveness, harms, and risks associated with medications, improving the public health. Due to the complexity and dynamism of this science, the cooperation of all the involved agents is crucial. The different active pharmacovigilance studies conducted on this thesis, support and emphasizes the contribution of the academy. Pharmacotherapeutic follow-up of subcutaneous administration of levetiracetam (off-label use), supported by plasma concentration monitoring, suggests that its use as a treatment for epileptic seizures and status epilepticus in palliative care patients, when other routes are unavailable or inadequate, is effective and well-tolerated. A one-compartment linear model with instantaneous drug input adequately described levetiracetam plasma concentrations and the population apparent elimination clearance was estimated with an acceptable error.

Adherence to various treatments (mycophenolate, dolutegravir, and tyrosine kinase BCR:ABL inhibitors), assayed by different tools, shows diverse but always suboptimal results. The use of population pharmacokinetic simulations stands out as an incoming tool in our setting. It allows us to identify non-adherent patients by comparing experimental versus simulated concentrations. In addition, pharmacokinetics models help to understand the impact of different variables to the pharmacokinetic response. The study of pharmacological interactions associated with cannabinoid therapy shows that despite suggestions of potential interactions, based on *in vitro* and animal studies, there are few studies in humans that evaluate their clinical importance.

Based on our findings, an interaction between cannabidiol and mycophenolic acid is proposed.

Polypharmacy and hyperpolypharmacy in oncohematological patients during hospitalization and follow-up in a polyclinic lead to a large number of potential drug interactions. Furthermore, given the complexity of these patients and therefore their therapy, numerous warnings and recommendations are associated. The pilot study of voriconazole in this same population once again reinforces the great usefulness of therapeutic drug monitoring, with great potential to optimize the effectiveness of the treatment and reduce the risk of adverse reactions. Additionally, in this study, pharmacogenetics is presented as a possible tool to guide the adjustment and optimization of doses. In all these works, the presence of pharmacists in the healthcare team was key to carrying out active pharmacovigilance studies from a multidisciplinary perspective.

Keywords: pharmacovigilance, safety, adverse reactions, adherence, drug-drug interactions, therapeutic drug monitoring, pharmacokinetic models, pharmacokinetic simulations.

Índice

Lista de tablas.....	xi
Lista de figuras.....	xiv
Lista de apéndices	xvi
Lista de anexos	xvii
Lista de abreviaturas	xviii
Listado de publicaciones	xxii
Listado de participación en congresos	xxiii
INTRODUCCIÓN	26
CAPÍTULO 1. Seguridad y eficacia de la administración subcutánea de levetiracetam y caracterización de su farmacocinética	41
CAPÍTULO 2. Adherencia al tratamiento con micofenolato en pacientes con glomerulopatías	55
CAPÍTULO 3. Farmacovigilancia activa del tratamiento antirretroviral con dolutegravir en el escenario clínico: un estudio piloto.....	78
CAPÍTULO 4. Nuevas herramientas terapéuticas: evaluación de las interacciones farmacológicas de cannabinoides	95
CAPÍTULO 5. Seguimiento farmacoterapéutico de pacientes oncohematológicos durante su internación.....	143
CAPÍTULO 6: Farmacovigilancia activa de formulaciones orales de voriconazol en el escenario clínico: estudio piloto.....	191
CAPÍTULO 7. Incorporación del químico farmacéutico al equipo de seguimiento de pacientes en la policlínica de neoplasias mieloproliferativas crónicas: una mirada integral para potenciar la seguridad y efectividad	209
CONCLUSIONES	252
APÉNDICE I: Dosificación de Levetiracetam en plasma por HPLC-UV procedimiento y validación	257
APÉNDICE II: Cuestionario de adherencia en pacientes bajo tratamiento con micofenolato	263
APÉNDICE III: Dosificación de ácido micofenólico en plasma por HPLC-UV procedimiento y validación.....	267
APÉNDICE IV: Dosificación de dolutegravir en plasma por HPLC-UV procedimiento y validación	275
APÉNDICE V: Dosificación de cannabidiol en plasma por HPLC-MS/MS procedimiento y validación	282
APÉNDICE VI: Ejemplo de ficha de paciente entregada al cuerpo médico	290
APÉNDICE VII: Interacciones fármaco-fármaco.	300

APÉNDICE VIII: Interacciones fármaco-alimento	325
ANEXO I: Dosificación de lamotrigina en plasma por HPLC-UV procedimiento de rutina de la Unidad de Monitoreo de Medicamentos	333
ANEXO II: Dosificación de voriconazol en plasma por HPLC-UV procedimiento de la Unidad de Monitoreo de Medicamentos	336
ANEXO III: Recomendación de dosis en función del fenotipo de CYP2C19 en adultos, de acuerdo con Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG).....	339

Lista de tablas

Tabla 1: Algoritmo de Naranjo.....	44
Tabla 2: Datos demográficos y otras características de la población en estudio.....	46
Tabla 3: Datos sobre la administración SC de LEV y RAs.....	47
Tabla 4: pH y osmolalidad de las soluciones de perfusión de LEV (500mg/100 mL; 1000 mg/100 mL y 1500mg/100 mL).....	48
Tabla 5: Estimadores del análisis farmacocinético poblacional de las concentraciones plasmática de LEV en la administración SC.	50
Tabla 6: Criterios de no adherencia empleados en el cuestionario.....	58
Tabla 7: Resultados de no adherencia respecto a los diferentes criterios empleados en el cuestionario.....	61
Tabla 8: Comparación de pacientes no adherentes y adherentes de acuerdo al cuestionario.....	63
Tabla 9: Análisis univariado de pacientes con $C_0 < 3,0$ mg/L (n=12) vs pacientes con $C_0 > 3,0$ mg/L (n=12).....	66
Tabla 10: Resultados de concentración plasmática experimentales y de la simulación.	67
Tabla 11: Análisis univariado de pacientes con ABC 0-12 sim, dentro y fuera del rango terapéutico poblacional reportado en literatura (30-60 mg.h/L).....	69
Tabla 12: Niveles plasmáticos de AMF experimentales y simulados por paciente junto a la clasificación de adherencia.....	71
Tabla 13: Cuestionario simplificado de adherencia a medicación (SMAQ)	81
Tabla 14: Características sociodemográficas y datos paraclínicos de los pacientes (n=21)	83
Tabla 15: Resultados de concentraciones plasmáticas experimentales y simuladas, adherencia y RAs.	85
Tabla 16: Evaluación de adherencia por cuestionario (SMAQ) y retiro de medicación. .	88
Tabla 17: Reacciones adversas halladas y su frecuencia	89
Tabla 18: Interacciones farmacocinéticas con CBD y/o THC como fármaco precipitante.	108
Tabla 19: Interacciones farmacocinéticas con CBD y/o THC como fármaco objeto.	113

Tabla 20: Resultados de paraclínica y dosificación de fármacos en el período de seguimiento.....	120
Tabla 21: Concentraciones plasmáticas de CBD por paciente.	123
Tabla 22: Evolución de las concentraciones plasmáticas de CBD y demás anticonvulsivantes coadministrados.	127
Tabla 23: Nivel de evidencia de las interacciones fármaco-fármaco	146
Tabla 24: Nivel de severidad de las interacciones fármaco-fármaco	146
Tabla 25: Población de pacientes relevados de la sala de hematocológica.....	147
Tabla 26: Frecuencia de prescripción de fármacos.....	149
Tabla 27: Resumen de las interacciones fármaco-fármaco y su clasificación	151
Tabla 28: Combinación de fármacos prescritos con riesgo de prolongar el intervalo QT.	152
Tabla 29: Interacciones farmacocinéticas con antibióticos como fármaco objeto	159
Tabla 30: Interacciones farmacocinéticas con antibióticos como fármaco precipitante.	159
Tabla 31: Recomendaciones respecto a la administración de fármacos	164
Tabla 32: Fenotipos de CYP2C19 en función del genotipo.	193
Tabla 33: Severidad de alteración del funcional hepático	196
Tabla 34: Resultados estratificados por razón de tratamiento	197
Tabla 35: Concentraciones plasmáticas estratificadas por fenotipo de CYP2C19.	197
Tabla 36: Pacientes con dosificaciones fuera del rango terapéutico poblacional.....	198
Tabla 37: Alteración de enzimas hepáticas durante el tratamiento con voriconazol ...	200
Tabla 38: Población de la policlínica de neoplasias mieloproliferativas crónicas entrevistada en el período de noviembre 2022 a setiembre 2023.	214
Tabla 39: Comedicación con mayor frecuencia de prescripción	215
Tabla 40: Advertencias respecto a la terapia con inhibidores de la tirosín-quinasa.....	217
Tabla 41: Frecuencia de reacciones adversas para los ITKs junto con su imputabilidad y severidad	219
Tabla 42: Advertencias relacionadas a la administración de HX, ruxolitinib y anagrelide	223
Tabla 43 : Frecuencia de reacciones adversas para hidroxiaurea junto con su imputabilidad y severidad	224

Tabla 44: Interacciones farmacocinéticas que involucran inhibidores de la tirosinquinasa.....	225
Tabla 45: Interacciones farmacodinámicas que involucran inhibidores de la tirosinquinasa.....	227
Tabla 46: Interacciones fármaco-fármaco que involucran AAS y Clopidogrel	229
Tabla 47: Interacciones fármaco-fármaco sin incluir fármacos implicados en el tratamiento de neoplasias mieloproliferativas.....	231
Tabla 48: Interacciones fármaco-planta medicinal.....	232
Tabla 49: Interacciones fármaco-cannabinoides	234

Lista de figuras

Figura 1: Esquema de problemas relacionados a los medicamentos comprendidos en el alcance de farmacovigilancia.....	28
Figura 2: Media de concentraciones plasmáticas de LEV tras la administración SC de 1000 mg/día (10 determinaciones) y 2000 mg/día (8 determinaciones).	49
Figura 3: Modelo monocompartmental con una administración instantánea que describe las concentraciones plasmáticas de LEV.....	49
Figura 4: Gráficos de diagnóstico correspondientes a la evaluación de ajuste del modelo.	50
Figura 5: Esquema de la absorción y eliminación del AMF.....	56
Figura 6: Detalle de respuestas al test de Morisky-Green	62
Figura 7: Distribución de la concentración a predosis de AMF (mg/L) en pacientes adherentes y no adherentes según los resultados del cuestionario.	67
Figura 8: Correlación entre la media de $C_{0\text{ sim}}$ y CL_{Cr}	68
Figura 9: Correlación entre $ABC_{0-12\text{ sim}}$ y CL_{Cr}	68
Figura 10: Comparación de los resultados de adherencia obtenidos por los diferentes métodos empleados [Cuestionario (al menos un indicador), test de Morisky-Green y niveles plasmáticos] para los pacientes en tratamiento con MMF (N=22)	70
Figura 11: Esquema del modelo farmacocinético poblacional empleado para la predicción de las concentraciones plasmáticas.....	82
Figura 12: Enzimas de fase 1 y 2 y transportadores de eflujo implicados en las interacciones fármaco-cannabinoides.....	98
Figura 13: Esquema simplificado del metabolismo de tamoxifeno	104
Figura 14: Posible mecanismo implicado en la interacción farmacocinética de CBD y lamotrigina.	125
Figura 15: Resumen de interacciones fármaco-fármaco que involucran fármacos antineoplásicos.....	154
Figura 16: Representación de la eliminación renal de metotrexato y los mecanismos de interacción con otros fármacos.	156
Figura 17: Mecanismos por los cuales enalapril y losartán provocan hiperpotasemia	162
Figura 18: Estructura química del VCZ.....	192

Figura 19: Generación del cromosoma Philadelphia, característico de la leucemia mieloide crónica.....	209
Figura 20: Posibles factores desencadenantes de hepatotoxicidad observada como reacción adversa a nilotinib.....	222

Lista de apéndices

APÉNDICE I: Dosificación de Levetiracetam en plasma por HPLC-UV procedimiento y validación	257
APÉNDICE II: Cuestionario de adherencia en pacientes bajo tratamiento con micofenolato	263
APÉNDICE III: Dosificación de ácido micofenólico en plasma por HPLC-UV procedimiento y validación.....	267
APÉNDICE IV: Dosificación de dolutegravir en plasma por HPLC-UV procedimiento y validación	275
APÉNDICE V: Dosificación de cannabidiol en plasma por HPLC-MS/MS procedimiento y validación	282
APÉNDICE VI: Ejemplo de ficha de paciente entregada al cuerpo médico	290
APÉNDICE VII: Interacciones fármaco-fármaco.	300
APÉNDICE VIII: Interacciones fármaco-alimento	325
APÉNDICE IX: Ficha de relevamiento y planilla de seguimiento de la medicación	330

Lista de anexos

ANEXO I: Dosificación de lamotrigina en plasma por HPLC-UV procedimiento de rutina de la Unidad de Monitoreo de Medicamentos	330
ANEXO II: Recomendación de dosis en función del fenotipo de CYP2C19 en adultos, de acuerdo con Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG). ¹	339
ANEXO III: Recomendación de dosis en función del fenotipo de CYP2C19 en adultos, de acuerdo con Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC). ¹	340
ANEXO IV: Dosificación de voriconazol en plasma por HPLC-UV procedimiento de la Unidad de Monitoreo de Medicamentos	336

Lista de abreviaturas

AAS: ácido acetilsalicílico

ABC: área bajo la curva concentración plasmática-tiempo

AINEs: antiinflamatorios no esteroideos

ALT: alanina aminotransferasa

ARA II: antagonistas de los receptores de angiotensina II

AST: aspartato aminotransferasa

BD: bilirrubina directa

BT: bilirrubina total

C₀: concentración predosis

C₂: concentración 2 horas posdosis

CBD: cannabidiol

CBG: cannabigerol

CBN: cannabinol

CBZ: carbamazepina

CES: carboxilesterasa

C_{exp}: concentraciones plasmáticas experimentales

CIM: concentración inhibitoria mínima

CL: clearance

CL_{cr}: clearance de creatinina

CL/F: clearance aparente

C_{máx}: concentración máxima

CP: concentración plasmática

CPA: ciclofosfamida

CPIC: *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium*

CsA: ciclosporina

C_{sim}: concentraciones plasmáticas simuladas

CTCAE: criterios comunes de terminología para eventos adversos

CV: coeficiente de variación

CYP450: citocromo P450

DFH: fenitoína

DPA: ácido valproico

DPWG: *Dutch Pharmacogenetics Working Group*

DTG: dolutegravir

DXM: dexametasona

ECL: células enterocromafines

eGFR: tasa de filtración glomerular estimada

EMA: Agencia Europea de Medicamentos

ERT: enfermedad renal terminal

FA: fosfatasa alcalina

FAC: fármacos anticonvulsivantes

FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos

FTM: Formulario Terapéutico de Medicamentos

GGT: gamma-glutamil transferasa

HA: hidróxido de aluminio

HM: hidróxido de magnesio

HPLC: cromatografía líquida de alta eficacia

HX: hidroxiurea

IBPs: inhibidores de la bomba de protones

IECAs: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

IFA: interacciones fármaco-alimento

IFF: interacción fármaco-fármaco

IM: metabolizador intermedio

INI: inhibidor de la integrasa

INR: International Normalized Ratio

INTR: inhibidores nucleosídicos/nucleotídicos de la transcriptasa reversa (INTR)

IPA: aspergilosis pulmonar invasiva

ITK: inhibidores de la tirosinkinasa

LAM: leucemia mieloide aguda

LEV: levetiracetam

LMC: leucemia mieloide crónica

LNH: linfoma no Hodgkin

LOQ: límite de cuantificación

LTG: lamotrigina
LS: límite superior normal
MFP: mielofibrosis primaria
MMF: micofenolato de mofetilo
MSP: Ministerio de Salud Pública
MTX: metotrexato
NM: metabolizador normal
NMP: neoplasias mieloproliferativas
OAT: transportadores de aniones orgánicos
OMS: Organización Mundial de la Salud
OPS: Organización Panamericana de la Salud
P5: percentil 5
P95: percentil 95
PD: farmacodinámica
P-gp: P-glicoproteína
PK: farmacocinética
PM: metabolizador pobre o lento
PopPK: farmacocinético poblacional
PV: policitemia vera
PVVIH: personas que viven con VIH
Q.F.: químico farmacéutico
RA: reacción adversa
RFP: rifampicina
RM: metabolizador rápido
SC: administración subcutánea
SD: desvío estándar
SMAQ: cuestionario simplificado de adherencia a medicación
SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona
 $t_{1/2}$: semivida de eliminación
TARV: tratamiento antirretroviral
TB: tuberculosis
TdP: *torsade de pointes*

TE: trombocitemia esencial

TFR: remisión libre de tratamiento

THC: delta-9-tetrahydro-cannabinol

UGT: uridinadifosfato glucuroniltransferasa

URM: metabolizador ultra rápido

VB: valor basal

VCZ: voriconazol

V/F: volumen de distribución aparente

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

Listado de publicaciones

- Papa P, **Oricchio F**, Ginés M, Maldonado C, Tashjian A, et al. Pharmacokinetics of Subcutaneous Levetiracetam in Palliative Care Patients. *J Palliat Med.* 2021; 24(2):248-251.
- **Oricchio F**, González P, Tessore C, Ghelfi C, Maldonado C, Vázquez M, et al. Low adherence to mycophenolic acid in patients with lupus nephritis: assessment using the 4-item Morisky Medication Adherence Scale and plasma levels. *Nefrol. Latinoam.* 2023; 20.
- Cuñetti L, **Oricchio F**, Vázquez M, Peyraube R, Manzo L, et al. Drug-Drug interaction between Cannabidiol, Cyclosporine, and Mycophenolate Mofetil: A case report, *Transplant Proc.* 2024;56(1):252-256.
- Maldonado C, Peyraube R, Fagiolino P, **Oricchio F**, Cuñetti L, et al. Human Data on Pharmacokinetic Interactions of Cannabinoids: A Narrative Review. *Curr Pharm Des.* [Internet]. 2024.
- **Oricchio F**, Leal A, Maldonado C, Vázquez M, Cabrera S. Application of a population pharmacokinetic model for the follow-up of patients undergoing treatment with dolutegravir: Pilot study. *Rev. Med. Urug.* [Internet]. 2024; 40(1): e202.

Listado de participación en congresos

Presentación oral

- **Farmacovigilancia Activa en el escenario clínico.** Oricchio F. (2019) II Congreso de Química Farmacéutica, Montevideo, Uruguay.

Pósters

- **Subcutaneous levetiracetam in the management of seizures in the palliative care setting.** Oricchio F, Maldonado C, Ibarra M, Vázquez M, Fagiolino P, Papa P, Ginés M, Tashjian A, Percovich M and Pedragosa B. (2019) 17th IATDMCT Congress, Foz do Iguacu, Brasil.
- **Adherence in patients with glomerulopathies under treatment with Mycophenolic Acid.** Oricchio F, Luzardo L, González P, Tessore C, Ghelfi C, Maldonado C, Vázquez M. (2020) VII Simpósio Internacional Do Cuidado Farmacéutico. Universidade Federal De Alfenas -UNIFAL-MG. On-line
- **Adherencia en pacientes con glomerulopatías bajo tratamiento con Ácido Micofenólico: evaluación mediante cuestionario y niveles plasmáticos.** Oricchio F, González P, Tessore C, Ghelfi C, Maldonado C, Vázquez M, Noboa O, Ottati G, Luzardo L. (2021) XIX Congreso Latinoamericano de Nefrología e Hipertensión. On-line
- **Baja adherencia al Micofenolato en nefritis lúpica: primera experiencia con determinación plasmática de ácido micofenólico en nuestro medio.** Oricchio F, González P, Tessore C, Ghelfi C, Maldonado C, Vázquez M, Noboa O, Ottati G, Luzardo L. (2021) Semana Académica del Hospital de Clínicas, Montevideo, Uruguay. E-poster

- **Aunando estrategias para la evaluación de adherencia en pacientes VIH bajo tratamiento con Dolutegravir.** Oricchio F, Leal A , Maldonado C, Vázquez M, Cabrera S. (2022) XIX Congreso Internacional de la OFIL, XXV Jornadas de Farmacia Hospitalaria, 8o Congreso Nacional de Servicios Farmacéuticos y III Congreso de la Red Latinoamericana para el Uso Seguro de Medicamentos, Montevideo, Uruguay.
- **Seguimiento farmacoterapéutico de pacientes con neoplasias mieloproliferativas atendidos en policlínica.** Oricchio F, Barboza JP, Bertola P, Acuña S, Soto L, Simovic D, Acosta S, Ranero S, Stevenazzi M, Maldonado C, Vázquez M. (2023) 1eras. Jornadas Integradas de la Unidad Académica de Hematología, Montevideo, Uruguay.
- **Registro epidemiológico de Leucemia Mieloide Crónica: Subanálisis farmacoterapéutico.** Oricchio F, Barboza JP, Bertola P, Acuña S, Soto L, Simovic D, Acosta S, Ranero S, Stevenazzi M, Maldonado C, Vázquez M. (2023) Semana Académica Hospital de Clínicas. Montevideo, Uruguay. E-póster.
- **Seguimiento farmacoterapéutico de paciente con obesidad severa y leucemia mieloide crónica: Un abordaje multidisciplinario.** Oricchio F, Barboza JP, Ramírez F, Maldonado C, Vázquez M, Matosas V, Stevenazzi M. (2024) 2ª Jornadas Integradas de la Unidad Académica de Hematología, Montevideo, Uruguay
- **Seguimiento farmacoterapéutico de paciente con obesidad severa y leucemia mieloide crónica: Un abordaje multidisciplinario.** Oricchio F, Barboza JP, Ramírez F Maldonado C, Vázquez M, Matosas V, Stevenazzi M. (2024) Semana Académica Hospital de Clínicas. Montevideo, Uruguay. E-póster.

- **Pharmacotherapeutic follow-up of a patient with severe obesity and chronic myeloid leukemia: A case report.** Oricchio F, Barboza JP, Ramírez F, Maldonado C, Vázquez M, Matosas V, Stevenazzi M. (2024) ESH - iCMLf 26th Annual John Goldman Conference on Chronic Myeloid Leukemia: Biology and Therapy, Praga, República Checa.

INTRODUCCIÓN

Desde el descubrimiento de una nueva molécula hasta la aprobación de un nuevo medicamento para su comercialización suelen transcurrir muchos años. Durante los mismos se realizan estudios preclínicos e investigación clínica. Pero el estudio del producto no culmina aquí, sino que continúa con los conocidos estudios fase IV cuya finalidad es obtener mayor información sobre la seguridad y efectividad del fármaco una vez que el mismo se encuentra en el mercado.¹ En esta fase se pretende descubrir posibles reacciones adversas (RAs) a largo plazo, comprobar la frecuencia de las RAs reveladas en las etapas previas, detectar interacciones de relevancia clínica, evaluar el efecto sobre determinadas patologías, realizar estudios de morbilidad y mortalidad, entre otras. De esto se desprende claramente que el solo hecho de que un fármaco se encuentre autorizado para su comercialización no implica que se conozca todo sobre su seguridad y efectividad y mucho menos que este sea 100% seguro y efectivo dado que esto último es una utopía. Es en este contexto que surge la farmacovigilancia, definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como: “la ciencia y las actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de las RAs de los medicamentos o cualquier otro problema de salud relacionado con ellos.”¹

La farmacovigilancia implica el estudio de los fármacos en sus condiciones reales de uso, fuera de las protecciones brindadas en estudios más controlados, como lo son los ensayos clínicos llevados a cabo en las etapas previas a su aprobación. Adicionalmente, las condiciones reales de uso de los medicamentos presentan complejidad extra respecto a los ensayos clínicos dada la presencia de múltiples patologías y/o polimedicación.¹

En el pasado era común el enfoque de la farmacovigilancia desde la recopilación de RAs. Sin embargo, se trata de una disciplina mucho más amplia, con acciones que pueden llevar a impactos de igual o mayor magnitud que el conocimiento sobre las RAs de un fármaco, Figura 1. La farmacovigilancia también estudia el uso de medicamentos fuera de las indicaciones aprobadas, el uso de productos subestándares, el abuso y el uso incorrecto, las interacciones entre fármacos, de

estos últimos con otras sustancias químicas y alimentos, evalúa la relación riesgo-beneficio y la efectividad de los medicamentos y promueve el uso racional, seguro y efectivo (contemplando incluso la rentabilidad). Además, los sistemas de farmacovigilancia deben tener dentro sus objetivos la formación y comunicación dirigida a profesionales de salud y usuarios en general.¹

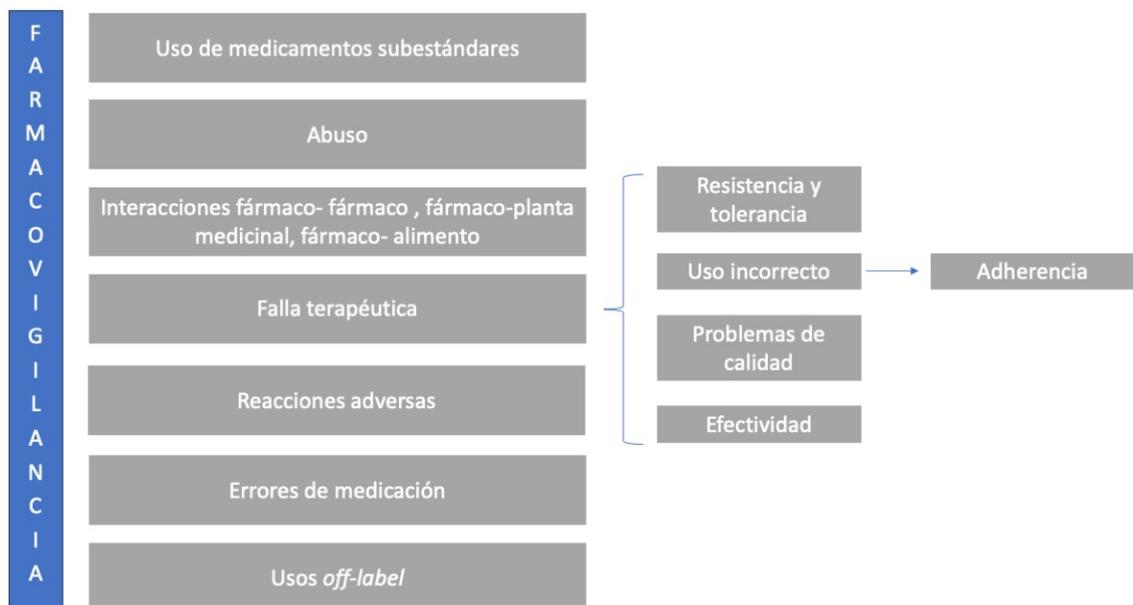
El enfoque actual de farmacovigilancia se centra en la evaluación continua del riesgo/beneficio asociado a la terapia. Es evidente que toda terapia lleva asociada un riesgo, entendiéndose que los riesgos crecen al aumentar la probabilidad de ocurrencia o cuando la magnitud del acontecimiento es mayor (evento más grave). Se definen dos fases principales para este nuevo enfoque de farmacovigilancia: análisis y gestión del riesgo. El análisis de los riesgos, constituye la etapa en que se identifican, estiman y evalúan los riesgos, mientras que la gestión del riesgo consiste en medidas reguladoras que implican comunicación del riesgo y su prevención. Las medidas reguladoras a tomar para reducción del riesgo dependen del nivel de aceptabilidad del mismo. Así por ejemplo, si se estima un riesgo aceptable en las condiciones de uso autorizadas simplemente se informa sobre el riesgo y sus medidas de prevención. Sin embargo, en caso de que el riesgo sea aceptable solo en ciertas condiciones las medidas van a implicar cambios como ser: restricción en las indicaciones o introducción de contraindicaciones, indicación de monitoreo mediante determinados análisis clínicos o paraclínicos o restricción de presentaciones, entre otros. Adicionalmente si se concluye un riesgo inaceptable, puede ser necesario medidas como retiro del mercado. La comunicación del riesgo, surge ante todo por el derecho de la población a conocer los riesgos asociados a sus terapias. Pero de forma adicional, la comunicación, tanto al personal de salud como a los pacientes, constituye per se una estrategia de prevención del riesgo. Así por ejemplo, estar adecuadamente informados respecto a un determinado evento adverso o interacción farmacológica aumentará las probabilidades de su detección y acción en respuesta.

El fin último del análisis y gestión de riesgos es garantizar que los beneficios obtenidos con el fármaco superan, con el mayor margen posible, los riesgos asociados a este. Esta relación riesgo/beneficio es algo dinámico que varía en el tiempo conforme se obtiene mayor información respecto a las terapias e incluso se

ve afectada por el propio avance de la ciencia, por ello la gran importancia de su evaluación de forma continua.²

Para cumplir con los objetivos de la farmacovigilancia existen distintos métodos entre los cuales se encuentra la notificación espontánea, procedimientos de farmacovigilancia activa (centrados en el medicamento o en el paciente) y estudios epidemiológicos. Dado que la notificación espontánea en general es deficiente y que la misma se centra en las RAs de los medicamentos, toman una gran importancia los métodos de farmacovigilancia activa.¹⁻⁵ Estos últimos consisten en la recolección sistemática y detallada de datos, abarcan estudios sobre utilización y eficacia y proporcionan mayor sensibilidad respecto a la seguridad que los estudios de farmacovigilancia pasiva.²

Figura 1: Esquema de problemas relacionados a los medicamentos comprendidos en el alcance de farmacovigilancia.



La falla terapéutica: Un problema a abarcar desde la farmacovigilancia

La falla terapéutica (sinónimos: ineficacia, inefectividad y respuesta terapéutica disminuida), es definida por la OMS como “fallo inesperado de un medicamento en producir el efecto previsto como lo determinó previamente la investigación científica”, se encuentra comprendida dentro de los problemas relacionados con medicamentos y constituye por tanto un asunto de farmacovigilancia.⁶

Se trata de un problema muy frecuente, sobre todo en los países de América Latina. De acuerdo con un informe realizado por el Ministerio de Salud de Panamá el 6,3% de los reportes recibidos entre enero y agosto de 2023 en el Centro Nacional de Farmacovigilancia corresponden a sospecha de falla terapéutica.⁷ Ruiz-Garzón *et al* tras analizar los ingresos en una unidad de cuidados paliativos, hallaron que el 2% se debe a falla terapéutica, constituyendo el 20% de las RAs asociadas a esta población.^{8,9}

Los motivos de una falla terapéutica son variados, incluyendo la falta de efectividad del fármaco, un uso inadecuado, problemas de calidad del producto, interacciones farmacológicas, resistencia y tolerancia, entre otros.⁶

Durante los estudios clínicos se evalúa la probabilidad de respuesta (mejoría clínica) de los pacientes en tratamiento con el producto en estudio *versus* placebo o la mejor terapia disponible en el momento del estudio. Sin embargo, luego en condiciones reales de uso, existen factores adicionales que pueden interferir con la respuesta observada, surgiendo entonces un nuevo concepto “efectividad”, que hace referencia a la respuesta observada en la práctica clínica diaria.¹⁰⁻¹²

Los problemas de calidad del producto pueden ser ocasionados por desconformidades en los análisis de calidad, deficiencias de los sistemas de almacenamiento, falsificación o adulteración. A su vez dentro de los problemas de calidad del producto se encuentra la posible falta de equivalencia biofarmacéutica. Esto quiere decir que ante la administración de dos equivalentes farmacéuticos (misma molécula, misma forma farmacéutica, misma dosis, mismas indicaciones) podría existir diferencias en la velocidad y cantidad de fármaco que alcanza la circulación sistémica y esto podría reflejarse en diferencias en lograr el efecto terapéutico y/o en las RAs observadas. Dado que la normativa uruguaya actual contempla la demostración de equivalencia biofarmacéutica estableciendo un listado de fármacos con prioridad a ser evaluados, nos encontramos en camino hacia la demostración de equivalencia biofarmacéutica de los productos en el mercado y por tanto la realidad actual implica la coexistencia de equivalentes farmacéuticos que aún no han demostrado equivalencia biofarmacéutica. Es por esto que se debe vigilar el intercambio de marcas comerciales en pacientes sobre todo cuando se trata

de fármacos de riesgo sanitario alto. Si bien los problemas de calidad pueden ser advertidos a partir de reportes de falla terapéutica, los sistemas de farmacovigilancia no son el método más eficiente para su investigación, sino que deben ser seguidos mediante la verificación del cumplimiento de la normativa asociada a la comercialización de medicamentos (incluyendo el cumplimiento de buenas prácticas de fabricación y laboratorio) y muestreo de productos en el mercado.

En dos estudios realizados en Colombia, González *et al*¹⁰ y Henao y *et al*¹³, la mayoría de los reportes de falla terapéutica, excluyendo los que no se contaba con información suficiente, correspondían a un mal uso de los medicamentos. El mal uso de los medicamentos lleva a complicaciones de la enfermedad y por tanto disminución de la calidad de vida del paciente y desperdicio de recursos. El uso inadecuado abarca tanto la prescripción de una dosis o duración de tratamiento incorrecta y una indicación incorrecta, como la falta de adherencia terapéutica. Esta última se define como “el grado en que el comportamiento de una persona, se corresponde con las recomendaciones acordadas con un prestador de asistencia sanitaria”.¹⁴ Se puede notar que en esta definición el paciente no tiene un rol pasivo ya que las recomendaciones fueron “acordadas”, lo que implica un involucramiento y aceptación por parte del mismo. Esto es lo que diferencia los términos adherencia terapéutica y cumplimiento terapéutico, empleado con anterioridad. En países desarrollados la adherencia promedio a tratamientos a largo plazo es del 50% y se estima que en países subdesarrollados ha de ser menor.¹⁴

La falta de adherencia tiene numerosas consecuencias negativas, entre las que podríamos mencionar aumento de la morbi-mortalidad, atrasos o errores en el diagnóstico y tratamiento adecuado, aumento de costos para el sistema de salud, utilización ineficiente de los recursos y debilitamiento del vínculo entre paciente y personal de la salud.^{14,15,16}

Usualmente la no adherencia al tratamiento no es reportada de forma voluntaria por los pacientes y por tanto es inadvertida por el médico tratante, por ello su evaluación en la clínica se vuelve un desafío. Existen varios métodos para evaluar la adherencia, algunos de ellos cargados de mayor subjetividad que otros. Existen métodos basados

en recuento de la medicación (en la consulta, seguimiento de retiro en los puntos de dispensación o incluso métodos electrónicos), cuestionarios al paciente o al personal de la salud, algunos de ellos validados.^{14,17,18} Además se pueden realizar determinadas medidas bioquímicas, dentro de las que se encuentran la cuantificación de las concentraciones plasmáticas de fármaco. Sin embargo, dada la complejidad en su determinación no existe aún un patrón oro y por lo tanto la recomendación es combinar diferentes métodos.¹⁴

Una definición similar al uso inadecuado, pero con un enfoque desde el potencial de generar daño es la propuesta para los errores de medicación: “un fallo en el proceso de tratamiento que conduce, o tiene el potencial de conducir, a un daño en el paciente”.¹⁹ Otra diferencia destacable entre esta definición y uso inadecuado es que el término error contempla una acción inintencionada pudiendo surgir de equivocación o comportamiento inesperado de acuerdo al procedimiento y sistemas. Mientras tanto, el uso inadecuado podría contemplar acciones ciertamente intencionadas.

Los errores en la prescripción, dispensación, almacenamiento, preparación y administración de fármacos son la causa prevenible más frecuente de RAs, siendo por tanto un problema de salud pública importante advertido con gran énfasis por la OMS. En el marco del Plan de Acción Mundial en pro de la Seguridad del Paciente (2021-2030), la OMS informa que aproximadamente 1 de cada 10 pacientes que reciben atención en salud resulta dañado, más de la mitad de estos daños se pueden prevenir y la mitad de los daños prevenibles involucran medicamentos.²⁰

Los errores pueden surgir durante todo el proceso de tratamiento estando implicados tanto el personal de salud como el paciente. Algunos ejemplos de los errores vinculados a la práctica profesional son una dosis, vía de administración o formulación incorrecta, problemas de almacenamiento del medicamento, inapropiada prescripción de acuerdo a características y estado clínico del paciente e incorrecto seguimiento o monitorización. Los factores vinculados al paciente son principalmente la adherencia, discutida anteriormente y la automedicación.

La existencia de errores de medicación es consecuencia inherente de la participación del factor humano en la utilización de los medicamentos y de sistemas y productos

de atención médica diseñados por estos y por tanto con posibles fallas. Es necesario una mirada integral del sistema de utilización que permita su prevención a través de un enfoque sistémico.^{19,21} Algunas de las recomendaciones para reducir los errores de medicación son educar en seguridad del paciente, estandarizar la prescripción médica y otros procesos vinculados a los medicamentos (almacenamiento, distribución y administración), desarrollar protocolos de uso y procedimientos, incorporar al farmacéutico clínico al equipo asistencial, asegurar disponibilidad de información de calidad sobre los medicamentos y accesibilidad a datos relevantes de todos los pacientes, educar e involucrar a los pacientes en sus tratamientos. En este sentido las herramientas electrónicas actuales son de gran utilidad, aunque no infalibles, para la implementación de muchas de estas recomendaciones, por ejemplo, la prescripción electrónica.²¹

La falta de respuesta, así como la manifestación de RAs muchas veces presenta una gran variabilidad interindividual, la mayoría de los medicamentos son efectivos en un 25-60% de los pacientes.²² Para analizar las razones de esta variabilidad se deben tener en cuenta factores como la edad, el sexo, el estado fisiopatológico del paciente (enfermedad hepática o renal, desnutrición, obesidad, alteraciones del tracto gastrointestinal), hábitos (consumo de plantas medicinales, consumo de drogas de abuso, alimentación), perfil genético, potenciales interacciones, entre otros.

El polimorfismo genético implica una o más variaciones en la secuencia genética, dichas variaciones pueden traducirse en un cambio en la regulación, expresión o actividad de la proteína. En los casos que esta proteína está implicada en la farmacocinética o farmacodinamia del fármaco, como receptores o enzimas metabolizadoras o transportadoras, entonces se traducirá también en diferencias en la exposición y/o respuesta al fármaco.²³⁻²⁵

En este contexto es que surge la farmacogenética, disciplina encargada de estudiar la influencia de la variabilidad genética sobre los efectos farmacológicos, ya sea el buscado como el no deseado.²³⁻²⁵ En particular las enzimas CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6 son altamente polimórficas. Varios estudios reportan la asociación de polimorfismo genético y mayor riesgo de toxicidad para fármacos como codeína,

tramadol, warfarina y clopidogrel.²⁶ El conocer la constitución genética del paciente y su repercusión sobre la terapia permite realizar un ajuste racional de la misma. Esto constituye un avance hacia una terapia individualizada que busca disminuir la presencia de efectos adversos y aumentar el número de resultados efectivos empleando la farmacogenética como herramienta y dejando atrás el método tradicional de ensayo y error.²³⁻²⁵

Las interacciones farmacológicas son modificaciones o alteraciones cuantitativas o cualitativas del efecto de un fármaco, causadas por la administración simultánea o sucesiva de otro fármaco, planta medicinal o alimento. El resultado final de una interacción puede tener un impacto negativo, ocasionando toxicidad o falla terapéutica, o positivo siendo empleada su existencia a favor de la terapia. Algunos ejemplos de este último caso son la asociación de antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II) con diuréticos o la asociación de ritonavir con otros antirretrovirales inhibidores de proteasas como lopinavir y nirmatrelvir, empleados en pacientes con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o COVID-19 respectivamente. La asociación de ARA II y diuréticos además del beneficio observado por sinergismo en su efecto antihipertensivo presenta la ventaja de minimización de las RAs por la compensación de sus impactos sobre la excreción de potasio.^{27,28} La asociación de los antirretrovirales con ritonavir, hace uso de una interacción farmacocinética. Ambos fármacos, lopinavir y nirmatrelvir, son metabolizados principalmente por CYP3A4, enzima que se encuentra en abundancia a nivel del enterocito y a nivel hepático. El lopinavir y el nirmatrelvir poseen la actividad antirretroviral, mientras que, el ritonavir actúa como potenciador de los mismos, aumentando sus concentraciones plasmáticas mediante la inhibición del CYP3A4.²⁹

Considerando la alta frecuencia de la polifarmacia cobra especial importancia el conocimiento y manejo de las potenciales interacciones farmacológicas. Un profundo conocimiento sobre la respuesta dinámica y cinética de los fármacos es esencial para advertir y comprender potenciales interacciones y analizar su impacto clínico.

Usos *off-label*: realidad versus lo aprobado para el producto

El término usos "*off-label*", hace referencia a todas aquellas situaciones en las que el medicamento se utiliza intencionalmente para un fin médico que no está de acuerdo con la información de autorización de dicho producto. Algunos ejemplos de estas situaciones son: una nueva indicación, el uso en otro grupo de pacientes y vía/forma de administración o posología distinta a lo descrito en la autorización.

La realidad de la práctica clínica lleva a que en muchas circunstancias sea necesario un uso *off-label*, como es el caso de determinados grupos de pacientes (niños, mujeres embarazadas y ancianos, entre otros), que usualmente son excluidos de los estudios clínicos. La frecuencia de usos *off-label* varía de acuerdo al grupo de fármacos y ámbito hospitalario en el cual se estudie, llegando a valores de 39% de las indicaciones en determinadas circunstancias.^{30,31}

Esto lleva a que sea objeto de atención de las autoridades sanitarias en muchos países del mundo, estando incluso en algunos de ellos regulado como es el caso de España.³²

En ciertas ocasiones se cuenta con soporte científico suficiente como para avalar estos usos *off-label* pero su no inclusión dentro de las condiciones autorizadas se fundamentan en desinterés comercial por parte de los laboratorios que desestima las gestiones requeridas. En otros casos, no se cuenta con la evidencia suficiente, incluso algunos estudios muestran una mayor incidencia de determinadas RAs cuando los fármacos son empleados en usos *off-label*.^{33,34}

Los usos *off-label* constituyen una necesidad de la práctica clínica y si bien se trata de una práctica legal, confieren mayor responsabilidad al médico tratante quien muchas veces cuenta con información limitada. La evidencia en cuanto a seguridad y efectividad de estos usos, se genera durante su propia implementación, es por tanto de gran importancia su seguimiento y evaluación con el fin de crear sugerencias, alertas o avalar su uso.

Considerando su gran relevancia e impacto en salud, estos usos, deberían ser abarcados por los estudios de farmacovigilancia como parte del monitoreo activo de los usos post comercialización.

La farmacovigilancia en nuestro medio

La seguridad, eficacia, calidad y correcta utilización de los medicamentos deben ser prioridad en materia de salud y por tanto abarcadas por los gobiernos de cada país. Las diferencias entre los países en cuanto a niveles de desarrollo, economía, etnias, cultura, prevalencia de enfermedades, entre otros, vuelven relevantes los análisis de los temas referentes a farmacovigilancia en el contexto propio de cada país.²

Tal como establece la Organización Panamericana de la Salud (OPS) en su documento sobre Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas, “la farmacovigilancia es un trabajo cooperativo y una actividad de responsabilidad compartida entre todos los agentes o actores implicados con los medicamentos”.² Esto implica a las autoridades gubernamentales (Ministerio de Salud Pública), los laboratorios farmacéuticos, todos los profesionales de la salud (médicos, enfermeros, dentistas, químicos farmacéuticos, etc), instituciones de salud y universidades, medios de comunicación y pacientes.

El sistema nacional de farmacovigilancia fue creado en nuestro país mediante la Ordenanza 798/014 en 2014 y se encuentra integrado por: la Unidad de Farmacovigilancia del MSP (MSP), el Comité Nacional de Expertos para asesoramiento de la Unidad de Farmacovigilancia, efectores o nodos periféricos (en prestadores de salud y Universidad de la República), empresas titulares de registro de especialidades farmacéuticas, personal de salud independiente y usuarios.^{35,36} El Comité Nacional de Expertos para asesoramiento de la Unidad de Farmacovigilancia, creado mediante la Resolución 141/018, se encuentra integrado por dos representantes de la Facultad de Medicina (un representante de una de las cátedras de Medicina Interna y del Departamento de Farmacología y Terapéutica), un representante de la Facultad de Química (del área de Farmacología) y tres representantes del Ministerio de Salud Pública (MSP) (dos de la Unidad de Farmacovigilancia y el otro del Departamento de Medicamentos). La función de este Comité es colaborar con la Unidad de Farmacovigilancia en la evaluación de información sobre seguridad (incluyendo alertas nacionales e internacionales), la toma de decisiones sobre actualización de registros y uso especialidades farmacéuticas y la generación de medidas regulatorias.³⁶

Las Ordenanzas 798/014 y 292/018 definen los métodos para desarrollar investigación en farmacovigilancia: farmacovigilancia pasiva o sistema de notificaciones espontáneas, farmacovigilancia activa o procedimientos de vigilancia intensiva y farmacovigilancia adicional, definida esta última como una condición “intermedia” entre farmacovigilancia activa y pasiva.^{35,37}

El MSP define los principios activos a contar con farmacovigilancia activa o adicional. El listado de principios activos con farmacovigilancia activa, disponible para su consulta en la página web del MSP, cuenta a la fecha con 15 principios activos o asociación de principios activos (isotretinoína, lenalidomida, talidomida, clozapina, bosentan, afatinib, micofenolato de mofetilo, ibrutinib, enzalutamida, misoprostol/misoprostol-mifepristona, vismodegib, pomalidomida, leflunomida, trióxido de arsénico, abrocitinib, nirmatrelvir/ritonavir, acitretina). Esta condición implica que los médicos tratantes deben firmar una declaración jurada afirmando estar en conocimiento sobre la información relevante de dicho principio activo y comprometiéndose a realizar el seguimiento allí establecido e informar a los pacientes quienes deben firmar el consentimiento informado.³⁵ Además, existen unas tarjetas de registro que indican los medicamentos con farmacovigilancia activa recibidos por el paciente y en qué período, que deben permanecer bajo el poder del paciente y ser presentado en sus sucesivas consultas médicas.³⁷ El listado de pacientes en tratamiento con cada activo que cuenta con esta condición es informado a la Unidad de Farmacovigilancia por el responsable de farmacovigilancia de cada prestador de salud y por las farmacias comunitarias.

La farmacovigilancia adicional, por su parte, implica la obligatoriedad a los laboratorios de presentar un plan de gestión de riesgos y declaración de unidades comercializadas. A su vez, los rotulados cuentan con un pictograma (triángulo amarillo) que permite la identificación de dicha condición.³⁷ Los planes de gestión de riesgo tienen como finalidad planificar su adecuado manejo durante el ciclo de vida de los medicamentos. El listado de medicamentos que cuentan con esta condición no es de acceso público. La forma de verificar si un medicamento cuenta con farmacovigilancia adicional es mediante búsqueda en el enlace “consulta

medicamentos” en la página web del MSP, donde se puede consultar por nombre comercial o principio activo.

En este contexto surge el presente proyecto de tesis, con el fin de contribuir desde la academia a los objetivos de farmacovigilancia en nuestro país. Para ello fueron estudiadas las repercusiones clínicas de los usos *off-label* sobre todo en búsqueda de evidencia que respalde estas acciones (administración subcutánea de levetiracetam), se evaluó la adherencia a diferentes tratamientos (micofenolato, dolutegravir e inhibidores de la tirosinkinasa BCR:ABL), se estudiaron potenciales interacciones farmacológicas para fármacos recientemente aprobados en nuestro país (productos derivados de cannabis) y se realizaron seguimientos farmacoterapéuticos enfocados en la detección de interacciones y RAs asociadas a las terapias en pacientes complejos y polimedicados (pacientes en seguimiento por onco-hematología).

A través de este proyecto se pretende contribuir al conocimiento en búsqueda de terapias cada vez más seguras y efectivas y en consecuencia un menor costo para los sistemas de salud. Entendiendo que el conocimiento de la realidad es la base para poder generar estrategias y políticas efectivas.

REFERENCIAS

1. World Health Organization (WHO). Pharmacovigilance: Ensuring the Safe Use of Medicines.; 2004.
2. Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (Red PARF). Buenas Prácticas de Farmacovigilancia Para Las Américas.; 2010.
3. Lopez-Gonzalez E, Herdeiro MT, Figueiras A. Determinants of Under-Reporting of Adverse Drug Reactions. *Drug Saf.* 2009;32(1):19-31. doi:10.2165/00002018-200932010-00002
4. Visacri MB, de Souza CM, Sato CMS, et al. Adverse Drug Reactions and quality deviations monitored by spontaneous reports. *Saudi Pharmaceutical Journal.* 2015;23(2):130-137. doi:10.1016/j.jsps.2014.06.008

5. Shamim S, Sharib SM, Malhi SM, et al. Adverse drug reactions (ADRS) reporting: awareness and reasons of under-reporting among health care professionals, a challenge for pharmacists. *Springerplus*. 2016;5(1):1778. doi:10.1186/s40064-016-3337-4
6. World Health Organization (WHO). *The Importance of Pharmacovigilance. Safety Monitoring of Medicinal Products*; 2002.
7. Ministerio de Salud República de Panamá. *Nota de Seguridad de Medicamentos. Cosnsideraciones y Recomendaciones Sobre El Reporte y La Evaluación de Las Sospechas de Falla Terapéutica*; 2023.
8. Ruiz-Garzon J, Rojas-Velandia C, Calderon-Ospina CA. Drug therapeutic failures as a cause of admission to an intensive care unit at a university hospital. *J Res Pharm Pract*. 2019;8(3):168. doi:10.4103/jrpp.JRPP_18_69
9. Rojas-Velandia C, Ruiz-Garzón J, Moscoso-Alcina J, et al. Characterization of adverse drug reactions causing admission to an intensive care unit. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83(5):1134-1140. doi:10.1111/bcp.13199
10. González CPV, Martínez RPD las salas, Gutiérrez JJJ, Pedraza RS, Figueras A. Algorithm for the evaluation of therapeutic failure reports—proposal and pilot analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013;22(2):199-206. doi:10.1002/pds.3355
11. Calderón-Ospina CA, Urbina-Bonilla A del P. La Farmacovigilancia en los últimos 10 años: actualización de conceptos y clasificaciones. Logros y retos para el futuro en Colombia. *Médicas UIS*. 2011;24(1).
12. Orozco-Díaz J. *De La Farmacovigilancia al Monitoreo Crítico de Los Medicamentos. El Proceso de Registro de Medicamentos En Colombia 2006* . Universidad Nacional de Colombia; 2006.
13. Henao Y, Parrado IY, Ospina M, Botero PL. Descripción de las Categorías de Causalidad de posibles fallos terapeuticos reportados al programa de Farmacovigilancia de AUDIFARMA S.A. *Pharmaceutical Care España*. 2016;18(2):55-66.
14. Sabate E WHO (eds). *Adherence to long-term therapies: evidence for action*. Geneva: World Health Organization; 2003.

15. Pisano González MM, González Pisano A. La modificación de los hábitos y la adherencia terapéutica, clave para el control de la enfermedad crónica. *Enferm Clin.* 2014;24(1):59-66. doi:10.1016/j.enfcli.2013.10.006
16. Limaylla ML, Ramos NJ. Métodos Indirectos De Valoración Del Cumplimiento Terapéutico. *Cienc Invest.* 2017;19(2):95-101. doi:10.15381/ci.v19i2.13635
17. Rodríguez Chamorro MÁ, García-Jiménez E, Amariles P, Rodríguez Chamorro A, José Faus M. Revisión de tests de medición del cumplimiento terapéutico utilizados en la práctica clínica. *Aten Primaria.* 2008;40(8):413-417. doi:10.1157/13125407
18. Fialko L, Garety PA, Kuipers E, et al. A large-scale validation study of the Medication Adherence Rating Scale (MARS). *Schizophr Res.* 2008;100(1-3):53-59. doi:10.1016/j.schres.2007.10.029
19. Organización Mundial de la Salud. *Sistemas de Notificación y Aprendizaje Sobre Errores de Medicación: El Papel de Los Centros de Farmacovigilancia*; 2018.
20. Organización Mundial de la Salud. *Seguridad del paciente.* Organización Mundial de la Salud. 11 de septiembre de 2023. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/patient-safety>.
21. Otero MJ, Martín R, Robles MD, Codina C. Errores de medicación. In: Bonal Falgas J, Domínguez-Gil Hurlé A, Gamundi Planas M, et al, eds. *Farmacia Hospitalaria*. 3ª. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH); 2002.
22. Wilkinson GR. Drug Metabolism and Variability among Patients in Drug Response. *New England Journal of Medicine.* 2005;352(21):2211-2221. doi:10.1056/NEJMra032424
23. Principi N, Petropulacos K, Esposito S. Impact of Pharmacogenomics in Clinical Practice. *Pharmaceuticals.* 2023;16(11):1596. doi:10.3390/ph16111596
24. Wilkinson GR. Drug Metabolism and Variability among Patients in Drug Response. *New England Journal of Medicine.* 2005;352(21):2211-2221. doi:10.1056/NEJMra032424
25. Lopez D. Pharmacogenetics: An Important Part of Drug Development with A Focus on Its Application. *Int J Biomed Investig.* 2018;1(2):1-16. doi:10.31531/2581-4745.1000111

26. Johansson I, Ingelman-Sundberg M. Genetic Polymorphism and Toxicology—With Emphasis on Cytochrome P450. *Toxicological Sciences*. 2011;120(1):1-13. doi:10.1093/toxsci/kfq374
27. Coca A, Calvo C, Sobrino J, et al. Once-daily fixed-combination irbesartan 300 mg/hydrochlorothiazide 25 mg and circadian blood pressure profile in patients with essential hypertension. *Clin Ther*. 2003;25(11):2849-2864. doi:10.1016/S0149-2918(03)80338-7
28. Barrios V, Escobar C. Olmesartan medoxomil plus hydrochlorothiazide for treating hypertension. *Expert Opin Pharmacother*. 2008;9(1):129-136. doi:10.1517/14656566.9.1.129
29. Quercia R, Di Perri G, Pein C, et al. Ritonavir: 25 Years' Experience of Concomitant Medication Management. A Narrative Review. *Infect Dis Ther*. 2024;13(5):1005-1017. doi:10.1007/s40121-024-00959-6
30. Conroy S. Survey of unlicensed and off label drug use in pediatric wards in European countries. *BMJ*. 2000;320(7227):79-82. doi:10.1136/bmj.320.7227.79
31. Delgado O, Puigventós F, Clopés A. Posicionamiento del farmacéutico de hospital ante la utilización de medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas. *Farmacia Hospitalaria*. 2009;33(5):237-239. doi:10.1016/S1130-6343(09)72462-6
32. Real Decreto Real Decreto 1015/2009. Boletín Oficial del Estado, n.º 174; 2009.
33. Ufer M, Kimland E, Bergman U. Adverse drug reactions and off-label prescribing for paediatric outpatients: a one-year survey of spontaneous reports in Sweden. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2004;13(3):147-152. doi:10.1002/pds.858
34. Parzianello A, Fornasier G, Kiren V, et al. Improving Drug Safety in Pediatric and Young Adult Patients with Hemato-Oncological Diseases: A Prospective Study of Active Pharmacovigilance. *Pharmaceuticals*. 2024;17(1):106. doi:10.3390/ph17010106
35. Ministerio de Salud Pública. Ordenanza N°798/014.; 2014.
36. Ministerio de Salud Pública. Resolución Ministerial N° 141/018. Diario oficial; 2018.
37. Ministerio de Salud Pública. Ordenanza N°292/018.; 2018.

CAPÍTULO 1. SEGURIDAD Y EFICACIA DE LA ADMINISTRACIÓN SUBCUTÁNEA DE LEVETIRACETAM Y CARACTERIZACIÓN DE SU FARMACOCINÉTICA

INTRODUCCIÓN

Las crisis convulsivas son un gran desafío a enfrentar en cuidados paliativos ya que son un factor determinante de la calidad de vida. Su inadecuado control puede llevar a una emergencia neurológica que podría causar daño cerebral. Se estima que el 13% de los pacientes con cáncer experimentan crisis convulsivas debido al daño estructural o por factores sistémicos secundarios que provocan una disminución del umbral convulsivo.¹ El control inicial de las crisis se logra con fármacos anticonvulsivantes (FAC) administrados por vía oral. Sin embargo, cuando esta vía ya no está disponible, por disfagia o depresión del nivel de consciencia y la vía intravenosa no es accesible o es inapropiada por tratarse de internaciones domiciliarias, se considera la administración subcutánea (SC).² La mayoría de los FAC no han sido aprobados para ser usados por esta vía, incluso solo algunos de ellos se encuentran disponibles para su administración parenteral.

Levetiracetam (LEV), es un FAC cuyo mecanismo de acción principal, y que lo diferencia de los demás FAC, se encuentra mediado principalmente por su unión a la proteína 2A de las vesículas sinápticas a nivel de la neurona presináptica inhibiendo así la liberación de glutamato. A su vez otros mecanismos como su modulación sobre neuronas gabaérgicas e inhibición de los canales de calcio tipo N, pueden estar implicados actuando de forma concertada.³⁻⁵

Las RAs reportadas con mayor frecuencia son nasofaringitis, somnolencia, cefalea, fatiga y mareo.^{4,6-8}

LEV es un fármaco con alta solubilidad y permeabilidad, su absorción oral es rápida y completa (96%), alcanzando la concentración plasmática máxima en el entorno de 1 hora post dosis. La administración con comidas no tiene un impacto significativo sobre su biodisponibilidad, ya que retrasa la absorción, pero no impacta sobre la cantidad absorbida.^{9,10}

Presenta una cinética lineal y baja variabilidad intra e interindividual. El estado estacionario se alcanza a las 48 horas posteriores al inicio del tratamiento, tras la administración por infusión intravenosa dos veces al día.¹⁰

Se une a proteínas plasmáticas sólo en un 10% y el volumen de distribución es aproximadamente de 0,5 a 0,7 L/kg en adultos.^{9,10} Los estudios en animales han demostrado que cruza la barrera hematoencefálica de forma rápida y sugieren que no es sustrato de transportadores de eflujo como P-glicoproteína (P-gp) o MRP1/2.^{11,12}

LEV no se metaboliza extensamente en humanos, sólo el 34% de la dosis sufre metabolismo, siendo la ruta principal (24%) mediada por hidrólisis enzimática y generando un metabolito inactivo. Adicionalmente, fueron identificados otros dos metabolitos minoritarios. Los estudios *in vitro* han mostrado que el LEV y su metabolito principal no inhiben las isoformas principales del citocromo P450 (CYP450), uridinadifosfato glucuroniltransferasas (UGTs) y epóxido hidrolasas.¹³ Se elimina en forma mayoritaria por excreción renal (66% de la dosis administrada) y por ello su aclaramiento plasmático es marcadamente dependiente de la funcionalidad renal y la edad del paciente. Su semivida de eliminación ($t_{1/2}$) es de 6 a 8 horas.

Presenta la ventaja de ser efectivo en varios tipos de crisis, incluyendo el estatus epiléptico y cuenta con un perfil de RAs favorable con la posibilidad de controlar las crisis sin aumentar el nivel de sedación. Además, sus características farmacocinéticas, pobre unión a proteínas plasmáticas, baja porción de la dosis metabolizada y no inhibición o inducción de las principales enzimas implicadas en el metabolismo de fármacos (CYP450, UGTs, epóxido hidrolasas) hacen muy poco probable la existencia de interacciones farmacocinéticas.^{10,13,14} Consecuentemente, el LEV se transforma en una excelente opción terapéutica, siendo primera línea de tratamiento anticonvulsivante en pacientes con tumores cerebrales.¹⁵⁻¹⁷

A pesar de que el LEV se encuentra disponible solo para la administración oral o intravenosa, por los motivos mencionados anteriormente, en cuidado paliativos la vía SC es comúnmente utilizada. Existen reportes de casos sobre el uso *off-label* de LEV por esta vía, algunos de ellos incluyen determinaciones plasmáticas del fármaco, pero son escasos los estudios farmacocinéticos que consideren esta vía.^{15,18,19} En estos reportes,

para la administración SC, se mantiene las dosis y frecuencia de administración empleadas en la vía oral.^{15,18-20}

OBJETIVOS

Contribuir a la optimización de la terapia con LEV administrado por vía SC en pacientes en cuidados paliativos.

Evaluar la efectividad en el control de crisis en esta población, evaluar la tolerabilidad de la vía SC y ampliar el conocimiento sobre la farmacocinética de LEV administrado por esta vía.

METODOLOGÍA

Fueron incluidos en el estudio pacientes de cuidados paliativos de final de vida atendidos tanto en hospital como en sus casas entre setiembre de 2018 y enero de 2019. Los criterios de inclusión comprendieron: diagnóstico de crisis epiléptica, 18 o más años de edad y requerir el uso de la vía SC por reducción del estado de consciencia o por desórdenes de deglución. Todos los pacientes fueron seguidos hasta su muerte.

Se registraron datos demográficos (edad, sexo), diagnóstico, motivo de administración de LEV, motivo de la administración por vía SC y dosis de LEV.

La dosis diaria inicial de LEV (500 o 1000 mg/12 h), así como los ajustes de dosis posteriores fueron determinados por el equipo médico, considerándose en el último caso la presencia de crisis o toxicidad asociada a LEV. Si al momento de inicio del estudio el paciente se encontraba en tratamiento con LEV administrado por vía oral, se mantuvo la misma dosis.

A lo largo del estudio las dosis diarias se encontraron entre 1000 y 3000 mg. Para ello 500, 1000 o 1500 mg de LEV fueron diluidos en 100 mL de NaCl 0,9% y administrados por perfusión intermitente vía subcutánea por 30 min cada 12 horas.

Se determinó el pH y osmolalidad de las soluciones de 500, 1000 y 1500 mg de LEV diluido en 100 mL de NaCl 0,9%, empleando pHmetro modelo 8000/8100 ETI y micro-osmometer modelo 3320, respectivamente.

Adicionalmente, de forma diaria, fueron registradas las RAs sistémicas y locales, así como comedición y datos clínicos relevantes. La severidad e imputabilidad de las RAs fue evaluada empleando la escala de la OMS (1: leve, 2: moderado, 3: grave, 4: mortal) y el algoritmo de Naranjo, respectivamente.²¹ De acuerdo al algoritmo de Naranjo, Tabla 1, las RAs se categorizan como cierta (puntaje total ≥ 9), probable (puntaje total:5-8), posible (puntaje total: 1-4) o dudoso (puntaje total ≤ 0).

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética institucional y conducido en acuerdo con la normativa del MSP del Uruguay (Decreto N°379/008, Ordenanza N°827/016 y Decreto N°158/019), Buenas Prácticas Clínicas en la Resolución MERCOSUR N°129/96 (Internalizada como Decreto 189/98) y recomendaciones de la Asociación Médica Mundial, como consta en la Declaración de Helsinki del año 2000. El consentimiento informado escrito de los pacientes o tutor fue obtenido, declarando su participación voluntaria.

Tabla 1: Algoritmo de Naranjo

	SI	NO	NO SABE
1. ¿Existen informes previos concluyentes de esta reacción adversa?	+1	0	0
2. ¿Apareció la reacción adversa después de que se administrara el medicamento sospechoso?	+2	-1	0
3. ¿Mejóro la reacción adversa cuando el fármaco fue suspendido o se administró un antagonista específico?	+1	0	0
4. ¿Reapareció la reacción adversa cuando el fármaco fue readministrado?	+2	-1	0
5. ¿Hay causas alternativas que por si pudieran haber causado la reacción?	-1	+2	0
6. ¿Reapareció la reacción cuando se administró un placebo?	-1	+1	0
7. ¿Fueron detectadas concentraciones del fármaco en sangre conocidas como tóxicas?	+1	0	0
8. ¿Fue la reacción más severa cuando se aumentó la dosis o menos severa cuando se disminuyó la dosis?	+1	0	0
9. ¿Tuvo el paciente una reacción adversa al mismo fármaco o un fármaco similar en alguna exposición anterior?	+1	0	0
10. ¿Fueron conformadas las reacciones adversas por alguna evidencia objetiva?	+ 1	0	0

Determinación de concentraciones plasmáticas de FAC:

Se obtuvieron muestras sanguíneas a predosis, luego de 72 hs de iniciado el tratamiento con LEV. Para cada paciente fueron obtenidas 2 o 3 muestras a predosis adicionales, en estado estacionario. La obtención de estas muestras fue decisión del equipo de cuidados paliativos durante sus visitas, de acuerdo al estado clínico del paciente.

Las concentraciones plasmáticas predosis fueron determinadas a través de un método HPLC previamente validado, Apéndice I.

Análisis de los datos

Los datos fueron analizados empleando Monolix 2018R2 (Lixoft, France) para estimar el clearance aparente (CL/F) y su variabilidad interindividual. Dado el bajo número de observaciones disponibles se define un modelo monocompartimental con administración instantánea del fármaco, fijando el volumen de distribución aparente (V/F) en 0,6 L/kg de acuerdo con lo reportado por Patsalos.¹⁰

El modelo fue seleccionado en base a la bondad de ajuste de los residuos ponderados, verificación numérica predictiva (NPC, por sus siglas en inglés) y el criterio de información de Akaike (AIC, por sus siglas en inglés).

Fue empleado un modelo de error residual aditivo, describiendo a las observaciones con la siguiente fórmula: $C_c = f(t, \theta) + a * \varepsilon$, siendo C_c la concentración plasmática individual observada experimentalmente, $f(t, \theta)$ la predicción de concentración individual, t el tiempo, θ el parámetro farmacocinético individual, ε una variable con distribución Gaussiana de media 0 y varianza 1 y "a" el parámetro que define la magnitud del error residual.

La variabilidad inter-individual fue incluida mediante un modelo exponencial, asumiendo una distribución log-normal para el parámetro farmacocinéticos CL/F en la población. El modelo para su implementación fue: $CL_i = CL_{pop} * e^{\eta_i}$, siendo CL_i la estimación para el individuo, CL_{pop} la media poblacional estimada y η_i la diferencia entre CL_i y CL_{pop} en escala logarítmica. La distribución log-normal está dada por η_i ($0, \omega^2$), donde ω^2 corresponde a la varianza de la variabilidad inter-individual.

El $t_{1/2}$ fue estimada a posteriori.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Un total de 7 pacientes, de entre 53 y 86 años, de los cuales 5 eran mujeres y 2 hombres, formaron parte del estudio. Las características de la población se resumen en la Tabla 2. La indicación de LEV correspondió a tratamiento de crisis epilépticas (n=6) y del estatus epiléptico (n=1) y los motivos de la administración de LEV por vía SC fueron desórdenes en la deglución (n=2) y por depresión en el nivel de consciencia (n=5).

Tabla 2: Datos demográficos y otras características de la población en estudio.

ID	Edad (años)	Sexo	Diagnóstico	Indicación de LEV	Indicación de LEV SC	FAC previo (dosis diaria)	Midazolam (dosis)	Internación
1	86	F	Tumor cerebral primario	Crisis epilépticas	Desordenes en la deglución	Ninguno	Si (15 mg SC)	Domiciliaria
2	72	F	ACV/ Tumor cerebral primario	Crisis epilépticas	Reducción del nivel de consciencia	DFH (375 mg IV)	No	Hospitalaria
3	52	M	Encefalopatía hipóxico-isquémica	Crisis epilépticas	Reducción del nivel de consciencia Disfunción cognitiva	Ninguno	No	Hospitalaria
4	61	M	Metástasis cerebral/ cáncer de pulmón	Crisis epilépticas	Reducción del nivel de consciencia	LEV (3000 mg VO)	No	Domiciliaria
5	85	F	Demencia mixta/ cáncer esofágico	Crisis epilépticas	Desordenes en la deglución	DFH (300 mg VO)	No	Domiciliaria
6	81	F	Demencia	Estatus epiléptico	Reducción del nivel de consciencia	DFH (250 mg IV) DPA (400 mg VO)	No	Domiciliaria
7	84	F	Demencia vascular / Tumor cerebral primario	Crisis epilépticas	Reducción del nivel de consciencia	DFH (300 mg VO)	No	Domiciliaria

F: femenino; M: masculino; ACV: accidente cerebro vascular; LEV: levetiracetam; SC: subcutáneo; FAC: fármacos anticonvulsivantes; DFH: fenitoína; DPA: ácido valproico; VO: vía oral; IV: intravenoso.

Las dosis diarias de LEV se encontraron entre 1000 y 3000 mg, de acuerdo con lo ya reportado en literatura.^{15,19,20} La mayoría de los pacientes (n=5) iniciaron el tratamiento

con 500 mg/12 h, dos pacientes iniciaron con dosis mayores (1000 y 1500 mg, cada 12 h) debido a los antecedentes de mal control de sus crisis, Tabla 3. El paciente con una dosis diaria de 3000 mg, se encontraba recibiendo esa dosis de LEV vía oral la cual fue mantenida al rotar la vía.

Las crisis fueron controladas en todos los pacientes. LEV fue efectivo por sí solo en 6 de los 7 pacientes, requiriéndose administración concomitante de midazolam junto con el ajuste de dosis de LEV en un único caso. Dos pacientes requirieron ajuste de dosis para un adecuado control de sus crisis (2000 mg/día), Tabla 3. Adicionalmente, para un paciente fue indicado un aumento de dosis a 3000 mg/día por el mal control de sus crisis con la dosis de 1000 mg/día. Los niveles plasmáticos de este paciente con la dosis de 3000 mg/día fueron de 74,8 mg/L (fuera del rango terapéutico poblacional reportado en literatura: 12-46 mg/L)²²⁻²⁴ y el paciente presentaba somnolencia, por lo que los médicos deciden la reducción de dosis a 2000 mg/día con lo que se obtiene una concentración plasmática de 45,6 mg/L en ausencia de crisis y somnolencia.

Tabla 3: Datos sobre la administración SC de LEV y RAs

ID	Dosis inicial de LEV SC (mg)	Crisis con LEV SC	Cambio de dosis diaria (día del cambio)	Duración total del tratamiento (días)	RAs locales/sistémicas	Motivo de discontinuación de LEV SC
1	1000	Si (*)	2000 mg (día 13)	26	(1) / No	Muerte
2	1000	No	No	31	No / No	Muerte
3	1000	No	No	12	No / No	Cambio a vía enteral (gastrostomía)
4	3000	No	2000 mg (día 6)	11	(1) / Somnolencia	Cambio a vía oral
5	2000	No	No	55	No / No	Muerte
6	1000	Si	2000 mg (día 2)	12	(1) / No	Muerte
7	1000	No	No	15	No / No	Muerte

ID: identificación del paciente; LEV: levetiracetam; SC: administración subcutánea; RAs: reacciones adversas; (1): irritación leve en el sitio de inyección; *: crisis parciales el día 13.

Cinco pacientes continuaron con la administración SC de LEV hasta su muerte, con un adecuado control de las crisis. Los restantes dos pacientes, rotaron a la vía oral o enteral (manteniendo la dosis de LEV), por mejoría de su estado clínico con un adecuado control de sus crisis también hasta su muerte.

En cuanto a las RAs se reportaron irritación local en el sitio de inyección (imputabilidad: probable (7), severidad: grado 1) para 3 pacientes y somnolencia (imputabilidad: posible (4), severidad: grado 1) solo en el paciente que recibía 3000 mg/día. La RA sistémica, somnolencia, fue resuelta mediante reducción de la dosis como se mencionó anteriormente. Las RAs locales fueron leves y resueltas rotando el sitio de inyección.

De todos modos, dado que la osmolaridad y el pH de las soluciones administradas por esta vía son un potencial problema, se determinaron sus valores para las tres soluciones empleadas en el estudio, encontrándose los resultados dentro del rango aceptable reportado en literatura (pH: 3-6 y osmolaridad < 600 mOsm/kg),

Tabla 4.^{25,26}

Tabla 4: pH y osmolalidad de las soluciones de perfusión de LEV (500mg/100 mL; 1000 mg/100 mL and 1500mg/100 mL)

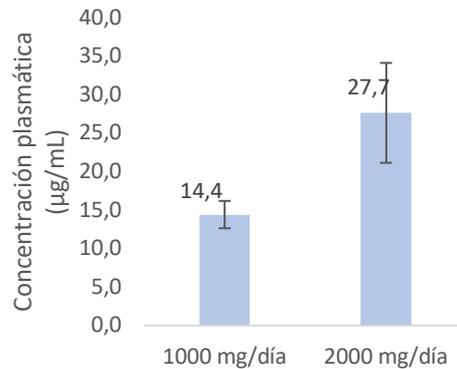
Solución inyectable de LEV diluida en 100 mL de NaCl	pH	Osmolalidad (mOsm/kg)
500 mg	5,40	317
1000 mg	5,32	349
1500 mg	5,34	376

Dosis de 1000 y 2000 mg/día alcanzaron concentraciones plasmáticas dentro del rango terapéutico reportado en la literatura (12 a 46 mg/L).²²⁻²⁴ La media (\pm SE) de los niveles plasmáticos de LEV para las diferentes dosis (1000 y 2000 mg/día) se muestran en la Figura 2. Se cuenta con una única determinación para 3000 mg/día (74,8 mg/L).

Las concentraciones plasmáticas de LEV fueron descritas adecuadamente por un modelo monocompartimental lineal con una administración instantánea, Figura 3 y Tabla 5. El ajuste del modelo fue verificado mediante los gráficos de diagnóstico como se muestra en la Figura 4. El gráfico de observaciones vs predicciones individuales muestra un ajuste lineal con 0% de *outliers*. Además, una distribución simétrica entorno al cero para los residuales fue verificada mediante el test de Van Der Warden y mediante

el test de Shapiro Wilk se verifica una distribución normal de los residuales. La verificación numérica predictiva muestra solo una pequeña área de *outliers*, señalada en rojo en Figura 4.

Figura 2: Media de concentraciones plasmáticas de LEV tras la administración SC de 1000 mg/día (10 determinaciones) y 2000 mg/día (8 determinaciones).



Todos los parámetros fueron estimados con un error aceptable. Dado el estado clínico de los pacientes no fue posible contar con el peso para su inclusión como covariable de los parámetros de disposición. Por ello, se asume un peso de 55 kg, implementado mediante un valor fijo de V/F de 33 L. Se evaluó el impacto de asumir este peso sobre la estimación del parámetro CL/F mediante la aplicación de diferentes volúmenes en el modelo, correspondientes a pesos corporales entre 45 y 70 kg. Como es de esperar, con estos cambios se observa un aumento en el CL/F con el aumento de peso, pero los cambios sobre la estimación del parámetro se consideran despreciables (media 2,52 L/h, SD=0,04).

Figura 3: Modelo monocompartimental con una administración instantánea que describe las concentraciones plasmáticas de LEV

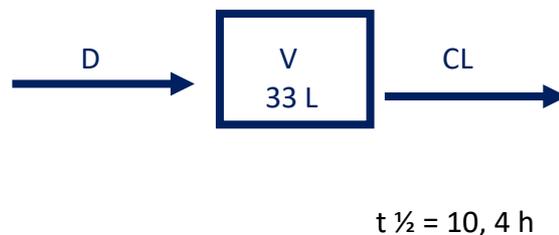


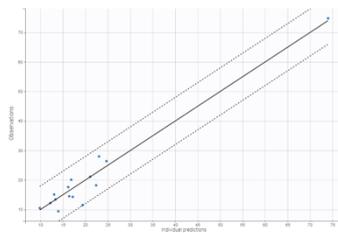
Tabla 5: Estimadores del análisis farmacocinético poblacional de las concentraciones plasmática de LEV en la administración SC.

Parámetro	Estimador (IC 95%)
Media poblacional CL/F (L/h)	2,51 (1,45 – 3,57)
Variabilidad inter-sujeto CV-CL/F (%)	42,0 (8,6 – 82,5)
Error residual Error aditivo ^a (mg/L)	10,5 (6,0 – 15,0)

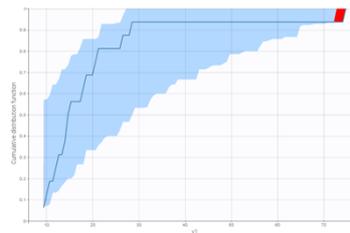
a: el error aditivo corresponde a la desviación estándar del error residual, implementado en la descripción de las observaciones mediante un modelo aditivo. IC 95%: intervalo de confianza al 95%.

El resultado obtenido para CL/F poblacional (2,51 L/h) es menor a lo reportado en estudios previos tras la administración oral o intravenosa de LEV en pacientes pediátricos y adultos.^{10,27,28} Los cambios fisiológicos producidos por el envejecimiento contribuyen a una alteración de la farmacocinética de LEV ya que este fármaco es eliminado principalmente por excreción renal y la funcionalidad renal decrece con la edad. De los pacientes en estudio 5 eran adultos mayores es por ello que tanto el CL/F poblacional como la $t_{1/2}$ (10,4 h) se ajustan más a lo referenciado en la literatura para esa franja etaria.^{29,30}

Figura 4: Gráficos de diagnóstico correspondientes a la evaluación de ajuste del modelo.



Observaciones vs predicciones individuales (línea punteada intervalo del 90% de las predicciones)



Verificación numérica predictiva

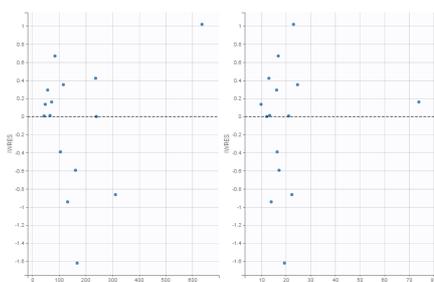
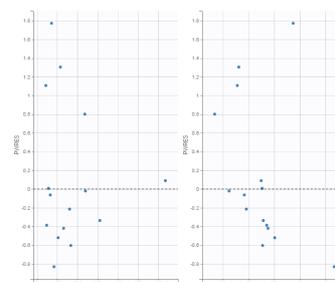


Diagrama de dispersión de residuales



La principal limitación del estudio, es el bajo número de pacientes. Sin embargo, dada la población abarcada, se considera un estudio relevante ya que describe adecuadamente la farmacocinética de LEV tras la administración SC en pacientes de cuidados paliativos.

CONCLUSIONES

El uso *off-label* de LEV subcutáneo parece ser efectivo y bien tolerado en el tratamiento de crisis epilépticas y estatus epiléptico en pacientes en cuidados paliativos cuando otras vías no están disponibles o son inadecuadas.

En este contexto, el monitoreo terapéutico del fármaco fue una herramienta de gran utilidad que permitió optimizar los regímenes posológicos y mejorar los resultados clínicos obtenidos.

Dosis de 1000 y 2000 mg/día alcanzaron concentraciones plasmáticas seguras y efectivas.

El CL/F y la $t_{1/2}$ poblacionales fueron estimados adecuadamente y están de acuerdo con los valores referenciados por otros autores para pacientes de la tercera edad.

REFERENCIAS

1. Grewal J, Grewal HK, Forman AD. Seizures and epilepsy in cancer: Etiologies, evaluation, and management. *Curr Oncol Rep*. 2008;10(1):63-71. doi:10.1007/s11912-008-0010-2
2. Bartz L, Klein C, Seifert A, Herget I, Ostgathe C, Stiel S. Subcutaneous administration of drugs in palliative care: Results of a systematic observational study. *J Pain Symptom Manage*. 2014;48(4):540-547. doi:10.1016/j.jpainsymman.2013.10.018
3. Deshpande LS, DeLorenzo RJ. Mechanisms of Levetiracetam in the Control of Status Epilepticus and Epilepsy. *Front Neurol*. 2014;5. doi:10.3389/fneur.2014.00011
4. Abou-Khalil B. Levetiracetam in the treatment of epilepsy. *Neuropsychiatr Dis Treat*. Published online June 2008:507. doi:10.2147/NDT.S2937
5. Contreras-García IJ, Cárdenas-Rodríguez N, Romo-Mancillas A, et al. Levetiracetam Mechanisms of Action: From Molecules to Systems. *Pharmaceuticals*. 2022;15(4):475. doi:10.3390/ph15040475

6. Mbizvo GK, Dixon P, Hutton JL, Marson AG. The adverse effects profile of levetiracetam in epilepsy: a more detailed look. *International Journal of Neuroscience*. 2014;124(9):627-634. doi:10.3109/00207454.2013.866951
7. Verrotti A, Prezioso G, Di Sabatino F, Franco V, Chiarelli F, Zaccara G. The adverse event profile of levetiracetam: A meta-analysis on children and adults. *Seizure*. 2015;31:49-55. doi:10.1016/j.seizure.2015.07.004
8. Incecik F, Hergüner Mo, Altunbasak S. The efficacy and side effects of levetiracetam on refractory epilepsy in children. *J Pediatr Neurosci*. 2012;7(1):19. doi:10.4103/1817-1745.97614
9. Wright C, Downing J, Mungall D, et al. Clinical Pharmacology and Pharmacokinetics of Levetiracetam. *Front Neurol*. 2013;4. doi:10.3389/fneur.2013.00192
10. Patsalos PN. Clinical Pharmacokinetics of Levetiracetam. *Clin Pharmacokinet*. 2004;43(11):707-724. doi:10.2165/00003088-200443110-00002
11. Tong X, Patsalos PN. A microdialysis study of the novel antiepileptic drug levetiracetam: extracellular pharmacokinetics and effect on taurine in rat brain. *Br J Pharmacol*. 2001;133(6):867-874. doi:10.1038/sj.bjp.0704141
12. Potschka H, Baltés S, Löscher W. Inhibition of multidrug transporters by verapamil or probenecid does not alter blood-brain barrier penetration of levetiracetam in rats. *Epilepsy Res*. 2004;58(2-3):85-91. doi:10.1016/j.eplepsyres.2003.12.007
13. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Keppra 1000 mg comprimidos recubiertos con película. Centro de información de medicamentos. Acceso: 07 de octubre de 2024. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/00146022/FT_00146022.html
14. Shin HW, Davis R. Review of levetiracetam as a first line treatment in status epilepticus in the adult patients-what do we know so far? *Front Neurol*. 2013;4 AUG(August):1-4. doi:10.3389/fneur.2013.00111
15. López-Saca JM, Vaquero J, Larumbe A, Urdíroz J, Centeno C. Repeated use of subcutaneous levetiracetam in a palliative care patient. *J Pain Symptom Manage*. 2013;45(5):7-8. doi:10.1016/j.jpainsymman.2013.01.006

16. Hanaya R, Arita K. The New Antiepileptic Drugs: Their Neuropharmacology and Clinical Indications. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2016;56(5):205-220. doi:10.2176/nmc.ra.2015-0344
17. Maschio M. Brain Tumor-Related Epilepsy. *Curr Neuropharmacol*. 2012;10(2):124-133. doi:10.2174/157015912800604470
18. Rémi C, Lorenzl S, Vyhnalek B, Rastorfer K, Feddersen B. Continuous subcutaneous use of levetiracetam: A retrospective review of tolerability and clinical effects. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2014;28(4):371-377. doi:10.3109/15360288.2014.959234
19. Elizabeth Sutherland A, Curtin J, Bradley V, et al. Subcutaneous levetiracetam for the management of seizures at the end of life. *BMJ Support Palliat Care*. 2018;8(2):129-135. doi:10.1136/bmjspcare-2016-001261
20. Wells GH, Mason LD, Foreman E, Chambers J. Continuous subcutaneous levetiracetam in the management of seizures at the end of life: a case report. *Age Ageing*. 2016;45(2):321-322. doi:10.1093/ageing/afv195
21. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30(2):239-245. doi:10.1038/clpt.1981.154
22. Patsalos PN, Spencer EP, Berry DJ. *Therapeutic Drug Monitoring of Antiepileptic Drugs in Epilepsy: A 2018 Update*. Vol 40.; 2018. doi:10.1097/FTD.0000000000000546
23. Bianchi V, Arfini C, Vidali M. Therapeutic Drug Monitoring of Levetiracetam. *Ther Drug Monit*. 2014;36(5):681-685. doi:10.1097/ftd.0000000000000060
24. Perrenoud M, André P, Buclin T, Decosterd LA, Rossetti AO, Novy J. Levetiracetam circulating concentrations and response in status epilepticus. *Epilepsy and Behavior*. 2018;88:61-65. doi:10.1016/j.yebeh.2018.08.026
25. Gibson M. *Pharmaceutical Preformulation and Formulation*. CRC Press; 2015. doi:10.1201/b14413
26. Wang W. Tolerability of hypertonic injectables. *Int J Pharm*. 2015;490(1-2):308-315. doi:10.1016/j.ijpharm.2015.05.069
27. Jarvie D, Mahmoud SH. Therapeutic Drug Monitoring of Levetiracetam in Select Populations. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*. 2018;21(1s):149s-176s. doi:10.18433/jpps30081

28. Ito S, Yano I, Hashi S, et al. Population Pharmacokinetic Modeling of Levetiracetam in Pediatric and Adult Patients With Epilepsy by Using Routinely Monitored Data. *Ther Drug Monit.* 2016;38(3):371-378. doi:10.1097/FTD.0000000000000291
29. Contin M, Mohamed S, Albani F, Riva R, Baruzzi A. Levetiracetam clinical pharmacokinetics in elderly and very elderly patients with epilepsy. *Epilepsy Res.* 2012;98(2-3):130-134. doi:10.1016/j.eplepsyres.2011.08.020
30. Alzueta N, Riestra A, Egüés A, Idoate A, Aldaz A. PKP-010 Levetiracetam clinical pharmacokinetics in elderly patients with epilepsy. In: *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. British Medical Journal Publishing Group; 2017:A197.3-A198. doi:10.1136/ejhpharm-2017-000640.438

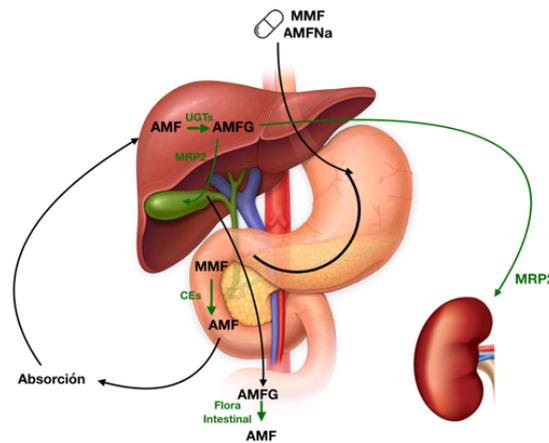
CAPÍTULO 2. ADHERENCIA AL TRATAMIENTO CON MICOFENOLATO EN PACIENTES CON GLOMERULOPATÍAS

INTRODUCCIÓN

El arsenal terapéutico en tratamiento de glomerulopatías incluye corticoesteroides, hidroxicloroquina y otros inmunosupresores como el micofenolato los cuales se combinan de acuerdo a la severidad de la enfermedad y los órganos implicados.¹⁻³ El uso de micofenolato en esta población constituye un uso *off-label* dado que se encuentra aprobado para la prevención del rechazo de trasplante renal, hepático y cardíaco.^{4,5} El micofenolato se comercializa como micofenolato de mofetilo (MMF), una prodroga que se transforma en ácido micofenólico (AMF) por medio de carboxilesterasas (CES) tras la digestión, o como su sal sódica, micofenolato de sodio (AMFNa). Varias guías recomiendan el inicio del tratamiento con MMF, cambiando a AMFNa con recubrimiento entérico en los pacientes que presentan RAs gastrointestinales.^{2,3} Dado el uso mayoritario de MMF, las publicaciones referidas a este superan a las que refieren a AMFNa.

El AMF es un potente inhibidor selectivo y reversible de la inosina monofosfato deshidrogenasa, inhibiendo así la síntesis de purina y frenando la proliferación de linfocitos T y B. Tras la administración oral es rápida y completamente absorbido, su biodisponibilidad se encuentra entre 80 y 94%. La concentración plasmática máxima se alcanza entre la hora y dos horas pos-dosis. Su unión a albúmina es alrededor del 98% para pacientes con funcionalidad renal y hepática normal. En el tracto gastrointestinal, hígado y riñones la UGT metabolizan el AMF a 7-O-AMF-Glucuronido (AMFG), metabolito inactivo, que es luego eliminado por secreción tubular activa a nivel renal. AMFG puede a su vez sufrir recirculación enterohepática por excreción en la bilis mediante el transportador MRP-2 alcanzando así el intestino, donde las bacterias pueden desconjugar al AMFG, generando nuevamente AMF el cual puede absorberse en el colon. Debido a esto, puede observarse un pico secundario entre las 4 y 12 horas posdosis. Otro metabolito, pero minoritario es el acil-MPAG, el cual es farmacológicamente activo. La $t_{1/2}$ del fármaco es entre 9 y 17 horas.⁶ Un esquema de su farmacocinética se presenta en la Figura 5.

Figura 5: Esquema de la absorción y eliminación del AMF.



MMF: micofenolato de mofetilo; AMFNa: micofenolato de sodio; AMF: ácido micofenólico; AMFG: 7-O-AMF-Glucuronido; UGTs: uridinadifosfato glucuroniltransferasa; MRP2: transportador MRP-2; CES: carboxilesterasas

Se trata de un fármaco con alta variabilidad inter e intraindividual.^{7,8} Probablemente la misma se deba a múltiples factores entre los que se encuentran la edad, el sexo, el peso, las interacciones farmacológicas, variables fisiopatológicas con impacto en la farmacocinética, diferencias farmacogenéticas y la adherencia al tratamiento.

El monitoreo terapéutico del AMF se encuentra ampliamente estudiado en pacientes trasplantados pero su aplicación en glomerulopatías continua en estudio.⁹ Dadas las cambiantes condiciones fisiopatológicas de estos pacientes y la posibilidad de interacciones farmacológicas, es de esperar que sea de utilidad también en esta población. Ha sido demostrada una buena correlación entre el área bajo la curva de concentración plasmática vs tiempo (ABC) de AMF y una mejora clínica. El valor de ABC_{0-12} definido como objetivo varía entre los estudios publicados, pero se encuentra entre 30 y 60 mg.h/L.¹⁰⁻¹⁴ La correlación entre ABC y la concentración predosis (C_0) es controversial, encontrándose aún en discusión el uso de C_0 para el ajuste de la terapia.¹⁴⁻²⁰ También se encuentra en discusión la definición de un límite superior para las concentraciones plasmáticas de AMF y su asociación con una mayor frecuencia de RAs.^{11,13} Algunos autores sugieren un rango terapéutico entre 3,0 y 4,5 mg/L para C_0 ^{15,17}, mientras que otros establecen un valor objetivo enfocado en la eficacia de 3,0 mg/L.^{20,21}

La preocupación del cuerpo médico por la adherencia al tratamiento es cada vez mayor, y es considerada al momento de seleccionar la mejor estrategia terapéutica para cada

paciente particular. Los resultados de no adherencia en pacientes con glomerulopatías varían de acuerdo al método empleado para su evaluación y tratamientos implicados, con resultados entre 38 y 83%.²²⁻²⁴ La no adherencia en esta población ha demostrado un mayor riesgo de consultas en emergencia, hospitalización y mayor incidencia de empujes con implicancia renal.^{25,26}

OBJETIVOS

El objetivo general de este estudio fue evaluar la adherencia al tratamiento con AMF (la sustancia realmente activa) en pacientes con glomerulopatías en condiciones de estabilidad clínica, a través de la aplicación de cuestionarios de adherencia conjuntamente con la determinación plasmática del fármaco.

Como objetivos secundarios se buscó: identificar los factores que pueden interferir con la adherencia al tratamiento farmacológico y evaluar la utilidad de las simulaciones farmacocinéticas en el entendimiento de la misma y su posible contribución en el monitoreo terapéutico.

METODOLOGÍA

Formaron parte del estudio los pacientes con glomerulopatías asistidos en la policlínica de nefrología del Hospital de Clínicas (Dr. Manuel Quintela), entre abril de 2019 y enero de 2020, que cumplieran con los siguientes criterios de inclusión: diagnóstico de glomerulonefritis, encontrarse estable clínicamente y en tratamiento con AMF (MMF o AMFNa).

Se recolectaron datos clínicos, paraclínicos y se aplicó un cuestionario de adherencia que incluía al test de Morisky-Green, Apéndice II.

Datos socio-económicos (nivel educativo, situación laboral), hábitos y comedicación fueron también recolectados.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital de Clínicas y conducido en acuerdo con la normativa del MSP (MSP) del Uruguay (Decreto N°379/008, Ordenanza N°827/016 y Decreto N°158/019), Buenas Prácticas Clínicas en la Resolución MERCOSUR N°129/96 (Internalizada como Decreto 189/98) y recomendaciones de la Asociación Médica Mundial, como consta en la Declaración de Helsinki del año 2000.

Evaluación de adherencia

Los pacientes fueron considerados no adherentes de acuerdo al cuestionario si respondían como no adherentes, al menos 1 de los 6 criterios empleados (señalados en color azul en Apéndice II), Tabla 6. Dentro de estos criterios se encuentra el Test de Morisky-Green, cuestionario de adherencia validado en numerosas enfermedades crónicas y ampliamente utilizado.²⁷⁻³⁰

Tabla 6: Criterios de no adherencia empleados en el cuestionario.

Criterio	Respuesta como no adherente	Respuesta como adherente
Test de Morisky-Green	<4	0-3
¿Dejó alguna vez de tomar sus medicamentos?	Si	No
Tomas olvidadas en 1 semana	>1	0
Durante el fin de semana, ¿usted se olvida de tomar su medicación?	Si	No
En general ¿está dispuesto a tomar su medicación?	No	Si
¿Cómo toma sus medicamentos? ^a	Muchos días	Todos los días
	Algunos días	
	Pocos días	
	Rara vez	

El test de Morisky-Green, es un cuestionario que consta de 4 preguntas de respuesta dicotómica (si/no): “¿Se olvida alguna vez de tomar sus medicamentos?”, “¿Toma sus medicamentos en las horas indicadas?”, “Cuando se encuentra bien, ¿deja de tomar sus medicamentos?”, “Si alguna vez le sientan mal, ¿deja de tomar la medicación?”. Los pacientes son considerados adherentes si responden todas las preguntas del test como correctamente: no, si, no, no, respectivamente. A su vez el test otorga un puntaje entre 1 y 4 de acuerdo a la cantidad de respuestas como adherente. En función del puntaje los pacientes pueden ser clasificados en: baja adherencia (puntaje: 0 a 1), adherencia media (puntaje: 2 a 3) o alta adherencia (puntaje: 4).

Además, fueron incluidas en el cuestionario preguntas destinadas a indagar las causas que ocasionan la no adherencia, Apéndice II. Los pacientes fueron interrogados respecto

a cuán informados consideran estar ellos y sus médicos respecto a su enfermedad y su tratamiento, cuán preocupados se encuentran respecto a las RAs que pueden causar sus medicamentos y cuán accesible consideran la medicación y su centro de salud, empleándose en todos los casos escalas del 1 al 5, Apéndice II.

Determinación de la concentración plasmática de AMF

La cuantificación de AMF en plasma se realizó mediante una técnica de cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC), fase reversa con detección UV, previamente validada, Apéndice III.

Simulación farmacocinética

Se empleó un modelo farmacocinético poblacional (PopPK), reportado en literatura, para estimar las concentraciones plasmáticas de AMF en los pacientes en tratamiento con MMF. Para ello se realizó una revisión de los modelos publicados en la literatura, seleccionando el modelo PopPK descrito por De Winter et al.³¹ Para la elección del modelo se tuvo en cuenta la población empleada en su desarrollo, las covariables testeadas, la consideración de la recirculación enterohepática y la inclusión de un paso de validación. De las covariables ensayadas por los autores (edad, sexo, peso, enfermedad autoinmune diagnosticada, coadministración de ciclosporina (CsA), creatinina sérica, clearance de creatinina (CLcr), proteinuria, hemoglobina, albúmina sérica, linfocitos y leucocitos) sólo el CLcr fue significativo y por lo tanto incorporado al modelo.

Este modelo PopPK fue empleado para estimar el clearance (CL) de cada paciente, al introducir su CLcr, y generar 1000 simulaciones de la concentración plasmática empleando Simulx® 2021R1 (Lixoft, France). El CL de AMF para cada paciente fue calculado mediante la siguiente fórmula, de acuerdo con el modelo:

$$CL_i = CL_{pop} * \left(\frac{CLcr_i}{66}\right)^{\beta_{CLcr}}$$

Donde CL_i es el clearance de AMF de cada individuo, CL_{pop} es el clearance poblacional determinado en el modelo, $CLcr$ es el valor de clearance de creatinina de cada individuo, 66 mL/min es la media del CLcr para la población empleada en el desarrollo del modelo

y β_{CLcr} representa el impacto de dicha covariable (CLcr) sobre el parámetro farmacocinético (CL), siendo 0,42.

Además, considerando la posología y CLcr de cada paciente se realizaron predicciones de C_0 y ABC_{0-12} . Para el análisis de los resultados se consideraron como valor objetivo un ABC_{0-12} entre 30-60 mg.h/L y un C_0 de 3,0 mg/L.^{14,20}

Las concentraciones plasmáticas experimentales (C_{exp}) fueron contrastadas con las simuladas (C_{sim}) como criterio adicional de evaluación de adherencia. Para ellos, los pacientes fueron considerados adherentes si su C_{exp} se encontraba entre el percentil 5 (P5) y el percentil 95 (P95) de la C_{sim} . Este criterio de adherencia, que implica el contraste de las concentraciones plasmáticas, fue empleado únicamente para pacientes en tratamiento con MMF.

Análisis estadístico

Los datos se presentan como media y su desvío estándar (SD) o valores absolutos y porcentajes para variables cuantitativas y cualitativas, respectivamente.

Se verifica normalidad para las variables continuas mediante el test de Kolmogorov-Smirnov y la homocedasticidad de varianza mediante test F. De acuerdo a la naturaleza de la distribución y varianza se emplean los test de Student, Mann-Whitney y χ^2 para el análisis estadístico inferencial. El test de Grubbs fue empleado, tras verificación de la distribución normal de los datos, para detectar outlier.

Se emplea un nivel de significancia de 0,05.

Los programas empleados para el procesamiento de los datos fueron Microsoft Excel versión 16.78 y R versión 3.6.3.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En total fueron incluidos en el estudio 30 pacientes. Veintidós se encontraban en tratamiento con MMF con una dosis diaria media de 1636 mg/día (500-2000 mg/día), mientras que 8 recibían AMFNa con una dosis diaria media de 1170 mg/día (720-1440 mg/día). Estos últimos iniciaron sus tratamientos con MMF y el motivo de cambio fue problemas gastrointestinales como dolor abdominal, vómitos y diarrea. Veintisiete pacientes (90%) contaba con diagnóstico de nefritis lúpica, de los tres pacientes

restantes dos contaban con diagnóstico de glomerulosclerosis focal y segmentaria y 1 de nefropatía membranosa.

En cuanto al tratamiento inmunosupresor, 23 pacientes (77%) se encontraba bajo tratamiento con prednisona, 20 de ellos (67%) a una dosis $\leq 7,5$ mg/día y 10 (33%) a dosis superiores. Hidroxicloroquina fue prescrita a 25 pacientes (83%) a una dosis diaria media de 236 mg (rango: 200-600 mg). La cantidad de fármacos prescritos al día se encontraba entre 2 y 15, con una media de 7 fármacos/día.

La comedicación más frecuente fue antihipertensivos (28/30), hidroxicloroquina (25/30), prednisona (23/30), inhibidores de la secreción ácida y antiácidos (23/30), vitamina D (19/30), calcio (18/30) e hipolipemiantes (12/30).

Cuestionario de adherencia

El 83% de los pacientes respondió como no adherente al menos uno de los indicadores empleados en el cuestionario y el 70% fue clasificado como no adherente (baja y media adherencia) de acuerdo con el test de Morisky-Green, Tabla 7. El alto porcentaje de pacientes no adherentes hallado en nuestro estudio, concuerda con otros estudios de adherencia realizados en pacientes con glomerulopatías.^{26,32,33}

Las diferencias entre los indicadores empleados como estimadores de adherencia en el cuestionario refuerzan la no existencia de un patrón oro para su estimación y la recomendación de combinar varios estimadores de forma simultánea.³⁴

Tabla 7: Resultados de no adherencia respecto a los diferentes criterios empleados en el cuestionario

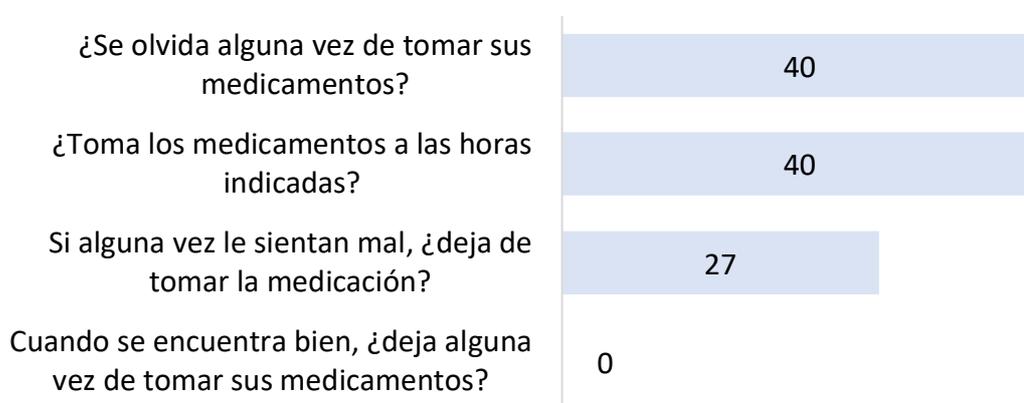
Criterios	No adherente (%)
Test de Morisky-Green*	70
Tomas olvidadas en 1 semana	50
¿Dejó alguna vez de tomar sus medicamentos?	47
Durante el fin de semana, ¿usted se olvida de tomar su medicación?	20
¿Cómo toma sus medicamentos?	10
En general, ¿está dispuesto a tomar su medicación?	0

* resultado <4 (baja y media adherencia)

El mayor porcentaje de no adherentes se obtiene a través del test de Morisky-Green, reafirmando su gran utilidad en la práctica clínica. Este test presenta múltiples ventajas, se encuentra validado, es de fácil y rápida aplicación (consta de sólo 4 preguntas de

respuesta dicotómica), económico y puede advertir las causas de no cumplimiento. El puntaje del test de Morisky-Grenn se encontró entre 0 y 1 (baja adherencia) para el 7% de los pacientes, entre 2 y 3 (adherencia media) para 63% de los pacientes y solo el 30% de los pacientes contaba con un puntaje de 4 (alta adherencia). Los resultados del test, desglosados por pregunta, se presentan en la Figura 6, donde se puede observar que la mayoría de los pacientes (40%) reporta olvidos o no cumplimiento de los horarios pautados.

Figura 6: Detalle de respuestas al test de Morisky-Green



En cuanto a la pregunta “¿cómo toma sus medicamentos?” (posibles respuestas: todos los días; muchos días, algunos días, pocos días, rara vez), la mayoría de los pacientes (90%) indica “todos los días”, señalando “muchos días” sólo dos pacientes y “algunos días” un paciente.

La comparación entre pacientes adherentes y no adherentes, de acuerdo con el cuestionario, se presenta en Tabla 8. Los resultados sugieren diferencias en el tiempo de diagnóstico y de tratamiento con AMF entre estos dos grupos, no siendo posible una comparación estadística dado el bajo número de pacientes adherentes. El menor tiempo de diagnóstico y de tratamiento con AMF para los pacientes adherentes respecto a los no adherentes, podría explicarse por una mayor motivación por parte de los pacientes con un diagnóstico e inicio del tratamiento reciente. Los resultados también sugieren diferencias entre pacientes adherentes y no adherentes en cuanto al nivel educativo. Esto demuestra la importancia de reforzar en las consultas médicas, sobre todo con el paso del tiempo, los beneficios de la adherencia al tratamiento, adaptando el mensaje a la realidad de cada paciente. Es aconsejable que durante las consultas médicas se

realicen preguntas que permitan comprobar si el paciente comprendió y retuvo de forma adecuada la información recibida en consultas anteriores, fundamentalmente respecto a lo pautado para su tratamiento.

Tabla 8: Comparación de pacientes no adherentes y adherentes de acuerdo al cuestionario

	Total N= 30	Adherentes n=5	No adherentes n= 25
Mujeres	27 (90)	4 (80)	23 (92)
Edad, años	44 ± 15	30 ± 11	43 ± 14
Residencia, Montevideo	11 (37)	2 (40)	9 (36)
Nivel educativo completado			
Primaria	15 (50)	0 (0)	15 (60)
Ciclo básico	10 (33)	3 (60)	7 (28)
Bachillerato	3 (10)	1 (20)	2 (8)
Universitario	1 (3)	0 (0)	1 (4)
Otros terciarios	1 (3)	1 (20)	0 (0)
Situación laboral			
Empleado	11 (37)	2 (40)	9 (36)
Desempleado	8 (27)	3 (60)	5 (20)
Jubilación o pensión	11 (37)	0 (0)	11 (44)
Fumadores	8 (27)	2 (40)	6 (20)
Tratamiento con AMF, meses	59 ± 70	12 ± 11	68 ± 74
Diagnóstico, meses	115 +/- 113	18 +/- 17	135 +/- 114
Fármacos/día	7 ± 3	8 ± 1	7 ± 3
Frecuencia de prescripción	3 ± 1	3 ± 1	3 ± 1
C3 bajo	9 (30)	2 (40)	7 (28)
C4 bajo	1 (3)	0 (0)	1 (4)
Anticuerpos anti-DNA positivo	11 (37)	2 (40)	9 (36)
Hemoglobina, g/dL	13,0 ± 1,5	13,6 ± 1,5	12,9 ± 1,3
Creatinina en sangre, mg/dL	0,95 ± 0,49	0,82 ± 0,25	0,97 ± 0,52
eGFR, mL/min	100 ± 45	133 ± 57	93 ± 41
Proteínas en orina, g/24 hs	1,0 ± 1,36	0,79 ± 0,66	1,0 ± 1,47
Microhematuria	4 (13)	1 (20)	3 (12)
Leucocituria	5 (17)	1 (20)	4 (16)

Los valores se expresan como promedio ± SD o número (%) según corresponda. eGFR: Tasa de filtración glomerular estimada; C3: componente 3 del complemento; C3 bajo < 90 mg/dL; C4: componente 4 del complemento; C4 bajo < 10 mg/dL; Anticuerpos anti-ADN positivo > 300 U/mL, ELISA.

Los datos de paraclínica estudiados (creatinina sérica, tasa de filtración glomerular estimada (eGFR), proteínas en orina, hemoglobina linfocitos, componente 3 del complemento (C3), componente 4 del complemento (C4) y anticuerpo anti-ADN) no

sugieren diferencias entre grupos. Sin embargo, algunos estudios confirman la asociación entre no adherencia y mayor riesgo de consultas en emergencia, hospitalización y mayor incidencia de recaídas o incluso desarrollo de falla renal como lo reportado por Ali *et al.* en un estudio sobre 104 pacientes con nefritis lúpica con un 65% de no adherencia (evaluada mediante el test de Morisky-Green), donde se revela un riesgo 3,7 veces mayor de desarrollar falla renal para los pacientes no adherentes.²⁶ Estas diferencias pueden deberse a los propios criterios de inclusión tomados en nuestro estudio, pacientes en estabilidad clínica. También debemos considerar el alto porcentaje de pacientes con adherencia media de acuerdo al test de Morisky-Green y las preguntas con mayor frecuencia de respuesta como no adherente, Figura 6. Los pacientes no adherentes pueden tener comportamientos variados, lo que dificulta la asociación de su no adherencia con la respuesta clínica. De todos modos, destacamos que siempre es deseable una buena adherencia al tratamiento para garantizar resultados de acuerdo a los estudios clínicos y no confundir la no adherencia con ineficacia.

El 73% de los pacientes valora el acceso al centro de salud y su medicación como ideal (un puntaje de 5/5). El tipo de dificultades reportadas fueron administrativas en un 63%, económicas un 25% y relacionados a sus traslados en un 12%. Un alto porcentaje de pacientes considera que sus médicos se encuentran muy informados respecto a su enfermedad y tratamiento (80 e 70%, respectivamente) pero menos del 50% se considera a sí mismo adecuadamente informado (43 y 40%, respectivamente). Además, existe una buena percepción en la mayoría de los pacientes en cuanto a cómo funcionan sus medicamentos, el 67% indica un puntaje de 3 en una escala del 1 al 3 (siendo 1: Mal, 2: Normal y 3: Bien).

Algunas características de los comprimidos, como tamaño o sabor, fueron reportadas por los pacientes como factores que influyen de forma negativa sobre su adherencia (53%) y un 50% de los pacientes reporta que las RAs también influyen de forma negativa sobre su disposición a cumplir con la terapia. Adicionalmente, al preguntarles específicamente cuan preocupados se encuentran respecto a las RAs que pueden causar sus medicamentos un 43% otorga un puntaje ≥ 4 (en una escala del 1 al 5). Frente a la pregunta abierta respecto a las principales razones por la cual no adhieren a su terapia la mayoría refiere encontrarse cansado (20%) o mal emocionalmente (17%).

Por otra parte, como factores que motivan a adherir a su terapia destacan confianza en que los medicamentos colaboran para sentirse mejor, evitar hospitalización y cumplir aspiraciones de su vida (100%, 73% y 70% respectivamente), apoyo familiar (80%) y confianza en su médico (90%).

Las respuestas de los pacientes en cuanto a las RAs, muestran una preocupación por los mismos. La asociación entre presencia de RA y baja adherencia en enfermedades crónicas se encuentra bien documentada.^{35,36}

Dada la notoria preocupación de los pacientes, se debería otorgar un espacio en las consultas para conversar sobre las RAs a fin de poder evacuar dudas, que el paciente conozca el riesgo real de las mismas, sepa que hacer en caso de detectarlas y confíe en el cuerpo médico para resolverlas. A su vez el reporte del impacto del cansancio y estado emocional sobre su adherencia se condicen con la asociación encontrada para la duración de diagnóstico y tratamiento con la adherencia y advierten la necesidad de apoyo socio-emocional en las patologías crónicas.³⁷

La confianza de los pacientes en sus médicos, los resultados de sus medicamentos, así como el apoyo familiar pueden ser aliados para la motivación de los pacientes con el fin de mejorar la adherencia.

Determinaciones plasmáticas de AMF

Se cuantificaron los niveles de AMF en todos los pacientes. Para 25 pacientes las determinaciones fueron C_0 , en 3 casos 1 hora pos dosis y 2 pacientes reportaron no haber tomado su medicación por más de 24 horas. Se detectó un outlier con C_0 de 16,0 mg/L, el cual no fue considerado en el análisis.

Los niveles plasmáticos fueron no detectables para 3 pacientes, los cuales a su vez fueron identificados como no adherentes de acuerdo con el cuestionario.

En general, C_0 se encontró entre el límite de cuantificación (0,49 mg/L) y 8,3 mg/L. La media de C_0 (2,9 mg/L), así como su gran variabilidad (CV= 73 %) están de acuerdo con publicaciones previas.^{14,16,20} La alta prevalencia de pacientes no adherentes en este estudio es de esperar que contribuya a la variabilidad encontrada.

A pesar de tratarse de una población estable clínicamente, el 50% de las determinaciones de C_0 se encontraban por debajo del valor objetivo, 3,0 mg/L. Los parámetros paraclínicos empleados como indicadores de la respuesta clínica no

mostraron diferencias significativas entre pacientes con $C_0 \geq 3,0$ mg/L y pacientes con $C_0 < 3,0$ mg/L, Tabla 9. Cabe destacar que el diseño del estudio dificulta el análisis de los resultados en cuanto a la respuesta al tratamiento ya que no se cuenta con un seguimiento en el tiempo.

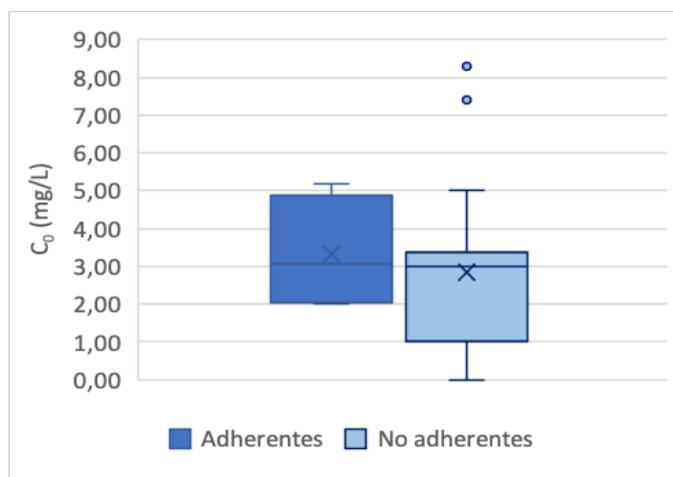
Tabla 9: Análisis univariado de pacientes con $C_0 < 3,0$ mg/L (n=12) vs pacientes con $C_0 > 3,0$ mg/L (n=12).

	$C_0 < 3,0$ mg/L	$C_0 > 3,0$ mg/L	p
No adherente ^a	10 (83)	10 (83)	1
Meses de tratamiento con MPA	80 ± 84	59 ± 66	0,516
Creatinina en sangre, mg/dL	0,87 ± 0,27	1,08 ± 0,69	0,327
Hemoglobina, g/dL	13,1 ± 1,3	13,0 ± 1,4	0,846
eGFR, mL/min	107 ± 50	87 ± 31	0,249
Proteínas en orina, g/24 hs	1,00 ± 1,59	0,84 ± 0,79	0,738
C3 bajo	1 (8)	5 (42)	0,155
C4 bajo	0 (0)	1 (8)	1
Anticuerpos anti-DNA positivo	4 (33)	5 (42)	1
Microhematuria	2 (17)	0 (0)	0,478
Leucocituria	3 (25)	2 (17)	1

^a: de acuerdo al cuestionario. Los valores se expresan como promedio ± SD o número (%) según corresponda. eGFR: Tasa de filtración glomerular estimada; C3: componente 3 del complemento; C3 bajo < 90 mg/dL; C3: componente 4 del complemento; C4 bajo < 10 mg/dL; Anticuerpos anti-ADN positivo > 300 U/mL, ELISA

No se encontraron diferencias significativas para C_0 entre pacientes adherentes ($3,3 \pm 1,5$ mg/L) y no adherentes ($2,8 \pm 2,0$ mg/L), $p = 0,69$, pero se observa una mayor dispersión para los últimos, Figura 7.

Figura 7: Distribución de la concentración a predosis de AMF (mg/L) en pacientes adherentes y no adherentes según los resultados del cuestionario.



La gran dispersión de concentraciones en los pacientes no adherentes puede explicarse por la existencia de dos grupos: pacientes con concentraciones bajas y pacientes con concentraciones altas. En el primer grupo los pacientes no cumplen con el tratamiento, saltando o suprimiendo las tomas (3 pacientes con concentraciones no detectables). Las concentraciones altas del segundo grupo, 7,4 y 8,3 mg/L, pueden deberse a tomas erráticas, sin cumplir la pauta, o al cumplimiento de los pacientes con el tratamiento los días previos a análisis paraclínico con el fin de obtener mejores resultados.

Simulación farmacocinética

El modelo descrito por De Winter *et al*³¹ fue empleado en los pacientes en tratamiento con MMF (n=22). La media del CL estimado por este modelo para la población en estudio fue de 10,4 L/h. Este resultado está de acuerdo con lo referenciado previamente para voluntarios sanos, pacientes trasplantados renales en tratamiento con tacrolimus y pacientes con glomerulopatías.³⁸⁻⁴⁰

Los resultados de $C_{0\text{ sim}}$ y $ABC_{0-12\text{ sim}}$ se encuentran en la Tabla 10.

Tabla 10: Resultados de concentración plasmática experimentales y de la simulación

	$C_{0\text{ exp}}$ (mg/L) ^a	$C_{0\text{ sim}}$ (mg/L)	$ABC_{0-12\text{ sim}}$ (mg.h/L)
Media ± SD	2,8 ± 1,9	2,0 ± 0,7	46,0 ± 12,5
Rango	ND – 7,4	0,6 – 3,2	24,7 – 65,3
CV (%)	68,5	33,6	27,2 %

ND: No detectable, a: C_0 de un total de 17 pacientes, los cinco pacientes que se excluyen es debido a que su concentración no correspondía a predosis. Los resultados de simulación corresponden a la media de 1000 simulaciones.

La media de $C_{0\text{ sim}}$ no presenta diferencias significativas respecto a la media de $C_{0\text{ exp}}$, $p=0,103$. Sin embargo, si se observan diferencias en los valores correspondientes a las simulaciones individuales, Tabla 12, identificando a dichos pacientes como no adherentes. Respecto a $ABC_{0-12\text{ sim}}$ un alto porcentaje de pacientes (70%) alcanza el valor objetivo (30-60 mg.h/L).

La correlación entre $C_{0\text{ sim}}$ y CL_{cr} y la correlación entre $ABC_{0-12\text{ sim}}$ y CL_{cr} se muestran en la Figura 8 y Figura 9, respectivamente.

Figura 8: Correlación entre la media de $C_{0\text{ sim}}$ y CL_{cr}

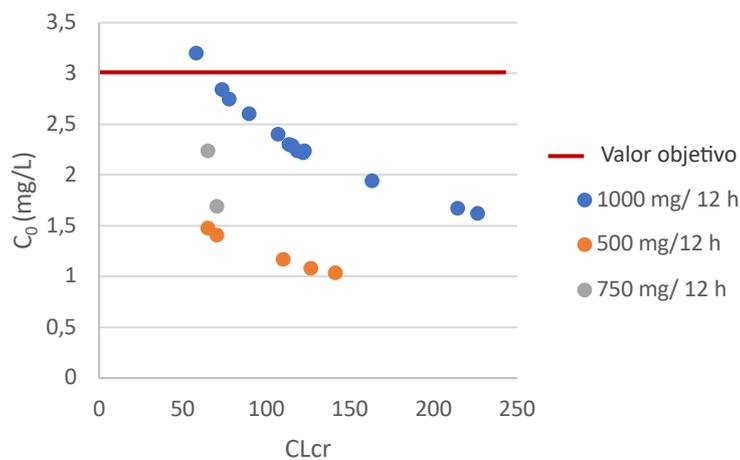
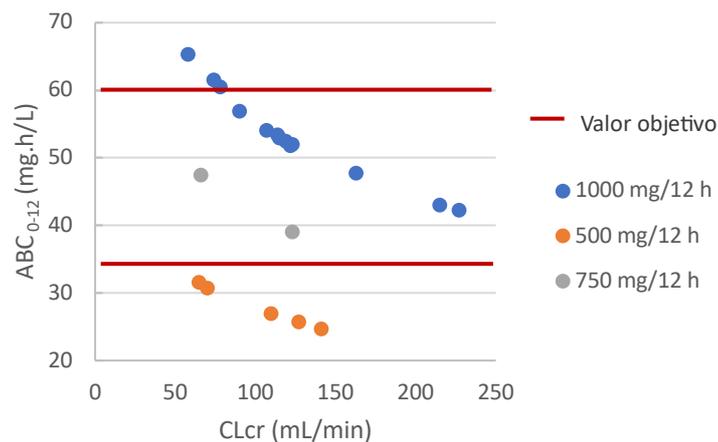


Figura 9: Correlación entre $ABC_{0-12\text{ sim}}$ y CL_{cr}



En estas figuras se observa como para un mismo régimen posológico se obtienen diferentes resultados en función del CL_{cr} de cada paciente, llevando en algunos casos a no alcanzar los valores objetivo. En la práctica clínica es habitual la prescripción por un

régimen posológico estandarizado sin embargo esto demuestra que sería de gran utilidad considerar el CLcr y así ajustar la dosis a cada paciente. Una disminución en la funcionalidad renal lleva a un aumento transitorio de AMFG, metabolito principal, que por recirculación enterohepática es transformado en AMF generando un aumento en las concentraciones plasmáticas de AMF. Esto está de acuerdo con lo ya publicado por varios autores.⁴⁰⁻⁴²

Tampoco se encuentran diferencias significativas en los parámetros paraclínicos empleados como indicadores de la respuesta clínica entre pacientes con ABC dentro y fuera del rango, Tabla 11. De todos modos, en nuestro estudio son todos pacientes estables clínicamente y no se realizó una evaluación en el tiempo que nos permita analizar adecuadamente la respuesta al tratamiento.

Tabla 11: Análisis univariado de pacientes con ABC 0-12 sim, dentro y fuera del rango terapéutico poblacional reportado en literatura (30-60 mg.h/L).

	60<ABC_{0-12sim}<30 (mg.h/L)	30<ABC_{0-12sim}<60 (mg.h/L)	p
Creatinina en sangre, mg/dL	1,13 ± 0,49	0,73 ± 0,21	0,105
Hemoglobina, g/dL	13,32 ± 1,31	13,14 ± 1,3	0,788
eGFR, mL/min	98,04 ± 32,95	122,72 ± 49,35	0,28
Proteínas en orina, g/24 hs	0,92 ± 0,91	1,41 ± 1,78	0,54
C3 bajo	3 (50)	4 (29)	0,613
C4 bajo	1 (17)	0 (0)	0,301
Anticuerpos anti-DNA positivo	2 (33)	5 (36)	1
Microhematuria	1 (17)	2 (14)	1
Leucocituria	2 (33)	1 (7)	0,202

ABC_{0-12sim}: área bajo la curva de concentración plasmática vs tiempo simulada; eGFR: Tasa de filtración glomerular estimada; C3: componente 3 del complemento; C3 bajo < 90 mg/dL; C3: componente 4 del complemento; C4 bajo < 10 mg/dL; Anticuerpos anti-ADN positivo > 300 U/mL, ELISA.

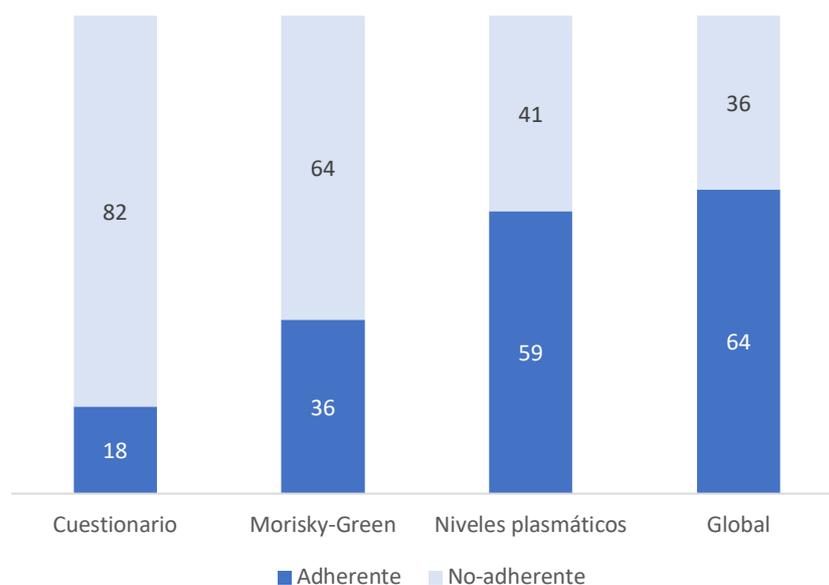
Estimación de la adherencia empleando la simulación farmacocinética:

El 41% de los pacientes fue clasificado como no adherente por la comparación de los niveles plasmáticos experimentales con el resultado de la simulación, Tabla 12. No existe concordancia entre los resultados de no adherencia por el cuestionario y por niveles plasmáticos (kappa=-0,409), Figura 10.

El número de pacientes no adherentes detectados empleando el cuestionario (82%) es mayor que a través de las concentraciones plasmáticas (41%). Si bien los cuestionarios

suelen estar asociados con una sobrestimación de la adherencia y las determinaciones plasmáticas son un método directo, este último no es un método del todo exacto ya que los pacientes pueden tomar su medicación solo los días previos a sus controles médicos, llevando a una falsa adherencia. Además, la no adherencia incluye a los pacientes que cumplen con sus tomas diarias pero no en la forma pautaada por su médico, estos pacientes suelen ser identificados como no adherentes por el cuestionario pero podrían no serlo a través de la determinación plasmática del fármaco. Otra limitación de la determinación plasmática como estimador de adherencia es que suele ser difícil establecer un valor de corte para distinguir entre pacientes adherentes y no adherentes. La exposición al fármaco puede verse afectada por factores adicionales a la falta de adherencia, como edad, sexo, peso, interacciones farmacológicas, diferencias farmacogenéticas, entre otros, no siendo posible predecir inequívocamente la concentración plasmática esperada tras la administración de una determinada dosis. Por ello, cobra gran utilidad el uso de modelos farmacocinéticos, que contemplen dichos factores, y permitan la predicción de concentraciones plasmáticas a cotejar con las experimentales.

Figura 10: Comparación de los resultados de adherencia obtenidos por los diferentes métodos empleados [Cuestionario (al menos un indicador), test de Morisky-Green y niveles plasmáticos] para los pacientes en tratamiento con MMF (N=22)



Al emplear la combinación de los resultados obtenidos en el cuestionario y niveles plasmáticos para clasificar a los pacientes como adherentes, la media de C_{0exp} de los pacientes adherentes es mayor que para los no adherentes ($3,5 \pm 1,6$ mg/L vs $1,6 \pm 2,0$ mg/L, $p=0,050$) y los últimos muestran una mayor dispersión. Esta dispersión se explica de igual manera que lo discutido de acuerdo a la clasificación por el cuestionario.

Tabla 12: Niveles plasmáticos de AMF experimentales y simulados por paciente junto a la clasificación de adherencia

ID	Hora	C_{sim} (mg/L) ^a	C_{exp} (mg/L)	Adherencia por simulación ^b	Adherencia por cuestionario	Adherencia total ^c
1	8,5	2,65 (1,18 - 8,37)	ND	No	No	No
2	10,5	1,16 (0,51 - 3,06)	4,9	No	No	No
3	9,5	2,20 (0,94 - 6,89)	2,7	Si	No	Si
4	10,5	3,02 (1,34 - 8,04)	2,0	Si	No	Si
5	1	10,62 (5,19 - 19,96)	0,5	No		
5	2	7,65 (4,65 - 15,98)	5,0	Si	No	No
5	4	4,22 (2,16 - 10,79)	1,6	No		
6	10,5	1,11 (0,48 - 3,04)	2,0	Si	Si	Si
7	1	10,76 (5,26 - 20,34)	20,4	No	Si	Si
9	10,5	1,55 (0,70 - 3,98)	3,1	Si	No	Si
10	24	0,58 (0,25 - 1,24)	ND	No	No	No
11	9	2,54 (1,10 - 7,33)	5,0	Si	No	Si
14	10,5	1,77 (0,76 - 5,66)	2,1	Si	Si	Si
16	8	1,7 (0,77 - 4,97)	0,6	No	No	No
17	10,5	2,75 (1,21 - 7,27)	0,9	No	No	No
18	12,5	3,73 (0,68 - 9,14)	ND	No	No	No
23	10	2,99 (1,34 - 8,28)	3,2	Si	No	Si
24	24	2,17 (0,98 - 4,52)	3,6	Si	No	Si
25	11	1,79 (0,74 - 4,71)	3,4	Si	No	Si
26	10	3,42 (1,5 - 9,06)	7,4	Si	No	Si
27	1	9,89 (4,84 - 18,25)	5,2	Si	No	Si
28	10	2,42 (1,07 - 7,34)	3,1	Si	No	Si
29	11	2,41 (1,04 - 6,41)	4,0	Si	Si	Si
30	9	6,83 (3,41 - 12,99)	3,1	No	No	No

C_{exp} : Concentración experimental; C_{sim} : Concentración simulada; a: Valores expresados como mediana (P05 – P95); b: Los pacientes fueron considerados adherentes si su C_{exp} se encontraba entre el percentil 5 (P5) y el percentil 95 (P95) de la C_{sim} ; c: Clasificación combinando resultados del cuestionario y la simulación; ND: No detectable

Este estudio presentó algunas limitaciones como el bajo número de pacientes adherentes que dificulta la comparación, el diseño transversal que limita las

conclusiones respecto a respuesta y el uso de un modelo PopPK publicado por no contar con un modelo desarrollado y validado en nuestra propia población, siendo menos preciso en su estimación. Sin embargo, destacamos la fortaleza al tratarse de un estudio en condiciones de la vida real que revela un alto porcentaje de pacientes no adherentes resaltando la urgencia de su consideración en la práctica clínica.

CONCLUSIONES

El hallazgo de un alto porcentaje de pacientes no adherentes resalta la importancia de evaluar la adherencia y considerarla como una posible causa de la falla terapéutica, evitando así intervenciones terapéuticas y diagnósticas innecesarias. Su detección pone en manifiesto también la necesidad de búsqueda de estrategias que apunten a mejorar la adherencia de los pacientes a sus tratamientos.

Los diferentes resultados obtenidos de acuerdo al método empleado para estimar la adherencia reafirman la sugerencia de combinar varios métodos. Se destaca el uso de cuestionarios validados como Morisky-Green con las ventajas de ser un método económico y de fácil aplicación en la práctica clínica.

A su vez la alta variabilidad del fármaco y la influencia de la funcionalidad renal en las concentraciones plasmáticas sugieren la utilidad del monitoreo terapéutico como herramienta para el ajuste de dosis en pacientes con glomerulopatías. El uso de las simulaciones basadas en modelos Pop-PK puede colaborar en la determinación del ajuste de dosis requerido para alcanzar la concentración de fármaco deseada.

Es necesario un mayor número de estudios que apunten a confirmar la relación entre concentraciones y la respuesta terapéutica.

REFERENCIAS

1. Tunnicliffe DJ, Palmer SC, Henderson L, et al. Immunosuppressive treatment for proliferative lupus nephritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018;2018(6). doi:10.1002/14651858.CD002922.pub4
2. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(6):736-745. doi:10.1136/annrheumdis-2019-215089

3. Rovin BH, Adler SG, Barratt J, et al. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021;100(4):S1-S276. doi:10.1016/j.kint.2021.05.021
4. The European Medicines Agency - EMA. Summary of product characteristics CellCept. EMA. 11 de abril de 2024. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cellcept-epar-product-information_en.pdf
5. Food and Drug Administration (FDA). Cellcept Label. Drugs@FDA. 13 de Agosto de 2024. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/050722s040,050723s041,050758s037,050759s045lbl.pdf
6. Staatz CE, Tett SE. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of mycophenolate in solid organ transplant recipients. *Clin Pharmacokinet.* 2007;46(1):13-58. doi:10.2165/00003088-200746010-00002
7. Bergmann TK, Barraclough KA, Lee KJ, Staatz CE. *Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Prednisolone and Prednisone in Solid Organ Transplantation*. Vol 51.; 2012. doi:10.1007/s40262-012-0007-8
8. Mok CC. Therapeutic monitoring of the immuno-modulating drugs in systemic lupus erythematosus. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017;13(1):35-41. doi:10.1080/1744666X.2016.1212659
9. Kuypers DRJ, Le Meur Y, Cantarovich M, et al. Consensus report on therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid in solid organ transplantation. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2010;5(2):341-358. doi:10.2215/CJN.07111009
10. Daleboudt G, Reinders M, Hartigh J Den, et al. Concentration-controlled treatment of lupus nephritis with mycophenolate mofetil. *Lupus.* 2013;22(2):171-179. doi:10.1177/0961203312469261
11. Zabotti A, Baraldo M, Quartuccio L, Sacco S, De Marchi G, De Vita S. Optimizing the dose of mycophenolate mofetil for the maintenance treatment of lupus nephritis by therapeutic drug monitoring. *Clin Rheumatol.* 2015;34(1):171-174. doi:10.1007/s10067-014-2786-9
12. Kittanamongkolchai W, Rukrung C, Supasiri T, et al. Therapeutic drug monitoring of mycophenolate mofetil for the treatment of severely active lupus nephritis. *Lupus.* 2013;22(7):727-732. doi:10.1177/0961203313486949

13. Zahr N, Arnaud L, Marquet P, et al. Mycophenolic acid area under the curve correlates with disease activity in lupus patients treated with mycophenolate mofetil. *Arthritis Rheum.* 2010;62(7):2047-2054. doi:10.1002/art.27495
14. Alexander S, Fleming DH, Mathew BS, et al. Pharmacokinetics of Concentration-Controlled Mycophenolate Mofetil in Proliferative Lupus Nephritis. *Ther Drug Monit.* 2014;36(4):423-432. doi:10.1097/FTD.0000000000000031
15. Streicher C, Djabarouti S, Xuereb F, et al. Pre-dose plasma concentration monitoring of mycophenolate mofetil in patients with autoimmune diseases. *Br J Clin Pharmacol.* 2014;78(6):1419-1425. doi:10.1111/bcp.12462
16. Lertdumrongluk P, Somparn P, Kittanamongkolchai W, Traitanon O, Vadcharavivad S, Avihingsanon Y. Pharmacokinetics of mycophenolic acid in severe lupus nephritis. *Kidney Int.* 2010;78(4):389-395. doi:10.1038/ki.2010.170
17. Neumann I, Fuhrmann H, Fang IF, Jaeger A, Bayer P, Kovarik J. Association between mycophenolic acid 12-h trough levels and clinical endpoints in patients with autoimmune disease on mycophenolate mofetil. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2008;23(11):3514-3520. doi:10.1093/ndt/gfn360
18. Pourafshar N, Karimi A, Wen X, et al. The utility of trough mycophenolic acid levels for the management of lupus nephritis. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2019;34(1):83-89. doi:10.1093/ndt/gfy026
19. Kiyokawa T, Hanaoka H, Iida H, et al. High plasma mycophenolate acid concentration in the early phase of induction therapy predicts good renal outcome in lupus nephritis. *Mod Rheumatol.* 2020;30(3):517-524. doi:10.1080/14397595.2019.1623435
20. Łuszczynska P, Pawiński T, Kunicki PK, Durlik M, Augustyniak-Bartosik H, Hurkacz M. Pharmacokinetics of free and total mycophenolic acid in adult lupus nephritis patients—implications for therapeutic drug monitoring. *Eur J Clin Pharmacol.* 2019;75(3):371-379. doi:10.1007/s00228-018-2599-x
21. Łuszczynska P, Pawiński T. Therapeutic Drug Monitoring of Mycophenolic Acid in Lupus Nephritis. *Ther Drug Monit.* 2015;37(6):711-717. doi:10.1097/FTD.0000000000000223
22. Feldman CH, Yazdany J, Guan H, Solomon DH, Costenbader KH. Medication Nonadherence Is Associated With Increased Subsequent Acute Care Utilization Among Medicaid Beneficiaries With Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2015;67(12):1712-1721. doi:10.1002/acr.22636

23. Koneru S, Kocharla L, Higgins GC, et al. Adherence To Medications In Systemic Lupus Erythematosus. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*. 2008;14(4):195-201. doi:10.1097/RHU.0b013e31817a242a
24. Marengo M, Waimann C, Achaval S de, et al. Measuring therapeutic adherence in systemic lupus erythematosus with electronic monitoring. *Lupus*. 2012;21(11):1158-1165. doi:10.1177/0961203312447868
25. Costedoat-Chalumeau N, Houssiau FA. Improving medication adherence in patients with lupus nephritis. *Kidney Int*. 2021;99(2):285-287. doi:10.1016/j.kint.2020.10.037
26. Ali A, Abdelaziz T, Behiry M. The prevalence and causes of non-adherence to immunosuppressive medications in patients with lupus nephritis flares. *Curr Rheumatol Rev*. 2020;16(3):245-248.
27. Morisky DE, Green LW LDM. Concurrent and predictive validity of a self reported measure of medication adherence. *Med Care Vol 24*. Published online 1986:67-74.
28. Davis NJ, Billett HH, Cohen HW, Arnsten JH. Impact of Adherence, Knowledge, and Quality of Life on Anticoagulation Control. *Annals of Pharmacotherapy*. 2005;39(4):632-636. doi:10.1345/aph.1E464
29. Krapek K, King K, Warren SS, et al. Medication Adherence and Associated Hemoglobin A 1c in Type 2 Diabetes. *Annals of Pharmacotherapy*. 2004;38(9):1357-1362. doi:10.1345/aph.1D612
30. Shalansky SJ, Levy AR, Ignaszewski AP. Self-Reported Morisky Score for Identifying Nonadherence with Cardiovascular Medications. *Annals of Pharmacotherapy*. 2004;38(9):1363-1368. doi:10.1345/aph.1E071
31. de Winter BCM, Neumann I, van Hest RM, Gelder T van, Mathot RAA. Limited Sampling Strategies for Therapeutic Drug Monitoring of Mycophenolate Mofetil Therapy in Patients With Autoimmune Disease. *Ther Drug Monit*. 2009;31(3):382-390. doi:10.1097/FTD.0b013e3181a23f1a
32. Prudente L, Amaral R, Dewulf N, et al. Medication adherence in patients in treatment for rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus in a university hospital in Brazil. *Patient Prefer Adherence*. Published online May 2016:863. doi:10.2147/PPA.S79451
33. Feldman CH, Collins J, Zhang Z, et al. Azathioprine and Mycophenolate Mofetil Adherence Patterns and Predictors Among Medicaid Beneficiaries With Systemic Lupus

- Erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71(11):1419-1424. doi:10.1002/acr.23792
34. Sabate E WHO (eds). Adherence to long-term therapies: evidence for action. *Geneva: World Health Organization*. Published online 2003.
35. Berhe DF, Taxis K, Haaijer-Ruskamp FM, et al. Impact of adverse drug events and treatment satisfaction on patient adherence with antihypertensive medication - a study in ambulatory patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83(9):2107-2117. doi:10.1111/bcp.13312
36. Al-Dakkak I, Patel S, McCann E, Gadkari A, Prajapati G, Maiese EM. The impact of specific HIV treatment-related adverse events on adherence to antiretroviral therapy: A systematic review and meta-analysis. *AIDS Care*. 2013;25(4):400-414. doi:10.1080/09540121.2012.712667
37. Schütz Balistieri A, Mara de Melo Tavares C. *Enfermería Global*. Vol 12. Servicio de Publicaciones, Universidad de Murcia; 2013. Accessed July 23, 2024. https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1695-61412013000200019&lng=es&nrm=iso&tlng=es
38. Cremers S, Schoemaker R, Scholten E, et al. Characterizing the role of enterohepatic recycling in the interactions between mycophenolate mofetil and calcineurin inhibitors in renal transplant patients by pharmacokinetic modelling. *Br J Clin Pharmacol*. 2005;60(3):249-256. doi:10.1111/j.1365-2125.2005.02398.x
39. Bullingham R, Monroe S, Nicholls A, Hale M. Pharmacokinetics and Bioavailability of Mycophenolate Mofetil in Healthy Subjects after Single-Dose Oral and Intravenous Administration. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 1996;36(4):315-324. doi:10.1002/j.1552-4604.1996.tb04207.x
40. Sam WJ, Joy MS. Population pharmacokinetics of mycophenolic acid and metabolites in patients with glomerulonephritis. *Ther Drug Monit*. 2010;32(5):594-605. doi:10.1097/FTD.0b013e3181ee52e2
41. Abd Rahman AN, Tett SE, Abdul Gafor HA, McWhinney BC, Staatz CE. Development of Improved Dosing Regimens for Mycophenolate Mofetil Based on Population Pharmacokinetic Analyses in Adults with Lupus Nephritis. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2017;42(6):993-1004. doi:10.1007/s13318-017-0420-3

42. Joy MS, Hilliard T, Hu Y, et al. Influence of clinical and demographic variables on mycophenolic acid pharmacokinetics in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Annals of Pharmacotherapy*. 2009;43(6):1020-1027. doi:10.1345/aph.1L699

CAPÍTULO 3. FARMACOVIGILANCIA ACTIVA DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL CON DOLUTEGRAVIR EN EL ESCENARIO CLÍNICO: UN ESTUDIO PILOTO

INTRODUCCIÓN

La aparición del tratamiento antirretroviral (TARV) modificó la expectativa de vida de los pacientes con el VIH. En años más recientes, se accede a tratamientos más potentes y con posologías más sencillas impactando favorablemente en la calidad de vida y la adherencia. Aun así, existe la posibilidad que algunos pacientes experimenten falla terapéutica.^{1,2} La misma puede deberse a múltiples factores donde destaca la variabilidad en las concentraciones plasmáticas (CP) mediada por diferencias en edad, genética, sexo, enfermedad de base, comedicación, adherencia al tratamiento entre otras.

Los resultados de adherencia para personas que viven con VIH (PVVIH) varían de acuerdo con el método que se utilice para su estimación, pero oscila entre un 20% y 88% de adherencia inadecuada.³⁻⁵ La mala adherencia está asociada a fallo terapéutico y el desarrollo de resistencia por el virus reduciendo la efectividad del TARV.⁶

A pesar de la disponibilidad de TARV nuevos y menos tóxicos, las RAs a corto y largo plazo siguen afectando a las PVVIH, pudiendo reducir la confianza a los programas de TARV y afectando la adherencia al tratamiento.⁶⁻¹⁰

En el mundo y la región, las guías de TARV en pacientes *naïve* (primer esquema) recomiendan 2 inhibidores nucleosídicos/nucleotídicos de la transcriptasa reversa (INTR) como columna vertebral más la asociación de un tercer fármaco, generalmente un inhibidor de la integrasa (INI).¹¹⁻¹⁴

Dolutegravir (DTG), es un INI de alta barrera genética y efectividad. Por pertenecer a una nueva familia de TARV con diferente mecanismo de acción, y por su elevada barrera genética, puede utilizarse tanto en pacientes *naïve*, como en pacientes experimentados.^{12,14} Fue incorporado en el Formulario Terapéutico de Medicamentos (FTM) en el año 2018, siendo ampliamente utilizado en la clínica desde entonces. Su posología habitual es 50 mg/día.¹⁵ Es absorbido rápidamente tras la administración oral y su concentración máxima ($C_{máx}$) se presenta en el entorno de las 1,5 – 3 horas posdosis. La biodisponibilidad aumenta con alimentos ricos en grasas. Posee alta unión a proteínas

plasmáticas y la $t_{1/2}$ es aproximadamente de 11 – 14 horas alcanzando el estado estacionario tras 5 – 8 días de tratamiento. DTG se elimina principalmente a través del metabolismo por UGT1A1. DTG también es un sustrato de UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, y de transportadores de eflujo: Pgp, BCRP y ABCG2. Un 53% del fármaco se excreta de forma incambiada en las heces.^{16,17}

Presenta un perfil de interacciones y RAs favorables respecto a otros TARV. Dentro de las RAs más frecuentes se encuentran náuseas, diarrea y cefalea.^{15,16} También se reporta ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): insomnio, depresión, ansiedad, sueños anormales, aumento de peso, mareo, rash cutáneo, prurito, fatiga y elevación de enzimas hepáticas las cuales suelen observarse en las primeras semanas de tratamiento.¹⁵

Considerando particularidades locales como uso de medicinas alternativas, genética, adherencia a los controles de salud, mayor prevalencia de tuberculosis (TB) y otras enfermedades infecciosas y no infecciosas con las potenciales interacciones farmacológicas que pueden incidir en las CP del fármaco, es de gran importancia contar con estudios de seguimiento de TARV en nuestro medio.⁶

Dentro de las potenciales interacciones farmacológicas se destaca la disminución en la exposición a DTG al co-administrar rifampicina (RFP), fármaco clave en el tratamiento antituberculoso, siendo esto de interés al contar con una prevalencia local de VIH/TB de 12%.¹⁸ La disminución en la CP se explica por la inducción por parte de RFP de las enzimas responsables del metabolismo de DTG, UGT1A1 y CYP3A4.^{19–21}

En los últimos años, con el crecimiento de la medicina de precisión, han cobrado relevancia los modelos computacionales y su aplicación en la clínica para la toma de decisiones. En este contexto se plantea evaluar la utilidad de aplicar un modelo farmacocinético en pacientes con diagnóstico de VIH en tratamiento con DTG para el análisis de las concentraciones plasmáticas experimentales.

OBJETIVO

El presente estudio tiene el objetivo de contribuir al conocimiento sobre la respuesta farmacocinética de DTG en PVVIH mediante el seguimiento de sus CP, el estudio de los diferentes factores que pueden contribuir a su variabilidad (interacciones farmacológicas y no adherencia) y la potencialidad de los modelos poblacionales para la integración de esta información.

Como objetivos secundarios se desea evaluar situación de adherencia y RAs.

METODOLOGÍA

El estudio incluyó pacientes ambulatorios asistidos en las policlínicas del Hospital Pasteur e internados en el Hospital de Clínicas “Dr. Manuel Quintela” de Montevideo, Uruguay, en el período de noviembre 2021 a diciembre 2022. Los criterios de inclusión fueron pacientes con diagnóstico de VIH, edad mayor o igual a 18 años y en tratamiento con DTG. Los criterios de exclusión fueron mujeres embarazadas, pacientes en la unidad de cuidados intensivos o decisión del paciente de no participar en el estudio.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética para proyectos de investigación de la Facultad de Medicina – UdelaR y el Comité de Bioética Clínica y Ética de la Investigación del Hospital Pasteur. Fue conducido en acuerdo con la normativa del MSP del Uruguay (Decreto N°379/008, Ordenanza N°827/016 y Decreto N°158/019), Buenas Prácticas Clínicas en la Resolución MERCOSUR N°129/96 (Internalizada como Decreto 189/98) y recomendaciones de la Asociación Médica Mundial, como consta en la Declaración de Helsinki del año 2000. Los pacientes declararon su participación voluntaria mediante la firma del consentimiento informado.

De los pacientes reclutados se extrajo muestra de sangre de la vena antecubital en tubo de heparina de 5 mL para cuantificación de las concentraciones plasmáticas de DTG. Se consignaron datos del tratamiento con DTG y hora de extracción de la muestra, medicación, datos paraclínicos y situación clínica. Adicionalmente se registraron datos sociodemográficos, hábitos tóxicos y comorbilidades.

El registro de RA incluyó la severidad empleando la escala de la OMS (1: leve, 2: moderado, 3: grave, 4: mortal) y la imputabilidad por el algoritmo de Naranjo, tal como se describe en el Capítulo 1.²²

Las potenciales interacciones farmacológicas fueron analizadas mediante búsqueda en Pubmed/Medline, Google Scholar y Cochrane Library utilizando los términos “dolutegravir” AND “drug interaction” sumado a cada uno de los fármacos prescritos en el paciente.

Evaluación de adherencia

Para la evaluación de adherencia se empleó un cuestionario de adherencia previamente validado en PVVIH (cuestionario simplificado de adherencia a medicación, SMAQ, Tabla 13)²³ y se solicitó a farmacia el registro del retiro de medicación en los últimos 3 meses. En caso de presentar al menos un criterio de mala adherencia (por cuestionario o retiro), el paciente fue clasificado como no adherente.

Tabla 13: Cuestionario simplificado de adherencia a medicación (SMAQ)

1.	¿Alguna vez olvida tomar la medicación?	<input type="checkbox"/>	Si	<input type="checkbox"/>	No
2.	¿Toma siempre la medicación a la hora indicada?	<input type="checkbox"/>	Si	<input type="checkbox"/>	No
3.	Si se siente mal, ¿deja de tomar su medicación?	<input type="checkbox"/>	Si	<input type="checkbox"/>	No
4.	¿Olvidó tomar la medicación durante el último fin de semana?	<input type="checkbox"/>	Si	<input type="checkbox"/>	No
5.	En la última semana, olvidó tomar alguna dosis:	_____ dosis			
6.	Desde la última visita, ¿cuántos días completos no tomó la medicación?	_____ días			

Evaluación de respuesta

De acuerdo con las pautas locales²⁴, se define:

- Fallo virológico: Falta de supresión virológica (Carga viral indetectable: <50 copias/mL) a las 24 semanas de inicio o cambio de TARV; o aumento de la carga viral por encima de 50 copias/mL en 2 determinaciones separadas al menos por un mes luego de supresión virológica.
- Fallo inmunológico: Falta de incremento de TCD4+ al año (mínimo 25 a 50 céls/mL) o descenso entre 30 - 50% del valor previo confirmado en 2 determinaciones separadas al menos por 30 días.
- Fallo terapéutico: Se define como la suma de fallo virológico e inmunológico.

Determinación de la concentración plasmática de DTG

La cuantificación de DTG en plasma se realizó mediante una técnica de HPLC, fase reversa con detección UV, previamente validada, Apéndice IV.

Simulación farmacocinética

Se estimaron las CP de DTG en los pacientes a través de un modelo PopPK, publicado previamente por Singh *et al*, Figura 11.²⁵ Para la selección del modelo se tuvo en cuenta

la población en la cual se desarrolló el modelo (pacientes VIH, población caucásica) y las covariables testeadas (considerando sobre todo la coadministración de RFP).

Las covariables del modelo son edad, albúmina, peso y coadministración de RFP, introducidas en el modelo mediante las siguientes fórmulas:

$$V/F=28,9*(edad/33)^{0,256}*(albúmina/34)^{-0,863}$$

Pacientes sin coadministración de RFP:

$$CL/F = 1,09*(peso/70)^{0,75}*(edad/33)^{0,256}*(albúmina/34)^{-0,863}$$

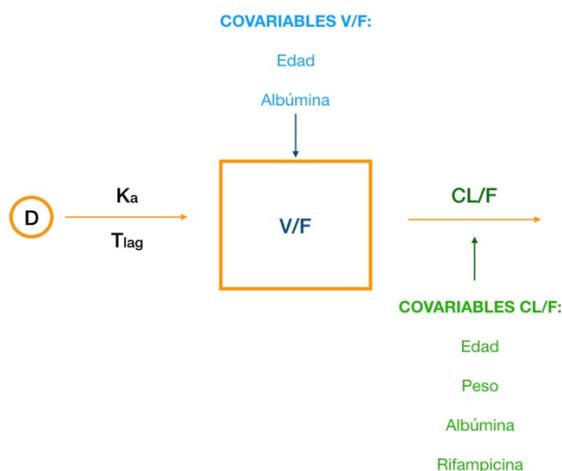
Pacientes con coadministración de RFP:

$$CL/F=2,36* (peso/70)^{0,75}*(edad/33)^{0,256}*(albúmina/34)^{-0,863}$$

Encontrándose la edad expresada en años, el peso en kg y la concentración sérica de albúmina en g/L.

Al introducir a este modelo PopPK, la dosis de fármaco y los valores de las covariables para cada paciente, se generaron 1000 simulaciones de la CP empleando Simulx[®] 2021R1 (Lixoft, France), obteniendo así lo que llamamos C_{sim}. Las C_{exp} fueron comparadas con el rango de C_{sim}, analizando las causas de apartamiento.

Figura 11: Esquema del modelo farmacocinético poblacional empleado para la predicción de las concentraciones plasmáticas.²⁵



D: dosis de dolutegravir; K_a: constante de absorción; T_{lag}: tiempo de latencia; V/F: volumen de distribución aparente; CL/F: clearance aparente.

Análisis estadístico

La población de pacientes adherentes y no adherentes fueron comparadas respecto a las variables situación laboral, nivel educativo, número de planes antirretrovirales

previos y consumo actual o en abstinencia de drogas, empleando el test exacto de Fisher, con un nivel de significancia de 0,05.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se incluyeron 21 pacientes, 14 internados y 7 ambulatorios. Las características generales de esta población se presentan en la Tabla 14.

Tabla 14: Características sociodemográficas y datos paraclínicos de los pacientes (n=21)

Edad (años), media (rango)	46 (29-63)	
Sexo, n (%)	Masculino	15 (71)
	Femenino	6 (29)
Situación laboral, n (%)	Desempleado	9 (43)
	Empleado	8 (38)
	Jubilado	4 (19)
Nivel educativo, n (%)	Ninguno	1 (5)
	Primaria	8 (38)
	Ciclo básico	9 (43)
	Bachillerato	3 (14)
Situación clínica, n (%)	Internado	14 (67)
	Ambulatorio	7 (33)
Tiempo de diagnóstico, n (%)	< 1 año	2 (9)
	1 a 5 años	5 (24)
	> 5 años	14 (67)
Tiempo de tratamiento con DTG, n (%)	< 1 mes	3 (14)
	1 a 6 meses	10 (48)
	> 6 meses	8 (38)
Planes ARV previo, n (%)	1	12 (57)
	2	2 (9)
	3	1 (5)
	4	2 (9)
	Ninguno	4 (19)
Carga viral, n (%)	Detectable	9 (43)
	Indetectable	12 (57)
Albúmina (g/dL), media (SE)	3,67 (0,15)	
Hábitos actuales*, n (%)	Marihuana	2 (10)
	Tabaco	2 (10)
Hábitos en abstinencia *, n (%)	Pasta base de cocaína	8 (38)
	Marihuana	6 (29)
	Tabaco	3 (14)

(*) Los pacientes pueden presentar más de un hábito de consumo. SE: Error estándar; ARV:antirretrovirales.

En cuanto a los antecedentes vinculados a la infección por VIH, la vía de transmisión fue sexual en todos los casos. Un 67% contaba con más de 5 años de diagnóstico y un 81% tenían al menos un esquema TARV previo.

Los fármacos administrados junto a DTG fueron Tenofovir y Lamivudina (n=16), Abacavir/Lamivudina (n=3), Lamivudina (n=1) y Zidovudina/Lamivudina (n=1). La dosis de DTG fue de 50 mg/día en 17 pacientes (81%) y 50 mg cada 12 horas para 4 pacientes (19%). Estos últimos se encontraban recibiendo el doble de dosis, de acuerdo con lo pautado para pacientes en tratamiento con RFP²⁴, de los cuales, un caso (ID 20) fue error de medicación ya que había completado el tratamiento antituberculoso.

Todos los pacientes con más de 6 meses de tratamiento (n=8) presentaron carga viral indetectable y adicionalmente un grupo (n=4) lo alcanzó a menos de 6 meses. En aquellos pacientes con carga viral detectable (n=9), no se pudo definir fallo virológico al no haber cumplido más de 24 semanas con DTG. No se pudo estimar fallo inmunológico tomando en cuenta el tiempo de exposición al tratamiento pero se evidenció inmunodepresión celular severa (TCD4⁺ < 200 cél/mL) en 15 pacientes.

El 85% de pacientes presentaba antecedente de coinfecciones, dentro de éstas las más frecuentes fueron virus de hepatitis B (n=6 con patrón resuelto), sífilis (n=4 con sífilis latente tardía) y TB (n=3 enfermedad activa y n=1 con infección tuberculosa latente). En patologías no infecciosas, linfoma no Hodgkin, enfermedad renal crónica y dislipemias fueron las más prevalentes.

Respecto al monitoreo de las CP, por dificultades logísticas el tiempo posdosis fue variable, $11,5 \pm 5,3$ horas (media \pm DE). La variación horaria post dosis dificulta la interpretación de los resultados por lo que es útil el empleo de la simulación farmacocinética. En la Tabla 15 se presentan la C_{exp} y la C_{sim} observándose diferencias entre ellas para 12 pacientes. Asimismo, en la Tabla 15 se muestran los resultados vinculados a adherencia y si presentan RAs.

Tabla 15: Resultados de concentraciones plasmáticas experimentales y simuladas, adherencia y RAs.

N°	Dosis diaria (mg/día)	Hs Post dosis	C _{exp} (mg/L)	C _{sim} (mg/L) (Mín – Máx)	Potencial interacción farmacológica	Buena adherencia por:		RA	CV
						SMAQ	Retiro		
1	100	8	1,12	1,78 – 2,50	RFP	No	No	Si	ID
2	50	20	0,50	0,98 - 1,42	HA-HM	---	---	No	D
3	50	14	1,37	1,29 - 1,78	---	Si	Si	Si	ID
4	50	15	1,00	1,00 - 1,45	---	No	Si	No	ID
5	50	21	0,27	1,19 - 1,82	---	No	No	No	ID
6	50	13	3,19	1,56 - 2,12	---	---	---	No	ID
7	50	13	2,01	1,96 - 2,64	---	---	---	No	D
8	50	13	1,18	1,17 - 1,63	---	---	---	No	ID
9	100	6	< 0,20	1,89 - 2,52	RFP	---	---	No	D
10	50	7	0,95	2,24 - 2,93	HA-HM	---	---	No	D
11	50	14	0,95	1,97 - 2,70	--	No	Si	Si	ID
12	50	NR	< 0,20	Sin dato de hora	---	No	No	No	D
13	50	NR	< 0,20	Sin dato de hora	---	---	---	No	ID
14	50	14	0,75	1,41 – 1,90	---	---	---	Si	D
15	50	14	0,76	0,89 – 1,23	---	Si	Si	No	ID
16	100	14	0,25	2,57 – 3,32	RFP	Si	Si	Si	D
17	50	6	1,71	2,11 – 2,71	---	Si	Si	No	ID
18	50	4.25	1,73	2,45 – 3,15	---	Si	Si	No	D
19	50	1.75	2,95	2,53 – 3,22	---	Si	Si	No	D
20	100	5.25	4,94	4,46 – 6,01	---	Si	Si	No	ID
21	50	14.75	1,17	1,03 – 1,54	---	Si	Si	No	ID

RFP: Rifampicina, HA-HM: Hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio, SD: Sin dato, CV: Carga viral, D: Detectable, ID: Indetectable, C_{exp}: Concentración plasmática experimental, C_{sim}: Concentración simulada, Mín: Mínimo, Máx: Máximo, SMAQ: cuestionario simplificado de adherencia a medicación, RA: reacción adversa. En negrita se señalan los valores de C_{exp} que exceden el rango de C_{sim}.

Tres de los pacientes presentaron C_{exp} no cuantificables, 2 de ellos fueron clasificados como no adherentes y el tercer paciente no fue aplicada la evaluación de adherencia por situación clínica. Este último paciente no recuerda la hora de la última toma, lo cual sugiere también una mala adherencia.

Al analizar la medicación concomitante se detectaron potenciales interacciones para RFP (n=3) e hidróxido de aluminio y magnesio (HA-HM) (n=2).

De los 12 pacientes cuyas C_{exp} de DTG se encontraron fuera del rango simulado se pueden distinguir cuatro grupos:

1. Dos pacientes (ID 2 y 10) cuya C_{exp} es menor a la simulación y existe coadministración de HA-HM lo cual puede llevar a una disminución en la absorción del fármaco por la formación de quelatos.²⁷ Es por ello que al administrar medicamentos que contengan iones polivalentes como (calcio, magnesio o hierro) junto con DTG en condiciones de ayuno, estos deberían tomarse al menos 6 horas después o 2 horas antes de la toma de DTG.²⁷ Otra alternativa es emplear inhibidores de la bomba de protones, como omeprazol, en lugar de antiácidos, ya que con los primeros no se ve afectada la absorción del fármaco.²⁸
2. Tres pacientes (ID 1, 5 y 11) clasificados como no adherentes ya sea por el cuestionario y/o por el retiro de medicación, presentaron concentraciones experimentales menores a la simulación.
3. Seis pacientes (ID 9, 14, 15, 16, 17 y 18) cuyas concentraciones también son menores a lo simulado que no se justifican por interacciones farmacológicas ni por falta de adherencia de acuerdo al cuestionario o retiro de medicación. La gran diferencia en la C_{exp} respecto a lo simulado en pacientes 9 y 16 plantea la posibilidad de una mala adherencia no detectada a través de los métodos empleados. En los 4 pacientes restantes se debería indagar en próximas consultas otros factores que puedan incidir sobre la farmacocinética del fármaco, como trastornos gastrointestinales que dificulten la absorción y adicionalmente debería re-evaluarse la adherencia.
4. Un único paciente (ID 6) cuya concentración (3,19 mg/L) es mayor a la simulación. Este paciente a su vez corresponde a la concentración de DTG más alta del grupo (excluyendo al paciente 20 por tratarse de un error de medicación, como se mencionó anteriormente). Existen determinados factores que no fueron abarcados por el estudio que pueden conducir a variabilidad farmacocinética como puede ser

la administración junto a comidas con alto contenido graso, polimorfismo de la enzima UGT1A1 o transportadores de eflujo. Se ha demostrado que la administración con comidas aumenta la exposición a DTG, observándose un aumento en el ABC entre un 33 y 66% dependiendo del contenido graso. Se destaca que no es de esperar que este aumento tenga un impacto sobre la tolerabilidad del fármaco, por lo que la administración está pautada de forma independiente de las comidas.²⁹

En cuanto al polimorfismo de la enzima UGT1A1, principal enzima involucrada en el metabolismo de DTG, también se ha evidenciado un impacto sobre la CP del fármaco, sin ser clínicamente significativo. Existen varios polimorfismos de la enzima UGT1A1 (*28/*28, *28/*37 and *37/*37) que confieren un fenotipo de metabolizador pobre, provocando una disminución de aproximadamente un 32% del CL de DTG y consecuentemente una mayor exposición, aumentando un 46% el ABC y un 32% la $C_{m\acute{a}x}$.³⁰

Adicionalmente, DTG es sustrato del transportador de eflujo ABCG2, el cual se expresa en el intestino. El polimorfismo de ABCG2 en particular AA en posición 421 reduce la expresión del transportador y por lo tanto lleva a un aumento en la concentración de fármacos que son sustrato. El estudio de Tsuchiya *et al* sugiere un aumento en la $C_{m\acute{a}x}$ de DTG para pacientes con genotipo AA.³¹ Por otra parte, puede existir una mala adherencia en este paciente que corresponda a una toma errática de los comprimidos, sin respetar la distribución horaria propuesta. A pesar de que este paciente, ID 6, no presentó RAs, se debe considerar un seguimiento clínico del paciente acompañado de monitoreo de las CP con posibilidad de requerir ajuste de dosis en caso de aparición de RAs.

Estos resultados muestran que las interacciones farmacológicas, así como la falta de adherencia pueden ser evaluadas a través de la determinación de las CP y su comparación con lo obtenido mediante simulación farmacocinética.

En cuanto a las dos interacciones halladas, coadministración de RFP e HA-HM, a pesar de encontrarse ambos casos reportados en literatura, solo la interacción con RFP fue considerada al momento de la prescripción ajustando la dosis de DTG tal como se encuentra indicado en las pautas nacionales. Sin embargo, la interacción con HA-HM,

no fue advertida y por lo tanto, como se describe anteriormente, se evidencia una disminución en la C_{exp} de DTG respecto a lo C_{sim} .

De los 3 pacientes co-medicados con RFP (600 mg/día) y ajuste a dosis doble, se sospecha mala adherencia, a pesar de no confirmarse por SMAQ o retiro de medicación, para 2 de ellos (ID 9 y 16) ya que se registraron C_{exp} no cuantificable en un caso y notoriamente inferior a la C_{sim} en el otro (C_{exp} = 0,25 mg/L; C_{sim} 2,57 – 3,32 mg/L). El tercer paciente (ID 1) fue clasificado como no adherente de acuerdo al cuestionario y retiro de medicación y su C_{exp} fue cuantificable pero menor a lo simulado (C_{exp} = 1,12 mg/L; C_{sim} 1,78 – 2,50 mg/L).

Los resultados combinados de adherencia para el cuestionario (SMAQ) y retiro de medicación se presentan en la Tabla 16. Los 8 pacientes en que no se pudo evaluar la adherencia, corresponden a aquellos en que la administración era supervisada por enfermería o su estado clínico (alteración de conciencia o psicosis) no permitía la evaluación. El porcentaje de no adherentes según SMAQ fue de 38%, mientras que de por el retiro de medicación fue 23%. Hubo 2 casos en los que se encuentra resultados discordantes con los métodos empleados para evaluar la adherencia, ambos presentaban carga viral indetectable. Esto se puede interpretar como toma irregular del fármaco sin impacto significativo sobre la supresión viral sostenida al recibir un TARV de alta barrera genética.

Tabla 16: Evaluación de adherencia por cuestionario (SMAQ) y retiro de medicación.

		Retiro		Total
		Adherente	No adherente	
Cuestionario (SMAQ)	Adherente	8	0	8
	No adherente	2	3	5
	Total	10	3	13 (*)

SMAQ: cuestionario simplificado de adherencia a medicación. (*) pacientes excluidos del total porque la administración era supervisada por enfermería o su estado clínico (alteración de conciencia o psicosis) no permitía la evaluación.

De los 5 pacientes clasificados como no adherentes al menos por un método (SMAQ o retiro de medicación), solo 1 contaba con carga viral detectable. El grado de no adherencia puede condicionar el impacto que esta tenga sobre la respuesta al tratamiento. A pesar de que el objetivo siempre es una buena adherencia, algunos estudios sugieren que pacientes en terapia con DTG consiguen buenos resultados

clínicos incluso en casos de pobre adherencia. Esto puede deberse a la $t_{1/2}$ del fármaco (11 – 14 horas), la alta barrera genética (cantidad de mutaciones necesarias para que el virus desarrolle resistencia fenotípica) y su robustez (baja probabilidad de que ocurran mutaciones de resistencia cuando se ocurre fracaso virológico).³²

Es importante considerar que el retiro de la medicación no garantiza su toma por lo que el SMAQ identificará como no adherentes a pacientes con olvidos esporádicos o que no tomen la medicación en la hora que le fue indicada. Esto explica en nuestro estudio el mayor porcentaje de pacientes no adherentes para SMAQ (38%) respecto al retiro (23%) lo que coincide con los resultados de Mendoza *et al*³³, reafirmando la no existencia de un patrón oro para la estimación de la adherencia y, por lo tanto, la recomendación de combinar varios métodos. En vista del número de pacientes no adherentes, se reafirma la importancia de buscar estrategias que apunten a mejorar la adherencia.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre pacientes adherentes y no adherentes en cuanto a la situación laboral, nivel educativo, cantidad de planes antirretrovirales previos y consumo actual o en abstinencia de drogas.

En la Tabla 17 se muestran las RAs y su frecuencia. Las RAs fueron todos leves y catalogados como posibles de acuerdo al algoritmo de Naranjo. Ninguno de los casos requirió interrupción del TARV.

En cuanto a las RAs clínicas tres pacientes presentaron síntomas de la esfera neuropsiquiátrica y dos pacientes presentaron aumento de peso, RAs caracterizadas en investigaciones previas.^{34,35} En vista de las RAs paraclínicas, no se pudo evaluar de forma fiable dado el contexto clínico, polifarmacia con sus eventuales toxicidades farmacológicas y no contar con pruebas de laboratorio antes y después del inicio de DTG.

Tabla 17: Reacciones adversas halladas y su frecuencia

RAs (*)	N (%)
Aumento de peso	2 (10)
Mareo	2 (10)
Somnolencia	1 (5)
Ansiedad generalizada	1 (5)

RAs: Reacciones adversas. (*) Un mismo paciente puede presentar más de una reacción adversa

La asociación entre CP de DTG y RAs es aún controversial y sugiere que no son concentración dependiente.^{35,36} En nuestro estudio a pesar de no ser factible una comparación directa entre CP de pacientes con y sin RAs, por las diferencias en los horarios de la toma de muestra, las C_{exp} de los pacientes con RAs (entre 0,250 y 1,37 mg/L, con tiempo posdosis entre 8 y 14 horas) no parecen elevadas al compararse con lo ya referenciado en literatura.³⁷

Nuestro estudio presentó ciertas limitaciones, algunas de las cuales son consecuencia de su ejecución durante la pandemia COVID – 19, lo que representó un desafío en el enrolamiento (bajo número de pacientes y distintos contextos clínicos) y coordinación en la extracción de sangre para dosificar el fármaco (horario no estandarizado). A su vez, no contamos con un modelo farmacocinético desarrollado y validado en nuestra propia población, lo que implicó el uso de un modelo publicado pudiendo ser menos preciso en su estimación. Sin embargo, destacamos que es un estudio novedoso e interdisciplinario ejecutado en las condiciones de la vida real que aporta información sobre adherencia, RAs e interacciones farmacológicas en nuestro país. A su vez es de especial relevancia en el contexto regional, donde existen pocos estudios sobre farmacovigilancia del TARV, siendo éste el primero en nuestro país que evalúa DTG aportando una técnica que permite monitorizar las CP.

CONCLUSIONES

Mediante un abordaje interdisciplinario, se efectiviza el primer estudio de farmacovigilancia de DTG en nuestro país que incluye la validación de una técnica analítica para medir su concentración plasmática.

Este estudio piloto aporta al conocimiento de algunas de las variables que condicionan la respuesta farmacocinética de DTG y resalta la importancia de evaluar de forma rutinaria los niveles plasmáticos de ARV en nuestro medio y la implementación de simulaciones basadas en modelos farmacocinéticos que colaboren en la interpretación de resultados. Habiendo validado una técnica de dosificación de CP, se genera la necesidad de avanzar en este tipo de estudios con un mayor volumen de pacientes, de forma tal de poder establecer un rango terapéutico poblacional.

REFERENCIAS

1. Díaz Torres HM, Ruibal Brunet I, Sanchez Ruiz J. Fracaso del tratamiento antirretroviral y terapias de salvamento. Revisión actualizada. *Rev Cubana Med.* 2003;24(4).
2. Kredo T, Van der Walt JS, Siegfried N, Cohen K. Therapeutic drug monitoring of antiretrovirals for people with HIV. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* Published online July 8, 2009. doi:10.1002/14651858.CD007268.pub2
3. Prasitsuebsai W, Sethaputra C, Lumbiganon P, et al. Adherence to antiretroviral therapy, stigma and behavioral risk factors in HIV-infected adolescents in Asia. *AIDS Care.* 2018;30(6):727-733. doi:10.1080/09540121.2018.1425363
4. Leyva-Moral JM, Loayza-Enriquez BK, Palmieri PA, et al. Adherence to antiretroviral therapy and the associated factors among people living with HIV/AIDS in Northern Peru: a cross-sectional study. *AIDS Res Ther.* 2019;16(1):22. doi:10.1186/s12981-019-0238-y
5. Wiener L, Riekert K, Ryder C, Wood L V. Assessing Medication Adherence in Adolescents with HIV When Electronic Monitoring Is Not Feasible. *AIDS Patient Care STDS.* 2004;18(9):527-538. doi:10.1089/apc.2004.18.527
6. World Health Organization (WHO). Pharmacovigilance for antiretrovirals in resource poor countries. *Medicines Policy and Standards;* 2004.
7. Gagnon M, Holmes D. Body-drug assemblages: theorizing the experience of side effects in the context of HIV treatment. *Nurs Philos.* 2016;17(4):250-261. doi:10.1111/nup.12136
8. Al-Dakkak I, Patel S, McCann E, Gadkari A, Prajapati G, Maiese EM. The impact of specific HIV treatment-related adverse events on adherence to antiretroviral therapy: A systematic review and meta-analysis. *AIDS Care.* 2013;25(4):400-414. doi:10.1080/09540121.2012.712667
9. Phillips T, Cois A, Remien RH, et al. Self-Reported Side Effects and Adherence to Antiretroviral Therapy in HIV-Infected Pregnant Women under Option B+: A Prospective Study. Abimiku AG, ed. *PLoS One.* 2016;11(10):e0163079. doi:10.1371/journal.pone.0163079
10. Oliveira L da S, Caixeta LM, Martins JLR, et al. Adherence to antiretroviral therapy and correlation with adverse effects and coinfections in people living with HIV/AIDS in the

- municipality of Goiás State. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2018;51(4):436-444. doi:10.1590/0037-8682-0467-2017
11. Brehm TT, Franz M, Hübner A, et al. Safety and efficacy of elvitegravir, dolutegravir, and raltegravir in a real-world cohort of treatment-naïve and -experienced patients. *Medicine.* 2019;98(32):e16721. doi:10.1097/MD.00000000000016721
 12. World Health Organization (WHO). Policy Brief: Update of Recommendations on First and Second Line Antiretroviral Regimens; 2019.
 13. Pereira S, González V, González H, et al. Guía de recomendaciones de tratamiento antirretroviral.; 2022.
 14. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents With HIV. Department of Health and Human Services. 2022. <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv>.
 15. The European Medicines Agency - EMA. Summary of product characteristics: Tivicay. EMA. 13 de Agosto de 2023. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tivicay-epar-product-information_en.pdf
 16. Cottrell ML, Hadzic T, Kashuba ADM. Clinical Pharmacokinetic, Pharmacodynamic and Drug-Interaction Profile of the Integrase Inhibitor Dolutegravir. *Clin Pharmacokinet.* 2013;52(11):981-994. doi:10.1007/s40262-013-0093-2
 17. Ribera E, Podzamczar D. Mecanismo de acción, farmacología e interacciones de dolutegravir. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015;33:2-8. doi:10.1016/S0213-005X(15)30002-1
 18. Comisión honoraria de la lucha antituberculosa. Informe nacional de tuberculosis. 2022. <https://chlaep.org.uy/wp-content/uploads/2022/06/Informe-Nacional-de-la-TB-2021-CHLAEP.pdf>.
 19. Dooley KE, Sayre P, Borland J, et al. Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of the HIV Integrase Inhibitor Dolutegravir Given Twice Daily With Rifampin or Once Daily With Rifabutin. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes.* 2013;62(1):21-27. doi:10.1097/QAI.0b013e318276cda9
 20. Parant F, Mialhes P, Brunel F, Gagnieu MC. Dolutegravir Population Pharmacokinetics in a Real-Life Cohort of People Living With HIV Infection: A Covariate Analysis. *Ther Drug Monit.* 2019;41(4):444-451. doi:10.1097/FTD.0000000000000618

21. Barcelo C, Aouri M, Courlet P, et al. Population pharmacokinetics of dolutegravir: influence of drug–drug interactions in a real-life setting. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2019;74(9):2690-2697. doi:10.1093/jac/dkz217
22. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30(2):239-245. doi:10.1038/clpt.1981.154
23. Knobel H, Alonso J, Casado JL, et al. Validation of a simplified medication adherence questionnaire in a large cohort of HIV-infected patients: the GEEMA Study. *AIDS*. 2002;16(4):605-613. doi:10.1097/00002030-200203080-00012
24. Área programática ITS-VIH/Sida. Pautas de atención a personas con VIH en el primer nivel de atención. Ministerio de Salud Pública. 2016. <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/sites/ministerio-salud-publica/files/documentos/publicaciones/Pautas%20de%20atencion%20a%20personas%20con%20VIH%20en%20el%20primer%20nivel%20de%20atención-%20Uruguay%202016.pdf>
25. Singh R, Chandasana H, Dooley K, Kaplan R, Mwelase N, Grinsztejn B. Population pharmacokinetic analysis of dolutegravir in HIV/TB co-infected people with and without rifampicin. *17th European AIDS Conference*. Published online 2019.
26. de Winter BCM, Neumann I, van Hest RM, Gelder T van, Mathot RAA. Limited Sampling Strategies for Therapeutic Drug Monitoring of Mycophenolate Mofetil Therapy in Patients With Autoimmune Disease. *Ther Drug Monit*. 2009;31(3):382-390. doi:10.1097/FTD.0b013e3181a23f1a
27. Bordes C, Leguelinel-Blache G, Lavigne JP, et al. Interactions between antiretroviral therapy and complementary and alternative medicine: a narrative review. *Clinical Microbiology and Infection*. 2020;26(9):1161-1170. doi:10.1016/j.cmi.2020.04.019
28. Patel P, Song I, Borland J, et al. Pharmacokinetics of the HIV integrase inhibitor S/GSK1349572 co-administered with acid-reducing agents and multivitamins in healthy volunteers. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2011;66(7):1567-1572. doi:10.1093/jac/dkr139
29. Song I, Borland J, Chen S, et al. Effect of Food on the Pharmacokinetics of the Integrase Inhibitor Dolutegravir. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(3):1627-1629. doi:10.1128/AAC.05739-11

30. Chen S, St Jean P, Borland J, et al. Evaluation of the effect of UGT1A1 polymorphisms on dolutegravir pharmacokinetics. *Pharmacogenomics*. 2014;15(1):9-16. doi:10.2217/pgs.13.190
31. Tsuchiya K, Hayashida T, Hamada A, Oki S, Oka S, Gatanaga H. High plasma concentrations of dolutegravir in patients with ABCG2 genetic variants. *Pharmacogenet Genomics*. 2017;27(11):416-419. doi:10.1097/FPC.0000000000000308
32. Parienti JJ, Fournier AL, Cotte L, et al. Forgiveness of Dolutegravir-Based Triple Therapy Compared With Older Antiretroviral Regimens: A Prospective Multicenter Cohort of Adherence Patterns and HIV-RNA Replication. *Open Forum Infect Dis*. 2021;8(7). doi:10.1093/ofid/ofab316
33. Mendoza-Aguilera M, Ferrando-Piqueres R, Álvarez Martín T, et al. Adherencia al tratamiento antirretroviral en pacientes VIH: todavía queda mucho por hacer. *OFIL-ILAPHAR*. 2018;28(3):203–210.
34. Elzi L, Erb S, Furrer H, et al. Adverse events of raltegravir and dolutegravir. *AIDS*. 2017;31(13):1853-1858. doi:10.1097/QAD.0000000000001590
35. Solas C, Bregigeeon S, Faucher O, et al. No Title. *18th International Workshop on Clinical Pharmacology of Antiviral Therapy*. Published online 2017.
36. van Lunzen J, Maggiolo F, Arribas JR, et al. Once daily dolutegravir (S/GSK1349572) in combination therapy in antiretroviral-naive adults with HIV: planned interim 48 week results from SPRING-1, a dose-ranging, randomised, phase 2b trial. *Lancet Infect Dis*. 2012;12(2):111-118. doi:10.1016/S1473-3099(11)70290-0
37. Zhang J, Hayes S, Sadler BM, et al. Population pharmacokinetics of dolutegravir in HIV-infected treatment-naive patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;80(3):502-514. doi:10.1111/bcp.12639

CAPÍTULO 4. NUEVAS HERRAMIENTAS TERAPÉUTICAS: EVALUACIÓN DE LAS INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS DE CANNABINOIDES

INTRODUCCIÓN

Si bien el uso medicinal de Cannabis se encuentra referenciado hace miles de años, en las últimas décadas se ha observado una mayor aceptación tanto para su uso medicinal como adulto.^{1,2} Esto se refleja en su legalización y/o regulación en varios países del mundo, siendo Uruguay de los primeros países en regular de forma integral el Cannabis abarcando desde su producción hasta su comercialización, mediante la ley 19.172 promulgada en 2013 y sus decretos reglamentarios.³ En diciembre de 2017 se aprueba el primer registro de producto farmacéutico conteniendo cannabidiol (CBD) en nuestro país.⁴

El Cannabis (*Cannabis sativa L.*) contiene una gran variedad de compuestos químicos, entre los que se encuentran más de 100 diferentes fitocannabinoides. Dentro de estos destacan el delta-9-tetrahidro-cannabinol (THC), el CBD, el cannabinol (CBN) y el cannabigerol (CBG).⁵ A pesar de que el THC es el más conocido de sus compuestos, el CBD ha cobrado cada vez mayor relevancia, considerándose una opción terapéutica, solo para el tratamiento de epilepsias fármaco-resistentes o en asociación con THC para dolor crónico, náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia y espasticidad en esclerosis múltiple.⁶⁻¹¹ Debido a sus efectos antiinflamatorios, antioxidantes, inmunomoduladores, antitumorales y otros efectos biológicos, también se están estudiando como una opción para el tratamiento complementario de muchas otras enfermedades, por ejemplo, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, el cáncer y la enfermedad inflamatoria intestinal, trastornos de ansiedad y esquizofrenia, entre otros. Cabe destacar que, en todos los casos, los cannabinoides, se incorporan a una terapia que ya cuenta con otros fármacos para la patología a tratar siendo una terapia coadyuvante.¹¹⁻¹⁹

La farmacocinética de los cannabinoides depende de las formulaciones y vía de administración empleadas. Por vía inhalatoria se alcanzan rápidamente concentraciones plasmáticas máximas tanto de CBD como de THC que pronto decaen. La

biodisponibilidad por esta vía es variable (10-35%) por las propias características del proceso de inhalación (variabilidad en el número y duración de las inhalaciones, volumen inhalado, etc).²⁰⁻²⁴

Las preparaciones oromucosas y la administración sublingual de soluciones oleosas presentan una rápida absorción. A pesar de que teóricamente estas rutas evitan el metabolismo del primer paso, este tipo de formulaciones suelen estimular la producción de saliva y por tanto es inevitable la deglución por parte del paciente que lleva a que una fracción de la dosis sea absorbida vía oral resultando en concentraciones variables.²⁵

Tras la administración oral, el comienzo del efecto se ve retrasado pero su duración es mayor y su biodisponibilidad es baja (6%) por el alto metabolismo del primer paso.^{20,22}

La administración transdérmica evita el metabolismo de primer paso, pero la naturaleza lipófila de los cannabinoides representa una limitación para su difusión a través de las capas acuosas de la piel. Los estudios in vitro con piel humana y en animales han demostrado un transporte cutáneo eficaz mediante la mejora de la permeación.^{26,27}

Cuando los cannabinoides alcanzan la circulación sistémica, rápidamente penetran en los tejidos altamente perfundidos y dado que inhiben los transportadores de eflujo se acumulan en dichos tejidos. Luego, continúan acumulándose en tejidos menos perfundidos y en grasas, siendo estas últimas el sitio de almacenamiento de los cannabinoides a largo plazo dada su lipofilidad. Esto explica el alto volumen de distribución observado para estos compuestos (>10 L/kg).^{21,22}

La $t_{1/2}$ medio referenciada en literatura, es variable, desde 24 horas a días tras el uso crónico, lo que se debe a una lenta redistribución hacia la sangre desde los tejidos en que se encuentra acumulado, como el tejido graso.²⁸⁻³⁰ CBD es metabolizado extensamente por enzimas del CYP450 en hígado e intestino, particularmente por las isoformas CYP3A4 y CYP2C19, pero puede también sufrir conjugación por UGTs, como UGT1A9, UGT2B7 y UGT2B17.³¹⁻³⁴

El CBD no sólo es sustrato de dichas enzimas sino también inhibidor de CYP450 (CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4 y CYP2D6) y UGTs (UGT1A9, UGT2B7).³⁵⁻⁴⁰

La información respecto a CYP3A4 es controversial, observándose en algunos casos inhibición por parte de CBD e inducción en otros.⁴¹⁻⁴⁵

En tanto, el THC es metabolizado principalmente por CYP2C9 y CYP3A4 y se ha reportado su inhibición sobre CYP3A4, CYP2D6 y CYP2C9.^{16,40}

Adicionalmente, Qian *et al*, han demostrado *in vitro* que tanto el CBD como el THC también presentan actividad inhibitoria sobre la CES 1, la principal esterasa a nivel hepático en humanos, que contribuye al 80-95% de la actividad hidrolítica total del hígado.⁴⁶

A su impacto sobre la fase 1 y 2 del metabolismo de otros fármacos se suma su potencial inhibitorio sobre transportadores de eflujo, demostrado en estudios *in vitro* y en animales.⁴⁷⁻⁵² Esto constituye otra potencial fuente de interacción con fármacos sustratos de dichos transportadores. Por ejemplo, la inhibición de estos transportadores a nivel de la barrera hematoencefálica puede provocar un aumento en las concentraciones a nivel cerebral de los fármacos que son sustrato.

Por lo tanto, ambos cannabinoides, CBD y THC, son susceptibles a interacciones farmacológicas, ya sea como fármacos “precipitantes”, alterando las concentraciones plasmáticas de fármacos coadministrados, o como fármacos “objeto”, siendo sus niveles plasmáticos alterados por otros fármacos que se administren concomitantemente, Figura 12.

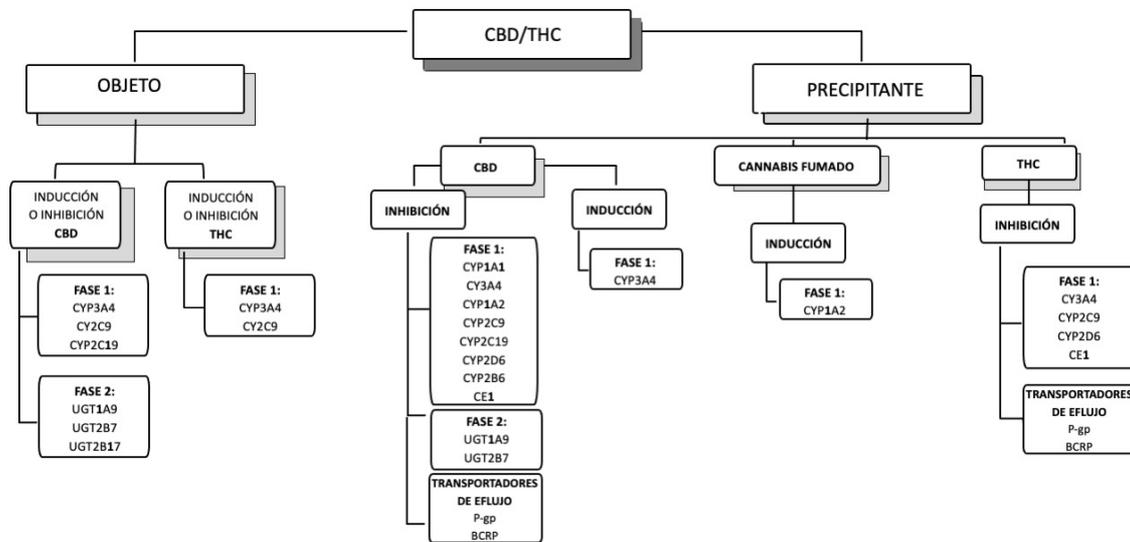
Considerando la reciente incorporación de los cannabinoides a los recursos terapéuticos disponibles en Uruguay, surge la necesidad de evaluar las interacciones farmacocinéticas durante su uso en nuestro medio. Con dicho fin se plantea primeramente una revisión de las interacciones farmacocinéticas de cannabinoides reportadas en la literatura, la cual servirá de base para los estudios de seguimiento en nuestro medio, donde se evaluará las interacciones farmacocinéticas en pacientes bajo tratamiento con CBD.

OBJETIVOS

Realizar una revisión de las interacciones farmacocinéticas de cannabinoides en humanos reportadas en la literatura.

Evaluar interacciones farmacológicas que involucran a CBD en pacientes de nuestro medio.

Figura 12: Enzimas de fase 1 y 2 y transportadores de eflujo implicados en las interacciones fármaco-cannabinoides.



CBD: cannabidiol; THC: delta-9-tetrahidrocannabinol; CYP: citocromo; UGTs: UDP-glucuroniltransferasas; CE1: carboxilesterasa 1; P-gp: P-glicoproteína; BCRP: breast cancer-resistant protein.

REVISIÓN DE ESTUDIOS DE INTERACCIONES FARMACOCINÉTICAS DE CANNABINOIDES EN HUMANOS:

METODOLOGÍA

Se recopilan estudios publicados en buscadores como Pubmed/Medline, Google Scholar y Cochrane Library y algunos estudios identificados mediante búsqueda en Google. Adicionalmente se incluyen estudios de relevancia obtenidos mediante referencia cruzada. Los criterios de búsqueda fueron: *drug interaction(s), cannabidiol, delta-9-tetrahydrocannabinol, cannabinoids, Cannabis, marijuana, and pharmacokinetics*. Se contemplaron todos los estudios respecto a interacciones farmacocinéticas en humanos, abarcando tanto el uso de Cannabis como tratamiento médico como su uso adulto. Fueron incluidos solo estudios en idioma inglés.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Fueron identificados 41 estudios, correspondiendo 22 de ellos a reportes de casos o serie de casos, 17 a estudios clínicos y 2 análisis retrospectivos. En dos de estos estudios se reportan interacciones farmacocinéticas bidireccionales, siendo los cannabinoides

fármaco objeto y precipitante a la vez. En dos estudios los cannabinoides son exclusivamente fármaco objeto. En los restantes, los cannabinoides fueron el precipitante, no contando en la mayoría de estos casos con la determinación de las concentraciones plasmáticas de los cannabinoides.

Cannabinoides como fármacos precipitantes

Los estudios en que los cannabinoides fueron el fármaco precipitante se presentan en la Tabla 18. Los estudios para los cuales no se observan cambios significativos en la exposición y por tanto no es posible confirmar una interacción farmacocinética no fueron incluidos en la Tabla 18 pero son discutidos en el texto en caso de considerarse de relevancia.

Se cuenta con 7 estudios que reportan la interacción de cannabinoides con warfarina.⁵³⁻⁵⁸ Para este fármaco las interacciones farmacológicas pueden detectarse fácilmente mediante los valores del International Normalized Ratio (INR). En seis de los siete estudios mencionados se sugirió la inhibición de CYP2C9 por THC y/o CBD, enzima principal en el metabolismo de S-warfarina (estereoisómero de mayor potencia).⁵⁹ Además, tanto el estereoisómero S como R son sustratos de BCRP, por lo tanto, la interacción podría estar mediada también por una inhibición de este transportador, principalmente por CBD.⁶⁰ En el reporte de caso en el cual no se observa un cambio significativo del INR los autores sugieren que las concentraciones de cannabinoides esperadas pueden no ser suficientes para lograr el efecto inhibitorio sobre la CYP.⁵⁷ Considerando que en estudios *in vitro* e *in vivo* se ha observado la inhibición de la agregación plaquetaria por CBD y THC, en estos casos podría estar implicada también una interacción farmacodinámica.⁶¹⁻⁶³

Los opioides, como la morfina, la oxicodona, la codeína, la metadona, el tramadol, el fentanilo y la buprenorfina, sufren metabolismo de fase 1 y fase 2 y algunos de ellos (morfina, oxicodona, metadona, buprenorfina y fentanilo) son sustratos de transportadores de eflujo. Por lo tanto, el uso concomitante de cannabinoides puede aumentar sus concentraciones.

Se cuentan con estudios para buprenorfina y metadona que evidencian, sin duda, una inhibición de las vías de metabolización mediadas por CYPs y/o UGTs por parte de los

cannabinoides.^{64,65} En el reporte de caso con metadona puede estar también implicada una interacción farmacodinámica, ya que la somnolencia y fatiga son efectos adversos comúnmente asociados con el CBD.⁶⁶

Adicionalmente existen dos ensayos clínicos reportados en la literatura científica con opioides, que no fueron incluidos en la Tabla 18, ya que no se confirma la interacción. En uno de ellos, los autores encontraron que el Cannabis vaporizado administrado a pacientes con dolor crónico en terapia con opioides (morfina u oxycodona) no mostró diferencias significativas en las curvas de concentración plasmática media para morfina y oxycodona con y sin tratamiento con Cannabis.⁶⁷ En el otro estudio con el uso concomitante de CBD y fentanilo intravenoso, los niveles plasmáticos de fentanilo fueron indetectables antes y después de la administración de CBD.⁶⁸

En cuanto a los estudios con FAC, se observó un aumento en su exposición. Al coadministrar CBD con clobazam se reporta una interacción bidireccional lo que resultó en un aumento de la exposición al metabolito activo del clobazam (norclobazam) y una mayor exposición al CBD y a su metabolito activo (7-OH-CBD).^{69,70} El aumento en las concentraciones de norclobazam podría explicarse por una inhibición por parte de CBD de la enzima responsable de su metabolismo, CYP2C19.

En cuanto al estudio de brivaracetam, los autores postularon una inhibición mediada por CYP2C19 por parte del CBD. Sin embargo, el brivaracetam se metaboliza principalmente por hidrólisis no dependiente de CYP.⁷¹ Aunque estas reacciones juegan un papel importante en la disposición de los medicamentos, no están tan caracterizadas como las reacciones mediadas por el P450 oxidativo. Dado que recientemente se ha informado de una inhibición *in vitro* de CE1 (enzima también involucrada en la hidrólisis de fármacos) por cannabinoides, no se debe descartar como fuente de esta interacción una inhibición de la vía de hidrólisis del brivaracetam por los cannabinoides.⁴⁶

La interacción del ácido valproico (DPA) con el CBD también fue estudiada por diferentes autores, pero dado que no se observa un cambio en las concentraciones plasmáticas de ninguno de ellos no se incluyen en la Tabla 18.^{69,72,73} Este fármaco se metaboliza extensamente en el hígado, con tres rutas metabólicas descritas en humanos: glucuronidación y β -oxidación en las mitocondrias (ambas consideradas las principales rutas que representan el 50% y el 40% de la dosis, respectivamente), y omega oxidación mediada por CYP (considerada una ruta menor, ~10%). Esta última vía del metabolismo

del DPA resulta en la formación del metabolito tóxico (ácido 2-propil-4-pentenoico) y está mediada por CYP2C9, CYP2A6 y, en menor medida, CYP2B6.⁷⁴ También existe evidencia en la literatura que sugiere que el DPA puede ser un sustrato para las bombas de eflujo dependientes de ATP.⁷⁵⁻⁷⁷ Por otro lado, el DPA puede inhibir las enzimas UGT1A9 y UGT2B7.⁷⁸ El hecho de que tanto el CBD como el DPA puedan actuar como inhibidores podría ser indicativo de una interacción farmacocinética bidireccional. Sin embargo, en un estudio que utilizó 750 mg de CBD administrado dos veces al día como aceite, no se observó un impacto sobre la farmacocinética del DPA o sobre la farmacocinética del CBD o 7-OH-CBD; solo hubo un ligero aumento en la $C_{m\acute{a}x}$ de 7-COOH-CBD en un 25%.⁶⁹

Otros estudios utilizando Epidiolex® (dosis máxima de 50 mg/kg/día o 20 mg/kg/día) encontraron que el CBD tuvo poco efecto sobre la exposición al DPA o a su metabolito, el ácido 2-propil-4-pentenoico.^{72,73} Curiosamente, la administración conjunta de CBD y DPA produjo una elevación de alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa. Por lo tanto, dado que no se observaron cambios en las concentraciones de CBD y/o DPA en estos estudios, es probable que la interacción entre el CBD y el DPA sea más bien farmacodinámica que farmacocinética, ya que tanto el CBD como el DPA pueden producir elevaciones de las transaminasas hepáticas.^{79,80} Sin embargo, debe tenerse en cuenta que tanto el DPA como el CBD son inhibidores de enzimas, pero el CBD también es un inhibidor de transportadores de eflujo; por lo tanto, quizás la asociación de ambos fármacos no modifique el aclaramiento DPA y, por lo tanto, sus concentraciones plasmáticas, pero el DPA podría acumularse más en el hepatocito debido a la inhibición por parte del CBD de los transportadores de eflujo ubicados en la membrana hepatobiliar. Esta mayor acumulación se evidenciaría por mayores efectos hepatotóxicos, como la elevación de las transaminasas. Si este es el caso, también podría estar operando una interacción farmacocinética.

Es de especial relevancia, un estudio en pacientes pediátricos donde los autores observaron que el uso concomitante de Epidiolex® y DPA resultó en trombocitopenia.⁸¹ Este efecto adverso está asociado con el aumento de los niveles plasmáticos de DPA.⁸² Sin embargo, en este estudio de cohorte, no hubo diferencia en la dosis de DPA ni en sus niveles entre los niños que desarrollaron trombocitopenia y aquellos que no. Por lo tanto, podría haber ocurrido una interacción farmacodinámica, ya que hay evidencia de

que los cannabinoides pueden disminuir el recuento de plaquetas.⁸³ De todos modos, una vez más, no se puede descartar una interacción farmacocinética. Los transportadores de eflujo también se expresan en la médula ósea para proteger contra la toxicidad eventual de los xenobióticos.⁸⁴ Por consiguiente, la inhibición de estos transportadores por parte del CBD podría llevar a la acumulación de DPA en la médula ósea y en consecuencia a una toxicidad marcadamente aumentada.

Respecto al impacto de los cannabinoides sobre fármacos metabolizados vía CYP3A4 y sustratos de P-gp, como inmunosupresores (everolimus, sirolimus y tacrolimus) e inhibidores de proteasas (indinavir, nelfinavir), se reportaron resultados conflictivos, sugiriéndose en algunos casos la inhibición y en otros la inducción de la enzima CYP3A4 por parte de los cannabinoides.^{42-44,85-88} La interpretación de estos datos es difícil debido a que los estudios se realizaron con preparaciones diferentes que contenían concentraciones variables de cannabinoides o utilizando distintas vías de administración y con diferentes duraciones de la ingesta. La respuesta enzimática y/o de transportadores podría variar según las concentraciones de cannabinoides o si la administración es aguda o crónica.

En tres estudios, correspondientes a la coadministración de cannabinoides con sertralina, fluoxetina y tamoxifeno, se realizaron pruebas farmacogenéticas.⁸⁹⁻⁹¹ Es importante considerar la existencia de polimorfismos genéticos en las enzimas del CYP450 (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9 y CYP2C19), así como para los transportadores de eflujo, ya que pueden alterar notablemente la magnitud de las interacciones farmacológicas observadas.⁹²

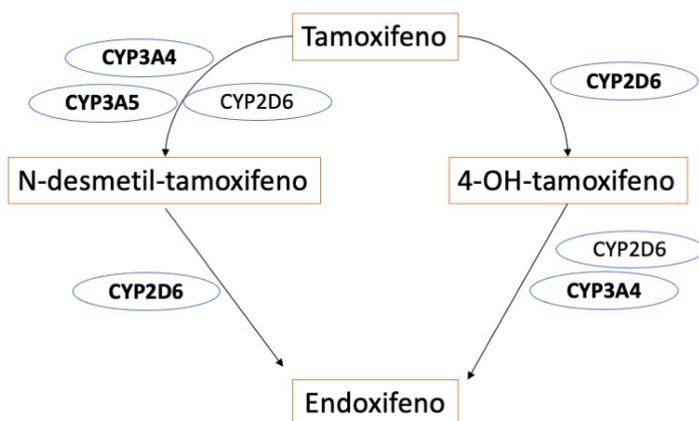
En los estudios con sertralina y fluoxetina, no se determinaron sus concentraciones plasmáticas, pero se sospecha una interacción farmacocinética que compromete la eliminación del fármaco objeto debido a los efectos adversos observados ya que estos no son atribuibles a los cannabinoides. En el caso de sertralina, de acuerdo con los estudios genéticos respecto a CYP2C19, el paciente es identificado como un metabolizador intermedio. Por tanto, es de esperar que la inhibición de CYP2C19 por CBD tenga un impacto significativo y sea entonces la responsable de los efectos observados.⁸⁹ En el reporte de caso con fluoxetina, se confirma una actividad nula de CYP2D6, por lo que los autores concluyen que la inhibición de CYP2C9 por CBD puede

volverse clínicamente relevante, ya que la formación del metabolito activo de fluoxetina se encuentra mediada principalmente por CYP2D6, CYP2C9 y CYP3A4. Es por tanto plausible que los efectos adversos asociados a fluoxetina, observados en el paciente (insomnio, hiperactividad, agitación y exacerbación del trastorno obsesivo-compulsivo) se deban a la combinación de la interacción farmacocinética y el genotipo de CYP2D6 del paciente.⁹⁰

En el reporte de caso referente a la interacción de tamoxifeno con CBD, se cuenta con la determinación plasmática tanto de tamoxifeno como de sus metabolitos.⁹¹ El tamoxifeno (profármaco) sigue principalmente dos vías de metabolización, N-desmetilación (92%) y 4-hidroxilación (7%), formando N-desmetiltamoxifeno y 4-hidroxitamoxifeno, respectivamente. Luego, ambos metabolitos son transformados en endoxifeno. El 4-hidroxitamoxifeno y endoxifeno, presentan un efecto comparable sobre los receptores de estrógenos, sin embargo, el endoxifeno es considerado el metabolito de mayor relevancia por encontrarse en mayor proporción en plasma. La CYP3A4/5 es la principal enzima implicada en la N-desmetilación del tamoxifeno. La CYP2D6 se encuentra implicada en la formación tanto del N-desmetiltamoxifeno como del 4-hidroxitamoxifeno y en la conversión de éstos en endoxifeno, siendo por tanto la enzima más relevante en el metabolismo de tamoxifeno, Figura 13.⁹³

En el reporte de caso, Parihar *et al*, encuentran que tras la discontinuación de CBD los niveles de endoxifeno y N-desmetiltamoxifeno aumentan en un 18,75% y un 9,24%, respectivamente, mientras que los niveles de 4-hidroxitamoxifeno permanecen incambiados. El paciente fue clasificado como metabolizador ultra-rápido para CYP2D6 y una actividad normal para CYP3A4, de acuerdo con los resultados genéticos. En base a estos resultados, los autores concluyen que el efecto inhibitorio de CBD sobre CYP3A4/5 y CYP2D6 no fue clínicamente relevante ya que los niveles plasmáticos de endoxifeno se encontraron dentro del rango terapéutico, sin embargo, podría ser de relevancia en un paciente con el genotipo correspondiente a un metabolizador pobre de estas enzimas o al emplearse dosis superiores de CBD.⁹¹

Figura 13: Esquema simplificado del metabolismo de tamoxifeno



Nota: Las enzimas destacadas con negrita corresponden a la de mayor relevancia para cada transformación. Existen más enzimas implicadas en cada pasaje y otros metabolitos. Dada la alta complejidad del metabolismo de tamoxifeno se representan solo los metabolitos y enzimas de relevancia para el texto.

En cuanto a los fármacos antineoplásicos, además del estudio reportado para tamoxifeno se cuenta con un estudio para docetaxel e irinotecán, metabolizados principalmente por CYP3A4.⁹⁴ A pesar de no incluirse en la Tabla 18, se considera relevante presentar el estudio con el fin de discutir las posibles causas que conducen a la no observación de interacción.

En el estudio se compara la exposición a docetaxel, irinotecán y a los metabolitos de este último en un primer ciclo de tratamiento (sin cannabinoides), con la exposición obtenida para los mismos pacientes en un segundo ciclo durante el cual se indica el uso de cannabinoides. El producto empleado fue Bedrocan[®] (18% THC y 0,8% CBD), administrado como 200 mL de té (1g/L) una vez al día por la noche, durante 15 días. La administración de cannabinoides comienza 12 días antes del inicio del segundo ciclo. Los resultados muestran que no existen diferencias significativas en los parámetros farmacocinéticos estudiados (CL, ABC) para ninguno de los dos fármacos y tampoco se ve un aumento en la toxicidad hematológica.⁹⁴ Sin embargo, debemos considerar la particularidad del producto y forma de administración empleada la cual es probable que no permita alcanzar una exposición significativa a cannabinoides. El estudio determina la presencia de cannabinoides en orina, como forma de medir la adherencia al tratamiento, empleando una cuantificación semicuantitativa, informando resultados

positivos de acuerdo a una concentración de corte de 50 µg/L para el principal metabolito de THC, ácido 11-nor-THC-9-carboxílico, en una muestra previo al inicio del segundo ciclo de todos los pacientes.⁹⁴ A pesar de ello, es cuestionable si se alcanzan niveles de exposición suficientes como para lograr la inhibición enzimática por los cannabinoides. Como es sabido los cannabinoides presentan baja solubilidad en agua y por tanto es de esperar una baja extracción por métodos como la preparación de té. Esto fue confirmado por Pacifici *et al* que demuestran bajos porcentajes de recuperación de los cannabinoides (18,5% para THC y 28,1% para CBD) tras el método de extracción propuesto para el producto empleado en este estudio, té conteniendo 500 mg de sustancia vegetal en 0,5 L de agua hirviendo. A su vez el etiquetado de estos productos propone su almacenamiento refrigerado hasta por 5 días, pero Pacifici *et al* confirmaron una disminución significativa (menos del 50% del contenido inicial) de THC y CBD al tercer y séptimo día, respectivamente.⁹⁵

Además de la diversidad farmacogenómica, mencionada anteriormente, los hábitos como fumar Cannabis pueden añadir variabilidad adicional. Como ya ha sido referenciado previamente, tanto Cannabis como tabaco fumado pueden inducir la expresión de CYP1A2 mediante la activación del receptor aromático de hidrocarburos.⁹⁶ Consecuentemente, puede aumentar el aclaramiento de fármacos sustratos de CYP1A2, con la consiguiente falla terapéutica. Los estudios con clozapina, olanzapina y teofilina evidencian la interacción farmacocinética ocasionada por la inducción de CYP1A2 por Cannabis fumado.^{97,98}

Contrariamente el uso de CBD vía oral demuestra el potencial inhibitorio de este fitocannabinoides sobre CYP1A2, tal como fue confirmado por Thai *et al* al coadministrar cafeína y CBD como solución oral.⁹⁹ Nuevamente destaca el impacto de la vía de administración empleada en el resultado final de la interacción obtenida.

En un informe de caso que involucró Epidiolex® para el síndrome de Lennox-Gastaut y litio como estabilizante del humor y que se excreta incambiado a nivel renal,¹⁰⁰ se observó un aumento de la concentración de litio y síntomas compatibles con su toxicidad (hipersomnolencia, ataxia y disminución de la ingesta oral).¹⁰¹ Aunque los niveles de creatinina no estaban anormalmente elevados, hubo un aumento del 25% en la creatinina del paciente después del inicio del CBD. Se suspendió el litio, pero el paciente

siguió tomando CBD. Los síntomas del paciente desaparecieron y el nivel de creatinina disminuyó.

En estudios controlados en voluntarios sanos y pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut y Dravet, se observa un aumento en la creatinina sérica de aproximadamente el 10% dentro de las 2 semanas posteriores al inicio de Epidiolex®.¹⁰² Dado que el litio es un fármaco nefrotóxico conocido, quizás el agregado de CBD a la terapia, resultó en un efecto sinérgico de ambos fármacos que condujo a una elevación de los niveles de creatinina y, por tanto, a un aumento de los niveles de litio. Una vez que se suspendió uno de los medicamentos (litio en este caso), los niveles de creatinina disminuyeron.

Cannabinoides como fármaco objeto

Tal como se presenta en la introducción, el CBD y el THC son metabolizados extensamente por CYP450 en hígado e intestino y particularmente el CBD puede también sufrir conjugación por UGTs.³¹⁻³⁴ Por tanto, además de ser fármacos precipitantes pueden verse implicados también como objeto de interacción. La Tabla 19 resume los estudios recopilados en que los cannabinoides fueron el fármaco objeto.

Como fue mencionado anteriormente, el estudio que evalúa la coadministración de CBD y clobazam reportó una interacción bidireccional, aumentando tanto la exposición al metabolito activo del clobazam (norclobazam) como la de CBD y su metabolito activo (7-OH-CBD).^{70,103} Aunque hay poca información sobre clobazam y/o norclobazam actuando como inhibidores, un estudio *in vitro* en microsomas hepáticos humanos informó que el clobazam no inhibió las enzimas CYPs o UGTs, mientras que el norclobazam mostró una débil inhibición de CYP2C9, CYP3A4, UGT1A6 y UGT2B4.¹⁰⁴

Por otra parte, ketoconazol, es un potente inhibidor de CYP3A4, mientras que RFP es un potente inductor de dicha isoenzima.^{105,106} En un ensayo clínico realizado en voluntarios sanos, la administración concomitante de ketoconazol o RFP con Sativex® (THC: 10,8 mg; CBD: 10 mg) resultó en un aumento de la exposición al THC, CBD y 11-OH-THC o una disminución en la exposición de estos, respectivamente, en comparación con la administración de una dosis única de spray de THC/CBD solo.¹⁰⁷

De igual forma, la coadministración de levotiroxina, inhibidor de CYP3A4, con una solución oral de CBD (CBD 25 mg/mL, THC ≤ 2 mg/mL) provoca un aumento significativo en las concentraciones de CBD.

Cabe destacar que la mayoría de los estudios discutidos en esta revisión, no cuentan con la medición de las concentraciones de cannabinoides. Además, faltan detalles específicos sobre la administración oral de cannabinoides, principalmente si esta se realizó en condiciones de ayuno o con alimentos, lo cual tiene un alto impacto en la absorción de los cannabinoides y por tanto pudo haber condicionado las concentraciones plasmáticas alcanzadas en los estudios.

Esta revisión se centra en las interacciones farmacocinéticas, considerando los datos disponibles en humanos. Sin embargo, aunque no fue el objetivo de la revisión, las interacciones farmacodinámicas también pueden tener un gran impacto y deben considerarse al definir un tratamiento adicional con cannabinoides.

Tabla 18: Interacciones farmacocinéticas con CBD y/o THC como fármaco precipitante.

Fármaco	Metabolismo	Posible mecanismo de interacción	Resultados reportados y comentarios
Anticoagulantes			
Warfarina ^{53-58,108}	Isómero S: CYP2C9 Isómero R: CYP3A4 , CYP1A1, CYP1A2 , CYP2C8, CYP2C9, CYP2C18, CYP2C19 y carbonil reductasas	Inhibición CYP2C9	7 reportes de casos: -2 reportes de casos con Epidiolex®: se observa elevación de INR. -3 reportes de casos con uso adulto de Cannabis (marihuana fumada y/o ingesta de Cannabis comestible): se observa elevación de INR. - 1 reporte de caso con el uso de aceite de Cannabis sublingual: se observa elevación de INR. -1 reporte de caso con el uso combinado de dos aceites de Cannabis vía oromucosa: se observa impacto mínimo o nulo sobre el INR.
Opioides			
Buprenorfina y su metabolito activo ¹⁰⁹	Buprenorfina: CYP3A4/5 , CYP2C8, CYP2C9, glucuronidación Norbuprenorfina: UGT1A3, 1A1, 2B7	Inhibición CYP3A4/5, CYP2C8, CYP2C9 y glucuronidación	Un estudio retrospectivo. Usuarios de Cannabis (uso adulto) y no-usuarios reciben igual dosis de buprenorfina pero se observan concentraciones de buprenorfina 2,7 veces más elevadas para los usuarios (p < 0,01) y 1,4 veces más elevadas para norbuprenorfina (p = 0,07).
Metadona ¹¹⁰	CYP2B6 , seguido de CYP 3A4 y CYP 2C19. En menor medida por CYP 2D6, 2C9, and 2C8	Inhibición CYP3A4, CYP2B6, CYP2C19	1 reporte con aceite de CBD: Se reporta somnolencia y fatiga
Benzodiacepinas			
Clobazam y su metabolito activo ^{69,70,72,111-113}	Clobazam: CYP3A4 , CYP2C19 y CYP2B6 Norclobazam: CYP2C19	Inhibición CYP2C19	6 ensayos clínicos con Epidiolex®: Se detecta elevación en las concentraciones del metabolito activo (norclobazam). Se reporta somnolencia, ataxia e irritabilidad.
Anticonvulsivantes			
Brivaracetam ¹¹⁴	Hidrólisis no dependiente de CYP , CYP2C19	Inhibición CYP2C19	Serie de casos (5 pacientes) con aceite de CBD: Se observa elevación en los niveles de Brivaracetam. Para dos pacientes se reporta mareo y somnolencia.

Estiripentol ^{69,73}	CYP1A2, CYP2C19 y CYP3A4 , glucuronidación	Inhibición CYP2C19 o algunas isoformas de UGT	Ensayo abierto, fase 1, estudio farmacocinético con aceite con alto contenido de CBD purificado (Epidiolex®): se observa elevación de los niveles plasmáticos de estiripentol. Estudio randomizado, fase 2, con Epidiolex®: se observa un leve aumento en la exposición a estiripentol. Efectos adversos: rash, diarrea y fatiga.
Eslicarbazepina Rufinamida Topiramato Zonisamida ⁷²	Glucuronidación CE1 CYP2C9 y CYP2C19 CYP3A4 y N-acetiltransferasa.	Inhibición de las enzimas implicadas en el metabolismo	Ensayo abierto con Epidiolex®: se observa un aumento en las concentraciones de topiramato (pacientes adultos y pediátricos) y zonisamida (pacientes adultos) pero dentro del rango terapéutico. Se reporta leve aumento de eslicarbazepina y rufinamida.
Carbamazepina ¹¹⁵	CYP3A4 , CYP3A5, CYP2B6	Inhibición de CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6	1 reporte de caso con Cannabis fumado: al cesar el consumo de Cannabis disminuye la concentración plasmática de carbamazepina.
Inmunosupresores empleados en trasplante			
Everolimus ^{42,85,86}	CYP3A4/A5	Inhibición CYP3A4/A5	1 reporte de caso y 1 revisión retrospectiva: se observa aumento de los niveles sanguíneos de everolimus con CBD. Ensayo abierto, fase 1 con Epidiolex®: la exposición a everolimus aumenta aproximadamente 2,5 veces.
Sirolimus ⁴²	CYP3A4/A5	Inhibición CYP3A4/A5	Revisión retrospectiva: se observa aumento en los niveles sanguíneos de sirolimus con el uso de CBD.
Tacrolimus ^{43,87,88,116}	CYP3A4/A5	Inducción/inhibición CYP3A4	3 reportes de casos y un ensayo clínico con 6 personas: - Reporte de casos (1 con Epidiolex®, 1 con gomas de marihuana y 1 con comprimidos 10 mg THC, 1 mg CBD) se observa elevación de los niveles sanguíneos de tacrolimus. - Para dos pacientes, dentro del ensayo clínico, disminución de los niveles de tacrolimus con el uso concomitante de aceite de CBD.
Antidepresivos (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina)			
Sertralina ⁸⁹	CYP2C19 , CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 y CYP2B6	Inhibición CYP2C19	1 reporte de caso con suplemento de CBD de venta libre: no se miden concentraciones. Se observa hiponatremia, acompañada de disfunción cognitiva. Los estudios farmacogenéticos de CYP2C19 revelan que el paciente corresponde a un metabolizador intermedio.

Fluoxetina ⁹⁰	CYP2D6 , CYP2C9, CYP3A4 y posiblemente CYP2C19	Inhibición CYP2C9	Serie de casos (2 pacientes) aceite de CBD: - 1 paciente: se observa insomnio, hiperactividad, agitación y exacerbación del trastorno obsesivo-compulsivo. El polimorfismo de CYP2D6 se corresponde con actividad nula. - 1 paciente: No se observan RAs. Actividad de CYP2D6 normal, pero sin determinación de las concentraciones plasmáticas.
Citalopram/Escitalopram ¹¹⁷	CYP2C19 , CYP2D6	CYP3A4 , Inhibición CYP2C19 y CYP3A4	Ensayo abierto con administración oral de CBD, cápsulas: se observa elevación de los niveles de escitalopram sin efectos serios asociados.
Antidepresivos tricíclicos			
Imipramina ¹¹⁸	CYP2C19 , CYP1A2, CYP2D6	CYP3A4, Inhibición CYP2C19	Reporte de caso: el paciente experimenta ansiedad, desorientación, mareo y taquicardia tras fumar Cannabis.
Desipramina/ Sertralina* Clonidina* ¹¹⁹	Desipramina: CYP2D6 / Clonidina: CYP2D6 , CYP1A2, CYP3A4/5 Sertralina: CYP2C19 , CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 y CYP2B6	Inhibición CYP2D6 y CYP2C19	Serie de casos (3 pacientes): Luego de fumar Cannabis los pacientes experimentan síntomas reportados como eventos adversos de desipramina como confusión, mareo, taquicardia, despersonalización, cambio de humor. Dentro de estos tres pacientes hay un caso de coadministración de sertralina y 1 caso de coadministración de clonidina, ambos también asociados a los eventos adversos observados y con interacción con los cannabinoides plausible.
Antiinflamatorios no esteroideos			
Meloxicam ¹²⁰	CYP2C9 , CYP3A4	Inhibición CYP2C9	1 reporte de caso con aceite de CBD: se observa meningitis aséptica inducida por fármaco. No se determinan concentraciones.
Estimulantes del SNC			
Metilfenidato ¹²¹	CES1	Inhibición CES1	1 ensayo clínico en voluntarios sanos con Epidiolex®: se observa efecto mínimo sobre las concentraciones de metilfenidato.
Antirretrovirales (inhibidores de proteasa)			
Indinavir/Nelfinavir ⁴⁴	CYP3A4	Inducción de CYP3A4	1 ensayo clínico con cigarrillos de marihuana: se observa una disminución no significativa de los niveles de inhibidores de proteasa.

Antineoplásicos				
Tamoxifeno (profármaco) y su metabolito activo ⁹¹	CYP3A4, CYP2D6		Inhibición CYP3A4 y CYP2D6	1 reporte de caso con aceite de CBD: se determinan los niveles de tamoxifeno, endoxifen, N-desmetiltamoxifeno y 4-hidroxitamoxifeno durante la administración crónica de 40 mg/día de CBD. Tras la discontinuación de CBD aumentan los niveles de endoxifeno en un 18,75% y N-desmetiltamoxifeno en un 9,24%, mientras que los niveles de 4-hidroxitamoxifeno permanecen incambiadados. Estudio farmacogenético: metabolizador ultrarrápido para CYP2D6 y actividad normal para CYP3A4.
Metilxantinas				
Teofilina ⁹⁸	CYP1A2 , CYP3A4, deshidrogenasa	CYP2E1, xantina	Inducción de CYP2A2	Se administraron dosis orales únicas de teofilina a 7 fumadores crónicos de marihuana, a 7 consumidores crónicos de marihuana y tabaco y a 43 sujetos de control. La teofilina se eliminó de la sangre más rápidamente tanto en fumadores de marihuana como de tabaco, con un aumento medio en el aclaramiento total de 52 mL/kg/h en no fumadores a 74 mL/kg/h en sujetos que fumaron cualquiera de los dos materiales solos. Hubo un aumento aditivo en el aclaramiento a 93 mL/kg/h en aquellos que fumaron ambas sustancias.
Cafeína ⁹⁹	CYP1A2 , CYP3C8, CYP2C9, N-acetil transferasa-2 y xantina deshidrogenasa	CYP3A4,	Inhibición de CYP1A2	Estudio clínico con Epidiolex® y comprimidos con 200 mg de cafeína: Los mismos voluntarios sanos reciben primero cafeína + placebo y luego cafeína + CBD. Se ve un aumento en C _{máx} , ABC _{0-t} y ABC _{0-∞} de 15%, 88% y 95% respectivamente.
Antipsicóticos				
Clozapina/Olanzapina ⁹⁷	Clozapina: CYP1A2 , CYP3A4 , CYP2D6 Olanzapina: CYP1A2 y CYP2D6	CYP2C19 y	Inducción CYP1A2	Serie de casos (2 pacientes) con cigarrillos de marihuana: - 1 paciente con clozapina: cuando el paciente suspende el consumo de Cannabis fumado y tabaco los niveles plasmáticos de clozapina aumentan en un 230%. El paciente presenta alucinaciones. - 1 paciente con olanzapina: tras una reducción en el hábito de fumar, se observa un síndrome parkinsoniano importante con bradicinesia, pasos lentos, hiponimia, rigidez de los brazos y piernas, seborrea y reflejo nasopalpebral positivo.

Litio ¹⁰¹	Eliminación incambiado	renal	Disfunción inducida por CBD	renal	1 reporte de caso con aceite de CBD: aumento en los niveles de litio. Hipersomnolencia, ataxia y disminución de la ingesta oral.
----------------------	---------------------------	-------	--------------------------------	-------	---

Nota: En los casos de metabolismo mediado por múltiples enzimas, se señalan en negrita las enzimas principales. * : no corresponden al grupo de antidepresivos tricíclicos pero se encuentran coadministrados con desipramina. CL: clearance; C₀: concentración predosis; C_{máx}: concentración máxima; ABC: área debajo de la curva concentración versus tiempo.

Tabla 19: Interacciones farmacocinéticas con CBD y/o THC como fármaco objeto.

Fármaco	Mecanismo de interacción	Resultados reportados y comentarios
Clobazam ^{69,70}	Posible inhibición de CYP2C9, UGT1A6 y UGT2B4 por norclobazam	<p>- Ensayo abierto, fase 1, ensayo farmacocinético: Administración concomitante de clobazam con Epidiolex® aumenta la exposición a 7-OH-CBD (1,7 veces C_{máx}; 1,5 veces ABC), sin aumentos evidentes para 7-COOH-CBD o CBD.</p> <p>- Ensayo abierto, dosis crecientes, fase I/II: administración concomitante de clobazam con 40 mg/kg/día (grupo de dosis alta) de solución oral de CBD resultó en un aumento de 2,5 veces y 2,4 veces en la exposición media de CBD y C_{máx}, respectivamente. Se observa una tendencia al aumento en las concentraciones de 7-OH-CBD, con un aumento de 3,06 veces para C_{máx} y 3,14 veces para ABC.</p>
Rifampicina ¹⁰⁷	Inducción CYP3A4	Estudio clínico: la administración concomitante de rifampicina y Sativex® (spray oromucoso, CBD:THC 1:1) lleva a una disminución del ABC de THC del 24% y del ABC de CBD del 84%. El CL/F de THC aumenta de 1207 L/h a 1595 L/h (+32%) y el CL/F de CBD aumenta de 2817 L/h a 5966 L/h (+112%), tras dosis múltiples de rifampicina.
Ketoconazol ¹⁰⁷	Inhibición CYP3A4	Estudio clínico: la administración concomitante de ketoconazol con Sativex® (spray oromucoso, CBD:THC 1:1) lleva a un aumento del ABC de THC del 82% y del ABC de CBD del 84%. El CL/F de THC disminuye de 1504 L/h a 920 L/h (-39%) y el CL/F de CBD disminuye de 2998 L/h a 1731 L/h (-42%), al coadministrar ketoconazol.
Levotiroxina ¹²²	Inhibición de CYP3A4	Estudio clínico: se administra solución oral de CBD (CBD 25 mg/mL, THC ≤ 2 mg/mL). Coadministración de levotiroxina (2 pacientes) C ₀ /D y C _{máx} /D significativamente menor respecto a pacientes sin (media: 34.5 ng/mL/mg/kg versus 4,9 ng/mL/mg/kg y 37,3 ng/mL/mg/kg versus 9,7 ng/mL/mg/kg, respectivamente). El aumento en ABC ₀₋₆ /D (168,3 ng.h/mL/mg/kg con levotiroxina; 35,0 ng.h/mL/mg/kg sin) no alcanzó a ser estadísticamente significativo.

ABC: área bajo la curva de concentraciones plasmáticas versus tiempo; C_{máx}: concentración máxima; CL/F: *clearance* aparente; C₀: concentración predosis

EVALUACIÓN DE INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS QUE INVOLUCRAN A CBD EN PACIENTES DE NUESTRO MEDIO

INTRODUCCIÓN

A pesar de las numerosas estrategias en el enfoque del tratamiento del dolor crónico, aún no se ha logrado un control adecuado.¹²³ Tres grupos terapéuticos son ampliamente aceptados como primera línea del tratamiento del dolor neuropático crónico: anticonvulsivantes, inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina y antidepresivos tricíclicos.¹²⁴

El uso de cannabinoides en el tratamiento del dolor ha demostrado superioridad respecto a placebo en el alivio del dolor y mejora global, incluyendo los problemas del sueño y la angustia psicológica, con un nivel de evidencia variable, desde muy baja a moderada de acuerdo a una revisión sistemática y meta análisis publicado por Mücke *et al*. Los autores analizan de forma conjunta todos los estudios aleatorizados controlados que emplean los diferentes productos en base a Cannabis para el dolor crónico, incluyendo Cannabis fumado, solución oromucosa de CBD:THC (1:1) y dronabinol.¹²⁵ Para el caso particular de la solución oromucosa de CBD:THC (1:1), la indicación para algunos tipos de dolor (dolor neuropático central en la esclerosis múltiple y el tratamiento del dolor oncológico que no responde a la terapia optimizada con opioides) ha sido aprobada por Health Canada.⁹

En cuanto al uso de CBD solo, en los últimos años existen algunos estudios tanto en animales como en humanos que muestran su potencial en el tratamiento del dolor crónico. Disminuye hiperalgesia en modelos de dolor inflamatorio en ratas y la alodinia táctil e hipersensibilidad térmica en modelos de neuropatía diabética en ratones.¹²⁶

En los ensayos clínicos en humanos, los resultados son diversos. El CBD ha demostrado eficacia para el tratamiento del dolor en pacientes con esclerosis múltiple, lesión de la médula espinal, lesión del plexo braquial y amputación de extremidades, fibromialgia, en el dolor crónico asociado al trasplante renal y en neuropatía periférica de las extremidades inferiores, en este último caso administrado vía tópica.⁹ En otros estudios como los reportados por Notcutt *et al* y Capano *et al*, no se observa una reducción significativa del dolor, pero si una mejora en la calidad del sueño y calidad de vida.⁹

Si bien, como se muestra, la evidencia del beneficio clínico del uso de CBD en el tratamiento del dolor crónico es cada vez mayor, la indicación aprobada para los productos en Uruguay es: tratamiento de convulsiones asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut o el síndrome de Dravet o una enfermedad genética llamada complejo de esclerosis tuberosa, constituyendo por tanto su administración en dolor crónico un uso *off-label* del producto.

REPORTE DE CASO: Seguimiento de paciente con enfermedad renal terminal (ERT) y dolor crónico en tratamiento con CBD

METODOLOGÍA

La inclusión del paciente estuvo a cargo del cuerpo médico.

Este caso se enmarca dentro del protocolo de seguimiento de pacientes trasplantados que reciben CBD, aprobado por el comité de ética institucional del instituto de nefrología y urología. El paciente declara su participación voluntaria mediante la firma del consentimiento informado. El estudio fue conducido en acuerdo con la normativa del MSP del Uruguay (Decreto N°379/008, Ordenanza N°827/016 y Decreto N°158/019), Buenas Prácticas Clínicas en la Resolución MERCOSUR N°129/96 (Internalizada como Decreto 189/98) y recomendaciones de la Asociación Médica Mundial, como consta en la Declaración de Helsinki del año 2000.

Se registraron datos clínicos, paraclínicos y medicación concomitante.

Se determinaron las concentraciones plasmáticas de CBD y demás fármacos para los cuales se contaba con metodología analítica ya desarrollada y validada.

Cuantificación de CBD en plasma

Las muestras sanguíneas fueron obtenidas 2 horas posdosis, separándose el plasma por centrifugación. Las concentraciones plasmáticas fueron cuantificadas mediante una técnica HPLC-MS/MS, Apéndice V.

Cuantificación de CsA en sangre entera

Fueron obtenidas muestras sanguíneas correspondientes a 2 horas posdosis (C₂) en tubos EDTA. La cuantificación fue realizada mediante inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas (Architect®, Abbott Laboratories). El límite

inferior de cuantificación es de 12,5 ng/mL, siendo lineal hasta 1500 ng/mL. Empleando concentraciones a niveles bajo, medio y alto del rango de linealidad, fue confirmada la precisión y exactitud obteniéndose coeficientes de variación y errores relativos menores al 10%.

Cuantificación de MPA en plasma

Muestras sanguíneas a predosis, fueron recogidas en tubos EDTA, separando el plasma mediante centrifugación. La cuantificación de las concentraciones plasmáticas de MPA fue realizada mediante la técnica HPLC-UV descrita en el Capítulo 2, Apéndice III.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Paciente caucásico de 50 años con ERT secundaria a nefroangioesclerosis, recibió su primer trasplante renal de donante fallecido en 2018. El tratamiento inicial fue tacrolimus, MMF y prednisona. La estenosis de la arteria renal y el dolor neuropático severo en ambos miembros inferiores fueron las principales complicaciones en el período postrasplante inmediato. Se sometió a una revascularización exitosa mediante la colocación de un stent en la arteria renal. Los estudios de RMN y de conducción no fueron concluyentes para definir la etiología de los síntomas neurológicos, mientras que se inició tratamiento con pregabalina sin éxito. En el momento de la inclusión al estudio, para minimizar la neurotoxicidad del fármaco tacrolimus y lograr cierto alivio del dolor, se cambiaron tacrolimus y pregabalina a CsA y gabapentina, respectivamente. La gabapentina se administró en una dosis inicial de 1200 mg/día aumentándose hasta 2400 mg/día. El tratamiento inmunosupresor consistió en CsA 50 mg a las 8 am y 75 mg a las 8 pm, MMF 1 g cada 12 horas y prednisona 5 mg al día. El CBD (Xannadiol® 5%, CBD purificado) fue iniciado mediante la administración sublingual en condiciones de ayuno de 0,6 mg/kg/día, dividido en dos tomas. Luego la dosis de CBD fue aumentada a 1,2 mg/kg/día y 1,6 mg/kg/día, dividido en dos tomas diarias.

La administración de CBD en ayunas produjo concentraciones variables (desde el día 1 al día 37) (Tabla 20). Por lo tanto, el CBD se administró por vía oral con alimentos ricos en grasas. Una vez que se administró CBD por vía oral, se tomaron 3 muestras de sangre los días 44 y 52 (C0, C1 y C2). Se observó una reducción de la variabilidad intradía de CBD en las 2 ocasiones.

El día 52, después de la determinación de los niveles de CBD, no se observó una mejoría en el manejo del dolor y los médicos tratantes decidieron suspender el CBD.

Como se muestra en la Tabla 20; **Error! No se encuentra el origen de la referencia.**, no fueron observados cambios significativos en los parámetros de laboratorio durante el tratamiento con CBD. Sin embargo, si se observan, cambios en las concentraciones plasmáticas de los fármacos concomitantes.

La concentración de CsA disminuye al incorporar CBD a la terapia (días 9 y 16), requiriendo un aumento en la dosis de CsA, pasando a 200 mg/día. Luego de este aumento, las concentraciones plasmáticas de CsA vuelven a encontrarse dentro del rango terapéutico (C_2 : 400-800 ng/mL), día 23.¹²⁷

La caída en las concentraciones plasmáticas de CsA puede explicarse por múltiples factores. La CsA sufre metabolismo hepático e intestinal mediante CYP3A4. Umpiérrez *et al*, han demostrado que una disminución en el CL_{cr} se correlaciona con un aumento en el CL/F de CsA.¹²⁸ En pacientes con insuficiencia renal el CL puede verse afectado por alteración en la fracción relativa de flujo sanguíneo que llega a los diferentes órganos. Cuando se altera el flujo sanguíneo renal, por la toxicidad de CsA o por niveles subterapéuticos de CsA en pacientes trasplantados, aumenta la fracción de flujo sanguíneo dirigida a la región esplácnica, por lo que el aumento aparente del CL de CsA lleva a una disminución en las concentraciones plasmáticas. Tanto niveles subterapéuticos de CsA como su toxicidad puede ser detectada mediante niveles elevados de creatinina. En el paciente del presente estudio, el aumento en el CL de eliminación no puede ser explicado por los niveles de creatinina, Tabla 20.

En sangre humana *in vitro*, entre el 40 y 50% de la CsA se distribuye a los eritrocitos. Varios estudios, han demostrado que los niveles de hematocrito se correlacionan inversamente con el CL de CsA en pacientes trasplantados, sugiriendo a los glóbulos rojos como ligando importante de CsA.^{129,130} A pesar de que en este estudio se observa una ligera disminución en el valor de hematocrito entre el día 1 y 9, esta diferencia no es suficiente para explicar la drástica disminución en los niveles sanguíneos de CsA.

Las enzimas CYP3A, especialmente CYP3A4 y CYP3A5, juegan un papel importante en la biotransformación de CsA. La CYP3A4 puede ser inducida por la administración crónica de CBD y por lo tanto provocar una disminución en las concentraciones de CsA.^{44,45}

Considerando todo lo discutido, la explicación más plausible es una interacción farmacocinética entre CsA y CBD. Además, esta hipótesis es apoyada por el aumento en los niveles de CsA observados tras la suspensión de CBD, día 55.

En cuanto al MPA, las concentraciones también disminuyen al incorporar CBD a la terapia y aumentan al suspenderse. MMF es metabolizado completamente por las enzimas CES 2 (a nivel intestinal y hepático) y por CES 1 (a nivel hepático) a MPA, fármaco activo.¹³¹ En el hígado, el MPA es glucuronidado a MPAG, que luego se excreta en la bilis a través del transportador MRP2. Posteriormente, el MPAG llega al intestino, donde es desglucoronidado por la flora intestinal y reabsorbido. Esta recirculación enterohepática contribuye significativamente a la exposición de MPA. Existe evidencia de que MRP2 es inhibido por CsA lo que interrumpe la recirculación y resulta en niveles más bajos de MPA.¹³² Aunque esta podría ser una posible explicación sobre la disminución de los niveles de MPA, no podría explicar el aumento en la concentración de MPA una vez suspendido el CBD (día 55). Estudios *in vitro* han demostrado que el CBD puede inhibir las CES, por lo que esta inhibición podría ser la causa de la disminución en las concentraciones plasmáticas de MPA encontradas en el paciente al incorporar CBD a su terapia, y al posterior aumento una vez suspendido el CBD.⁴⁶ En este caso, a pesar de la disminución de los niveles de MPA, no fueron requeridos ajustes en la dosis de MMF, ya que los niveles de MPA se mantuvieron dentro del rango terapéutico durante el estudio (C_0 : 1,0 a 3,5 mg/L).¹³³ Hasta donde sabemos, este es el único informe clínico en humanos que demuestra la potencial inhibición de CES tras la administración crónica de CBD.

Como se discute en la introducción, el CBD es altamente lipofílico y su absorción oral es variable debido a que experimenta un extenso metabolismo no solo en el hígado, sino también en el intestino (metabolismo pre-sistémico), lo que resulta en una baja biodisponibilidad oral. En teoría, la ruta sublingual evita el metabolismo de primer paso. Sin embargo, como hay glándulas salivales debajo de la lengua, esta administración, por un lado, puede estimular el flujo de saliva, lo que dificulta al paciente evitar tragar y por otro lado, el volumen administrado hace imposible mantenerlo bajo la lengua; en consecuencia, parte de la dosis se absorbe por vía oral, lo que resulta en concentraciones

variables. Este hecho se observó en las concentraciones de CBD hasta el día 37, como se muestra en la Tabla 20.

Las comidas altas en grasas administradas al momento de la dosificación pueden aumentar la secreción de sales biliares, mejorando la absorción de medicamentos con baja solubilidad acuosa como el CBD.^{25,134} Se detectó una reducción en la variabilidad de las concentraciones de CBD tras administrarse con comidas altas en grasas (días 44 y 52). Por lo tanto, se confirma que la comida representa una fuente significativa de variabilidad en las concentraciones de CBD.

Aunque el CBD fue bien tolerado, no se observó ninguna mejora en el control del dolor en este paciente, por lo que en lugar de aumentar la dosis de CBD y debido a la principal preocupación de los médicos sobre las interacciones entre el CBD y los fármacos inmunosupresores, se decide la suspensión de CBD.

Tabla 20: Resultados de paraclínica y dosificación de fármacos en el período de seguimiento

		Día 1	Día 9	Día 16	Día 23	Día 30	Día 37	Día 44	Día 52	Día 55
Creatinina sérica (mg/dL)		1,51	1,34	1,51	1,68	1,65	1,57	1,51	1,47	-
Hb (g/dL)		13,4	12,5	12,1	12,3	11,8	11,7	11,5	12	-
Hematocrito (%)		40,6	37,3	36,5	36,5	35,4	35,3	34,8	37	-
WBC (mm ³)		6560	6370	5890	7050	6320	6570	6070	4900	-
Plaquetas (x10 ³ mm ³)		172	138	158	189	175	170	169	166	-
FA (U/L)		69	71	68	69	67	-	-	-	-
Bilirubina total (mg/dL)		0,74	0,34	0,45	0,69	0,57	-	0,40	0,37	-
AST (U/L)		17	37	16	13	15	-	13	14	-
ALT(U/L)		17	21	17	15	13	-	15	17	-
Dosis CBD (mg/kg/día)		0,6	1,2	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	-
C ₂ (ng/mL)	CBD	ND	118	128	39	58	26	C ₀ =25; C ₁ =40; C ₂ =61	C ₀ =32; C ₁ =42; C ₂ =64	12
Dosis (mg)	CsA	50/75	50/75	50/75	100/100	100/100	100/100	100/100	100/100	100/100
C ₂ (ng/mL)	CsA	603	218	222	720	710	675	720	-	896
Dosis (g)	MMF	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
C ₀ (mg/L)	MPA	-	7,8	4,4	4,2	4,5	3,1	1,7	1,0	4,7

Hb: hemoglobina, WBC: Conteo de glóbulos blancos (por sus siglas en inglés), AST: aspartato aminotransferasa, ALT: alanina aminotransferasa, FA: fosfatasa alcalina, C₂ CsA: niveles de ciclosporina 2 horas posdosis, C₀ MPA: niveles predosis de ácido micofenólico, C₂ CBD: niveles de cannabidiol 2 horas posdosis, MMF: micofenolato de mofetilo.

SERIE DE CASOS: Interacciones de CBD en pacientes con epilepsia refractaria

METODOLOGÍA

Fueron incluidos en el estudio pacientes con epilepsia refractaria que incorporan CBD a su terapia. El reclutamiento de los pacientes estuvo a cargo del cuerpo médico.

Este estudio se enmarca dentro del protocolo “Farmacovigilancia activa de formulaciones orales conteniendo cannabidiol” y cuenta con la aprobación del comité de ética institucional. El paciente declara su participación voluntaria mediante la firma del consentimiento informado.

Fue conducido en acuerdo con la normativa del MSP del Uruguay (Decreto N°379/008, Ordenanza N°827/016 y Decreto N°158/019), Buenas Prácticas Clínicas en la Resolución MERCOSUR N°129/96 (Internalizada como Decreto 189/98) y recomendaciones de la Asociación Médica Mundial, como consta en la Declaración de Helsinki del año 2000.

Se reclutan datos antropométricos, clínicos y paraclínicos, junto al registro de la comedicación. Se realiza la dosificación de FAC en plasma previo a la administración de CBD y luego de la administración de CBD con una periodicidad de 10 días, aproximadamente.

El producto empleado corresponde a una solución oleosa conteniendo 100 mg CBD/mL, Convupidiol® administrada por vía oral. La dosis inicial fue de 0,5 mg/kg/12 horas con incrementos de dosis (0,25/mg/kg/12 horas) cada 3 días. Para cada paciente los FAC y sus dosis permanecieron incambiados durante todo el período de estudio.

La respuesta al tratamiento fue evaluada por los médicos con la siguiente escala: buena, regular o mala, y por los cuidadores de los pacientes mediante descripción de los cambios observados.

La imputabilidad de los eventos adversos fue clasificada de acuerdo al algoritmo de Naranjo y la gravedad de acuerdo a la escala de OMS, tal como fue descrito en Capítulo 2.¹³⁵

Cuantificación de carbamazepina (CBZ), fenitoína (DFH), lamotrigina (LTG), DPA y CBD

Muestras sanguíneas a predosis fueron recogidas en tubos EDTA, separando el plasma mediante centrifugación.

Los FAC fueron cuantificados mediante las técnicas empleadas de rutina en la Unidad de Monitoreo de Medicamentos, Hospital de Clínicas.

La cuantificación de DFH, CBZ y DPA fue realizada mediante inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas (Architect®, Abbott Laboratories). Los rangos de cuantificación son de 0,5 µg/mL a 40 µg/mL para DFH, 2 a 150 mg/L para DPA y 2 a 20 mg/L para CBZ. La precisión y exactitud fueron confirmadas empleando concentraciones a niveles bajo, medio y alto del rango de linealidad, obteniéndose coeficientes de variación y errores relativos menores al 10%.

Las concentraciones plasmáticas de LTG fueron cuantificadas mediante una técnica HPLC-UV previamente validada en el rango 1,25 a 30,77 mg/L, Anexo I.

La cuantificación de CBD fue realizada mediante la técnica HPLC-MS/MS descrita en el Apéndice V.

Análisis de datos

La proporcionalidad entre la dosis de CBD administrada y la exposición se evalúa mediante la siguiente ecuación: $C_0 = \alpha \cdot D^\beta$, a partir de la cual se calcula β . Un resultado de $\beta > 1$ es interpretado como una relación no lineal de concavidad positiva, lo que implica que un aumento en la dosis lleva a un aumento mayor al proporcional en la exposición, medida en este caso como C_0 . Valores de $\beta < 1$, serán entendidos entonces como una relación no lineal de concavidad negativa que implica lo opuesto.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Fueron incluidos en el estudio 4 pacientes con edades entre 22 y 45 años, con una única paciente de sexo femenino. Los diagnósticos fueron epilepsia focal (n=2), síndrome de Lennox Gastaut (n=1) y epilepsia refractaria (n=1).

Los fármacos coadministrados fueron LTG (n=2), CBZ (n=2), quetiapina (n=2), DFH (n=1), LEV (n=1), DPA (n=1), clonazepam (n=1), sertralina (n=1), etoxusimida (n=1), y topiramato (n=1).

Los resultados respecto a las dosificaciones de CBD se presentan en la Tabla 21.

Tabla 21: Concentraciones plasmáticas de CBD por paciente.

ID	Dosis CBD (mg/kg/día)	C ₀ (ng/mL)	C ₀ normalizada (mg/mL)
1	2,5	25,53	10,2
	6,5	27,03	4,2
	10,2	57,97	5,8
2	2,5	<LOQ	<LOQ
	5,6	<LOQ	<LOQ
	10,0	52,22	5,2
3	2,5	<LOQ	<LOQ
	7,5	<LOQ	<LOQ
	8,8	40,03	16,0
4	5,1	51,86	10,2
	6,4	51,27	8,0

C₀: concentración plasmática a predosis; LOQ: límite de cuantificación.

El rango de concentraciones halladas se condice con la ya reportado en estudios similares como Cáceres-guido *et al.*¹²² Como es de esperar, a dosis mayores de CBD y mayor tiempo de tratamiento se observan aumentos en las concentraciones plasmáticas, salvo ID 4. En este paciente el aumento en la dosis no logra reflejarse en las concentraciones plasmáticas. Es relevante, destacar que el cuerpo médico reporta una mala adherencia al protocolo del estudio por parte del cuidador de dicho paciente. En los demás pacientes, el aumento de C₀ es mayor al proporcional respecto a la dosis con un coeficiente de proporcionalidad estimado (β) de 2,1. Nuevamente, estos resultados se condicen con lo ya referenciado en literatura.¹²² Esto se puede explicar por una autoinhibición por parte de CBD de su propio metabolismo y por acumulación en tejido graso. En este último caso, el ajuste ascendente de la dosis lleva a que tras el aumento de dosis a la concentración generada por la cantidad administrada y absorbida le debemos sumar los aportes desde tejido graso. Los estudios farmacocinéticos de Epidiolex[®] mostraron una farmacocinética no lineal para CBD tanto en voluntarios sanos como en pacientes, con un factor de acumulación en el estado estacionario de entre 1,79 y 2,0, luego de 7 días en dosis múltiple.¹⁰²

En cuanto a la respuesta, de acuerdo al criterio médico fue clasificada como regular durante todo el período del estudio, a excepción de ID 4. En este caso se pasa de una respuesta regular a mala, coincidiendo con el aumento en la concentración de DFH (19,3 mg/L), encontrándose sobre el límite superior del rango terapéutico poblacional (10-

20 mg/L).¹³⁶ La DFH es inductora de los transportadores de eflujo de los cuales a su vez es sustrato, por tanto, el aumento en la concentración plasmática puede llevar a una menor concentración en cerebro y por tanto pérdida de respuesta.¹³⁷

Sin embargo, sí existió una mejora en la calidad de vida (mejoría del carácter y ánimo: n=3 y disminución en la ansiedad n=2) y disminución o desaparición de las crisis focales para todos los pacientes de acuerdo a la evaluación de sus cuidadores. Adicionalmente, para un paciente existe disminución de 1 crisis generalizada por mes.

El CBD fue bien tolerado durante la terapia con RAs leves en dos pacientes: somnolencia diurna en los primeros 4 días (imputabilidad: 1-posible) y aumento de fosfatasa alcalina (imputabilidad: 7-Probable). Dichos efectos ya fueron reportados previamente para CBD.

70,102,138–140

Discusión de potenciales interacciones

Dos pacientes (ID 1 y 2) se encontraban recibiendo CBZ como parte de su tratamiento anticonvulsivante y continuaron recibéndola tras incorporar CBD a la terapia. No se observan cambios que puedan considerarse clínicamente relevantes en las concentraciones de CBZ, encontrándose siempre dentro del rango terapéutico poblacional, Tabla 22.¹³⁶

De acuerdo a lo reportado en literatura y discutido en la sección “revisión de estudios de interacciones farmacocinéticas en humanos”, la inhibición por parte de CBD sobre CYP3A4, CYP3A5 y CYP2B6 podría provocar un aumento en las concentraciones plasmáticas de CBZ. Ridout *et al*, observaron una disminución en las concentraciones plasmáticas de CBZ tras la suspensión de Cannabis fumado.¹¹⁵ Debemos considerar las diferencias entre este caso y nuestros pacientes que pueden explicar las diferencias en el impacto observado sobre CBZ. Primero la vía de administración, siendo en un caso fumado y en nuestros pacientes vía oral. En segundo lugar, el producto empleado, Cannabis fumado en el reporte (probablemente conteniendo varios cannabinoides y un alto contenido de THC, a pesar de no estar reportado) y solución oleosa de CBD (<1% de THC) en nuestro estudio.

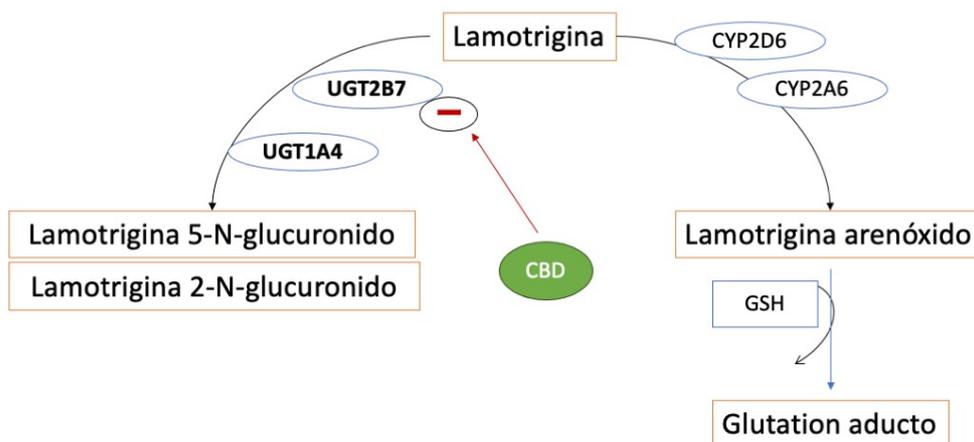
Además, como fue mencionado anteriormente el CBD también ha demostrado potencial inducción sobre CYP3A4 y CYP2B6, en estudios *in-vitro* tras dosis repetidas.^{45,141} Por

tanto, también podría provocar una disminución de las concentraciones plasmáticas de CBZ.

Los resultados obtenidos en estos dos pacientes, no permiten concluir respecto al impacto de CBD sobre las concentraciones plasmáticas de CBZ.

Dada la inhibición por parte de CBD sobre UGT2B7, principal vía involucrada en el metabolismo de LTG, Figura 14, es de esperar un aumento en las concentraciones plasmáticas de LTG.¹⁴² Sin embargo, en nuestro estudio, los pacientes en tratamiento conjunto de CBD y LTG presentaron concentraciones no cuantificables de CBD en la mayoría de los tiempos (salvo último muestreo), lo que no permite evaluar la interacción entre ambos.

Figura 14: Posible mecanismo implicado en la interacción farmacocinética de CBD y lamotrigina.



Enzimas señaladas en **negrita** corresponden a la vía principal de metabolización, representando los metabolitos formados por esta vía el 80-90% de la droga recuperada en orina.

Para ID 3, tampoco se observan cambios en los niveles plasmáticos de DPA. Estos resultados conciben con lo ya reportado por Morrison *et al*, Gaston *et al* y Ben-Menachem *et al*.^{69,72,73}

En estos pacientes, más allá de monitorizar las concentraciones plasmáticas de los FAC, es de gran relevancia monitorizar los posibles efectos adversos. A pesar de que el paciente en estudio no presentó eventos adversos, tal como fue discutido en la sección “revisión de estudios de interacciones farmacocinéticas en humanos”, existen reportes tanto de hepatotoxicidad como trombocitopenia al coadministrar CBD y DPA, lo que

puede deberse tanto a una interacción farmacodinámica como farmacocinética.^{72,73,81} En este último caso estarían implicados los transportadores de eflujo, aumentando las concentraciones en hepatocito y médula ósea a pesar de no modificarse las concentraciones plasmáticas.

El último paciente del estudio, ID 4, se encontraba en tratamiento con DFH. Se observa un aumento en sus concentraciones plasmáticas tras el inicio de CBD. Esta tendencia puede deberse a la inhibición de CYP2C9 y CYP2C19, enzimas responsables del metabolismo de DFH, por parte del CBD, Tabla 22.^{35,36}

Este estudio sugiere la confirmación de una interacción farmacocinética para DFH. Sin embargo, el pequeño número de pacientes y el alto número de niveles plasmáticos de CBD no cuantificables, dificulta la conclusión respecto a su implicancia con los demás FAC estudiados, CBZ, LTG y DPA. En este último caso, como se menciona anteriormente más allá de los niveles plasmáticos es de gran importancia el seguimiento clínico del paciente.

Dada la dificultad para predecir el impacto de la inclusión de CBD en la terapia, se confirma, una vez más, la importancia del monitoreo terapéutico acompañado de un seguimiento de los potenciales EA.

Tabla 22: Evolución de las concentraciones plasmáticas de CBD y demás anticonvulsivantes coadministrados.

ID	Tiempo de tratamiento con CBD (días)	C ₀ CBZ (µg/mL)	C ₀ LTG (µg/mL)	C ₀ DPA (µg/mL)	C ₀ DFH (µg/mL)	Dosis CBD	C ₀ CBD (ng/mL)
1	0 (sin CBD)	8,6	NC	NC	NC	-	ND
	10	6,5	NC	NC	NC	125 mg/12 hs	25,5
	22	6,3	NC	NC	NC	325 mg/12 hs	27,0
	32	7,3	NC	NC	NC	500 mg/12 hs	58,0
2	0 (sin CBD)	6,8	1,6	NC	NC	-	ND
	1	7,2	2,9	NC	NC	112.5 mg/12 hs	<LOQ
	10	10,7	4,6	NC	NC	250 mg/12 hs	<LOQ
	22	6,9	2,4	NC	NC	450 mg/12 hs	52,2
3	0 (sin CBD)	NC	14,7 [#]	56,4	NC	-	ND
	9	NC	11,7	54,4	NC	100 mg/12 hs	<LOQ
	23	NC	14,2	56,3	NC	300 mg/12 hs	<LOQ
	34	NC	13,8	47,6 [#]	NC	350 mg/12 hs	40,0
4	0 (sin CBD)	NC	NC	NC	16,9	-	ND
		NC	NC	NC		100 mg mañana; 200 mg noche	51,9
	10				17,9		
	16	NC	NC	NC	19,3	190 mg/12 hs	51,3

C₀: concentración pre-dosis. CBZ: carbamazepina. CBD: cannabidiol. LTG: lamotrigina. DPA: ácido valproico. DFH: fenitoína. ND: No detectable. [#] : valor fuera del rango terapéutico poblacional NC: no corresponde (el paciente no recibe dicho fármaco). Nota: Dosis de CBZ: ID 1: 1200 mg/día. ID 2: 1800 mg/día. Dosis LTG: ID 2: 300 mg/día. ID 3: 200 mg/día. Dosis DPA ID 3: 1600 mg/día. Dosis DFH ID 4: 300 mg/día. Rangos terapéuticos poblacionales: CBZ: 4-12 µg/mL. LTG: 1-14 µg/mL. DPA: 50-100 µg/mL. 10-20 µg/mL.^{136,143}

CONCLUSIONES

La reciente incorporación de productos derivados de Cannabis al arsenal terapéutico disponible en Uruguay plantea grandes desafíos de farmacovigilancia, mereciendo un seguimiento que permita ampliar el conocimiento con el fin de optimizar su seguridad y efectividad. En este sentido, el estudio de interacciones farmacocinéticas que implican a los fitocannabinoides cobra especial relevancia en la práctica clínica.

A partir de la revisión bibliográfica podemos concluir que solo unos pocos estudios en humanos han evaluado la importancia clínica de las mismas. Sin embargo, debemos ser conscientes de las posibles interacciones farmacocinéticas que nos sugiere también la evidencia *in vitro* y datos preclínicos en animales, sin olvidar además las potenciales interacciones farmacodinámicas.

Los resultados de la evaluación de interacciones farmacológicas que involucran a CBD en nuestro medio presentan la limitación del bajo número de pacientes, lo que dificulta la conclusión de los datos. A pesar de ello, se sugiere la presencia de interacción entre CBD y MPA mediada por la inhibición de la CES y con CsA mediada por inducción de CYP3A4 por parte del CBD, que debería validarse en estudios farmacocinéticos con varios participantes.

Estos estudios muestran que todavía queda mucho por conocer sobre las posibles interacciones del CBD con los inmunosupresores y anticonvulsivantes.

En los estudios de nuestro medio no fue abarcado el uso de productos derivados de Cannabis de grado no médico o el uso adulto, los cuales también deben ser considerados en la práctica clínica. Los productos de Cannabis de grado no médico son de especial preocupación por el desconocimiento de las cantidades de THC y CBD, así como por la falta de controles de calidad (principalmente microbiológicos y de pesticidas) que pueden implicar problemas de seguridad. El uso adulto, tal como fue discutido en la revisión de interacciones farmacocinéticas en humanos, presenta riesgo potencial de interacciones con las terapias farmacológicas que recibe el paciente por lo que es de especial importancia la inclusión de este hábito en el interrogatorio médico y posterior análisis del paciente.

Se debe enfatizar la necesidad de monitorizar la incorporación de fitocannabinoides a la terapia mediante un trabajo multidisciplinario que permita un adecuado seguimiento de los pacientes, con apoyo en el monitoreo terapéutico de fármacos.

REFERENCIAS

1. O'Connell BK, Gloss D, Devinsky O. Cannabinoids in treatment-resistant epilepsy: A review. *Epilepsy & Behavior*. 2017;70:341-348. doi:10.1016/j.yebeh.2016.11.012
2. Perucca E. Cannabinoids in the Treatment of Epilepsy: Hard Evidence at Last? *J Epilepsy Res*. 2017;7(2):61-76. doi:10.14581/jer.17012
3. Mujica J, Bonomi E, Almagro L, et al. *Ley 19172. Regulación y Control Del Cannabis*.; 2014:2250.
4. Ministerio de Salud Pública. MSP habilitó venta de Cannabis medicinal a empresa que cumplió con requisitos. Ministerio de Salud Pública. 18 de Diciembre de 2017. <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/noticias/ministerio-de-salud-publica-habilito-venta-de-Cannabis-medicinal-empresa-que>.
5. Chayasirisobhon S. Mechanisms of Action and Pharmacokinetics of Cannabis. *Perm J*. 2021;25(1):1-3. doi:10.7812/TPP/19.200
6. Devinsky O, Cross JH, Laux L, et al. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(21):2011-2020. doi:10.1056/NEJMoa1611618
7. Hess EJ, Moody KA, Geoffrey AL, et al. Cannabidiol as a new treatment for drug-resistant epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia*. 2016;57(10):1617-1624. doi:10.1111/epi.13499
8. Thiele EA, Marsh ED, French JA, et al. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet*. 2018;391(10125):1085-1096. doi:10.1016/S0140-6736(18)30136-3
9. Argueta DA, Ventura CM, Kiven S, Sagi V, Gupta K. A Balanced Approach for Cannabidiol Use in Chronic Pain. *Front Pharmacol*. 2020;11:561. doi:10.3389/fphar.2020.00561
10. Villanueva MRB, Joshaghani N, Villa N, et al. Efficacy, Safety, and Regulation of Cannabidiol on Chronic Pain: A Systematic Review. *Cureus*. Published online July 16, 2022. doi:10.7759/cureus.26913

11. Larsen C, Shahinas J. Dosage, Efficacy and Safety of Cannabidiol Administration in Adults: A Systematic Review of Human Trials. *J Clin Med Res.* 2020;12(3):129-141. doi:10.14740/jocmr4090
12. Leweke FM, Piomelli D, Pahlisch F, et al. Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. *Transl Psychiatry.* 2012;2(3):e94. doi:10.1038/tp.2012.15
13. Chagas MHN, Zuardi AW, Tumas V, et al. Effects of cannabidiol in the treatment of patients with Parkinson's disease: an exploratory double-blind trial. *J Psychopharmacol.* 2014;28(11):1088-1098. doi:10.1177/0269881114550355
14. Mortimer TL, Mabin T, Engelbrecht AM. Cannabinoids: the lows and the highs of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Future Oncol.* 2019;15(9):1035-1049. doi:10.2217/fon-2018-0530
15. Naftali T, Mechulam R, Marii A, et al. Low-Dose Cannabidiol Is Safe but Not Effective in the Treatment for Crohn's Disease, a Randomized Controlled Trial. *Dig Dis Sci.* 2017;62(6):1615-1620. doi:10.1007/s10620-017-4540-z
16. Pisanti S, Malfitano AM, Ciaglia E, et al. Cannabidiol: State of the art and new challenges for therapeutic applications. *Pharmacol Ther.* 2017;175:133-150. doi:10.1016/j.pharmthera.2017.02.041
17. Devinsky O, Cross JH, Laux L, et al. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *New England Journal of Medicine.* 2017;376(21):2011-2020. doi:10.1056/NEJMoa1611618
18. Häuser W, Finn DP, Kalso E, et al. European Pain Federation (<scp>EFIC</scp>) position paper on appropriate use of cannabis-based medicines and medical cannabis for chronic pain management. *European Journal of Pain.* 2018;22(9):1547-1564. doi:10.1002/ejp.1297
19. Mersiades A, Kirby A, Stockler MR, et al. Cannabis extract for secondary prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: Results of a phase II/III, placebo-controlled, randomised trial. *Journal of Clinical Oncology.* 2023;41(16_suppl):12019-12019. doi:10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.12019
20. Lucas CJ, Galettis P, Schneider J. The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids. *Br J Clin Pharmacol.* 2018;84(11):2477-2482. doi:10.1111/bcp.13710

21. Ohlsson A, Lindgren JE, Andersson S, Agurell S, Gillespie H, Hollister LE. Single-dose kinetics of deuterium-labelled cannabidiol in man after smoking and intravenous administration. *Biol Mass Spectrom*. 1986;13(2):77-83. doi:10.1002/bms.1200130206
22. Huestis MA. Human Cannabinoid Pharmacokinetics. *Chem Biodivers*. 2007;4(8):1770-1804. doi:10.1002/cbdv.200790152
23. Martin JH, Schneider J, Lucas CJ, Galettis P. Exogenous Cannabinoid Efficacy: Merely a Pharmacokinetic Interaction? *Clin Pharmacokinet*. 2018;57(5):539-545. doi:10.1007/s40262-017-0599-0
24. Gieringer D, St. Laurent J, Goodrich S. Cannabis Vaporizer Combines Efficient Delivery of THC with Effective Suppression of Pyrolytic Compounds. *Journal of Cannabis Therapeutics*. 2004;4(1):7-27. doi:10.1300/J175v04n01_02
25. Dev A, Mundke S, Pawar PK, Mohanty S. Critical aspects in sublingual route of drug delivery. *Pharmaceutical and Biological Evaluations* . 2016;3:42-49.
26. Mattes RD, Shaw LM, Edling-Owens J, Engelman K, Elsohly MA. Bypassing the first-pass effect for the therapeutic use of cannabinoids. *Pharmacol Biochem Behav*. 1993;44(3):745-747. doi:10.1016/0091-3057(93)90194-X
27. Mahmoudinoodezh H, Telukutla SR, Bhangu SK, Bachari A, Cavalieri F, Mantri N. The Transdermal Delivery of Therapeutic Cannabinoids. *Pharmaceutics*. 2022;14(2):438. doi:10.3390/pharmaceutics14020438
28. Lucas CJ, Galettis P, Song S, et al. Cannabinoid Disposition After Human Intraperitoneal Use: An Insight Into Intraperitoneal Pharmacokinetic Properties in Metastatic Cancer. *Clin Ther*. 2018;40(9):1442-1447. doi:10.1016/j.clinthera.2017.12.008
29. Zhornitsky S, Potvin S. Cannabidiol in Humans—The Quest for Therapeutic Targets. *Pharmaceutics*. 2012;5(5):529-552. doi:10.3390/ph5050529
30. Rosenberg EC, Tsien RW, Whalley BJ, Devinsky O. Cannabinoids and Epilepsy. *Neurotherapeutics*. 2015;12(4):747-768. doi:10.1007/s13311-015-0375-5
31. Beers JL, Fu D, Jackson KD. Cytochrome P450-Catalyzed Metabolism of Cannabidiol to the Active Metabolite 7-Hydroxy-Cannabidiol. *Drug Metab Dispos*. 2021;49(10):882-891. doi:10.1124/dmd.120.000350
32. Smith RT, Gruber SA. Contemplating cannabis? The complex relationship between cannabinoids and hepatic metabolism resulting in the potential for drug-drug interactions. *Front Psychiatry*. 2023;13. doi:10.3389/fpsyt.2022.1055481

33. Ujváry I, Hanuš L. Human Metabolites of Cannabidiol: A Review on Their Formation, Biological Activity, and Relevance in Therapy. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2016;1(1):90-101. doi:10.1089/can.2015.0012
34. Mazur A, Lichti CF, Prather PL, et al. Characterization of Human Hepatic and Extrahepatic UDP-Glucuronosyltransferase Enzymes Involved in the Metabolism of Classic Cannabinoids. *Drug Metabolism and Disposition.* 2009;37(7):1496-1504. doi:10.1124/dmd.109.026898
35. Zendulka O, Dovrtělová G, Nosková K, et al. Cannabinoids and Cytochrome P450 Interactions. *Curr Drug Metab.* 2016;17(3):206-226. doi:10.2174/1389200217666151210142051
36. Jiang R, Yamaori S, Okamoto Y, Yamamoto I, Watanabe K. Cannabidiol is a potent inhibitor of the catalytic activity of cytochrome P450 2C19. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2013;28(4):332-338. doi:10.2133/dmpk.dmpk-12-rg-129
37. Doohan PT, Oldfield LD, Arnold JC, Anderson LL. Cannabinoid Interactions with Cytochrome P450 Drug Metabolism: a Full-Spectrum Characterization. *AAPS J.* 2021;23(4):91. doi:10.1208/s12248-021-00616-7
38. Yamaori S, Okamoto Y, Yamamoto I, Watanabe K. Cannabidiol, a major phytocannabinoid, as a potent atypical inhibitor for CYP2D6. *Drug Metab Dispos.* 2011;39(11):2049-2056. doi:10.1124/dmd.111.041384
39. Bansal S, Maharao N, Paine MF, Unadkat JD. Predicting the Potential for Cannabinoids to Precipitate Pharmacokinetic Drug Interactions via Reversible Inhibition or Inactivation of Major Cytochromes P450. *Drug Metab Dispos.* 2020;48(10):1008-1017. doi:10.1124/dmd.120.000073
40. Vázquez M, Guevara N, Maldonado C, Guido PC, Schaiquevich P. Potential Pharmacokinetic Drug-Drug Interactions between Cannabinoids and Drugs Used for Chronic Pain. *Biomed Res Int.* 2020;2020:3902740. doi:10.1155/2020/3902740
41. Yamaori S, Ebisawa J, Okushima Y, Yamamoto I, Watanabe K. Potent inhibition of human cytochrome P450 3A isoforms by cannabidiol: role of phenolic hydroxyl groups in the resorcinol moiety. *Life Sci.* 2011;88(15-16):730-736. doi:10.1016/j.lfs.2011.02.017
42. Ebrahimi-Fakhari D, Agricola KD, Tudor C, Krueger D, Franz DN. Cannabidiol Elevates Mechanistic Target of Rapamycin Inhibitor Levels in Patients With Tuberous Sclerosis Complex. *Pediatr Neurol.* 2020;105:59-61. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2019.11.017

43. Leino AD, Emoto C, Fukuda T, Privitera M, Vinks AA, Alloway RR. Evidence of a clinically significant drug-drug interaction between cannabidiol and tacrolimus. *Am J Transplant.* 2019;19(10):2944-2948. doi:10.1111/ajt.15398
44. Kosel BW, Aweeka FT, Benowitz NL, et al. The effects of cannabinoids on the pharmacokinetics of indinavir and nelfinavir. *AIDS.* 2002;16(4):543-550. doi:10.1097/00002030-200203080-00005
45. Bornheim LM, Everhart ET, Li J, Correia MA. Induction and genetic regulation of mouse hepatic cytochrome P450 by cannabidiol. *Biochem Pharmacol.* 1994;48(1):161-171. doi:10.1016/0006-2952(94)90236-4
46. Qian Y, Wang X, Markowitz JS. In Vitro Inhibition of Carboxylesterase 1 by Major Cannabinoids and Selected Metabolites. *Drug Metab Dispos.* 2019;47(5):465-472. doi:10.1124/dmd.118.086074
47. Alsherbiny MA, Li CG. Medicinal Cannabis-Potential Drug Interactions. *Medicines (Basel).* 2018;6(1). doi:10.3390/medicines6010003
48. Zhu HJ, Wang JS, Markowitz JS, et al. Characterization of P-glycoprotein inhibition by major cannabinoids from marijuana. *J Pharmacol Exp Ther.* 2006;317(2):850-857. doi:10.1124/jpet.105.098541
49. Holland ML, Lau DTT, Allen JD, Arnold JC. The multidrug transporter ABCG2 (BCRP) is inhibited by plant-derived cannabinoids. *Br J Pharmacol.* 2007;152(5):815-824. doi:10.1038/sj.bjp.0707467
50. Auzmendi J, Palestro P, Blachman A, et al. Cannabidiol (CBD) Inhibited Rhodamine-123 Efflux in Cultured Vascular Endothelial Cells and Astrocytes Under Hypoxic Conditions. *Front Behav Neurosci.* 2020;14:32. doi:10.3389/fnbeh.2020.00032
51. Anderson LL, Etchart MG, MacNair L, et al. In Vitro Screening of Three Commercial Cannabis-Based Products on ATP-Binding Cassette and Solute-Carrier Transporter Function. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2022;7(3):304-317. doi:10.1089/can.2020.0053
52. Spiro AS, Wong A, Boucher AA, Arnold JC. Enhanced brain disposition and effects of Δ^9 -tetrahydrocannabinol in P-glycoprotein and breast cancer resistance protein knockout mice. *PLoS One.* 2012;7(4):e35937. doi:10.1371/journal.pone.0035937
53. Grayson L, Vines B, Nichol K, Szaflarski JP. An interaction between warfarin and cannabidiol, a case report. *Epilepsy Behav Case Rep.* 2018;9:10-11. doi:10.1016/j.ebcr.2017.10.001

54. Damkier P, Lassen D, Christensen MMH, Madsen KG, Hellfritzsch M, Pottegård A. Interaction between warfarin and cannabis. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2019;124(1):28-31. doi:10.1111/bcpt.13152
55. Hsu A, Painter NA. Probable Interaction Between Warfarin and Inhaled and Oral Administration of Cannabis. *J Pharm Pract*. 2020;33(6):915-918. doi:10.1177/0897190019854958
56. Yamreudeewong W, Wong HK, Brausch LM, Pulley KR. Probable Interaction Between Warfarin and Marijuana Smoking. *Annals of Pharmacotherapy*. 2009;43(7-8):1347-1353. doi:10.1345/aph.1M064
57. Thomas TF, Metaxas ES, Nguyen T, et al. Case report: Medical cannabis—warfarin drug-drug interaction. *J Cannabis Res*. 2022;4(1):6. doi:10.1186/s42238-021-00112-x
58. Cortopassi J. Warfarin dose adjustment required after cannabidiol initiation and titration. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2020;77(22):1846-1851. doi:10.1093/ajhp/zxaa268
59. Kaminsky LS, Zhang ZY. Human P450 metabolism of warfarin. *Pharmacol Ther*. 1997;73(1):67-74. doi:10.1016/S0163-7258(96)00140-4
60. Yang MS, Yu CP, Chao PDL, Lin SP, Hou YC. R- and S-Warfarin Were Transported by Breast Cancer Resistance Protein: From In Vitro to Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Studies. *J Pharm Sci*. 2017;106(5):1419-1425. doi:10.1016/j.xphs.2017.01.012
61. Coetzee C, Levendal RA, van de Venter M, Frost CL. Anticoagulant effects of a Cannabis extract in an obese rat model. *Phytomedicine*. 2007;14(5):333-337. doi:10.1016/j.phymed.2006.02.004
62. Formukong EA, Evans AT, Evans FJ. The Inhibitory Effects of Cannabinoids, The Active Constituents of *Cannabis sativa* L. on Human and Rabbit Platelet Aggregation. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2011;41(10):705-709. doi:10.1111/j.2042-7158.1989.tb06345.x
63. Reitsma S, Johnson J, Pang J, et al. Chronic Edible Dosing of Δ 9-tetrahydrocannabinol (THC) in Non-human Primates Reduces Systemic Platelet Activity and Function. In: *Res Pract Thromb Haemost*. ; 2021.
64. Coe MA, Lofwall MR, Walsh SL. Buprenorphine Pharmacology Review: Update on Transmucosal and Long-acting Formulations. *J Addict Med*. 2019;13(2):93-103. doi:10.1097/ADM.0000000000000457

65. Kharasch ED. Current Concepts in Methadone Metabolism and Transport. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2017;6(2):125-134. doi:10.1002/cpdd.326
66. Chesney E, Oliver D, Green A, et al. Adverse effects of cannabidiol: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Neuropsychopharmacology.* 2020;45(11):1799-1806. doi:10.1038/s41386-020-0667-2
67. Abrams DI, Couey P, Shade SB, Kelly ME, Benowitz NL. Cannabinoid–Opioid Interaction in Chronic Pain. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;90(6):844-851. doi:10.1038/clpt.2011.188
68. Manini AF, Yiannoulos G, Bergamaschi MM, et al. Safety and Pharmacokinetics of Oral Cannabidiol When Administered Concomitantly With Intravenous Fentanyl in Humans. *J Addict Med.* 2015;9(3):204-210. doi:10.1097/ADM.0000000000000118
69. Morrison G, Crockett J, Blakey G, Sommerville K. A Phase 1, Open-Label, Pharmacokinetic Trial to Investigate Possible Drug-Drug Interactions Between Clobazam, Stiripentol, or Valproate and Cannabidiol in Healthy Subjects. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2019;8(8):1009-1031. doi:10.1002/cpdd.665
70. Wheless JW, Dlugos D, Miller I, et al. Pharmacokinetics and Tolerability of Multiple Doses of Pharmaceutical-Grade Synthetic Cannabidiol in Pediatric Patients with Treatment-Resistant Epilepsy. *CNS Drugs.* 2019;33(6):593-604. doi:10.1007/s40263-019-00624-4
71. Yang H, Yang L, Zhong X, Jiang X, Zheng L, Wang L. Physiologically based pharmacokinetic modeling of brivaracetam and its interactions with rifampin based on CYP2C19 phenotypes. *European Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2022;177:106258. doi:10.1016/j.ejps.2022.106258
72. Gaston TE, Bebin EM, Cutter GR, Liu Y, Szaflarski JP. Interactions between cannabidiol and commonly used antiepileptic drugs. *Epilepsia.* 2017;58(9):1586-1592. doi:10.1111/epi.13852
73. Ben-Menachem E, Gunning B, Arenas Cabrera CM, et al. A Phase II Randomized Trial to Explore the Potential for Pharmacokinetic Drug–Drug Interactions with Stiripentol or Valproate when Combined with Cannabidiol in Patients with Epilepsy. *CNS Drugs.* 2020;34(6):661-672. doi:10.1007/s40263-020-00726-4
74. Ghodke-Puranik Y, Thorn CF, Lamba JK, et al. Valproic acid pathway. *Pharmacogenet Genomics.* 2013;23(4):236-241. doi:10.1097/FPC.0b013e32835ea0b2

75. Gibbs JP, Adeyeye MC, Yang Z, Shen DD. Valproic acid uptake by bovine brain microvessel endothelial cells: role of active efflux transport. *Epilepsy Res.* 2004;58(1):53-66. doi:10.1016/j.eplepsyres.2003.12.008
76. Nakanishi H, Yonezawa A, Matsubara K, Yano I. Impact of P-glycoprotein and breast cancer resistance protein on the brain distribution of antiepileptic drugs in knockout mouse models. *Eur J Pharmacol.* 2013;710(1-3):20-28. doi:10.1016/j.ejphar.2013.03.049
77. Ibarra M, Vázquez M, Fagiolino P, Derendorf H. Sex related differences on valproic acid pharmacokinetics after oral single dose. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2013;40(4):479-486. doi:10.1007/s10928-013-9323-3
78. Ethell BT, Anderson GD, Burchell B. The effect of valproic acid on drug and steroid glucuronidation by expressed human UDP-glucuronosyltransferases. *Biochem Pharmacol.* 2003;65(9):1441-1449. doi:10.1016/S0006-2952(03)00076-5
79. Lo LA, Christiansen A, Eadie L, et al. Cannabidiol-associated hepatotoxicity: A systematic review and meta-analysis. *J Intern Med.* 2023;293(6):724-752. doi:10.1111/joim.13627
80. Meseguer ES, Elizalde MU, Borobia AM, Ramírez E. Valproic Acid-Induced Liver Injury: A Case-Control Study from a Prospective Pharmacovigilance Program in a Tertiary Hospital. *J Clin Med.* 2021;10(6):1153. doi:10.3390/jcm10061153
81. McNamara NA, Dang LT, Sturza J, et al. Thrombocytopenia in pediatric patients on concurrent cannabidiol and valproic acid. *Epilepsia.* 2020;61(8). doi:10.1111/epi.16596
82. Nasreddine W, Beydoun A. Valproate-induced thrombocytopenia: a prospective monotherapy study. *Epilepsia.* 2008;49(3):438-445. doi:10.1111/j.1528-1167.2007.01429.x
83. Lattanzi S, Trinka E, Striano P, et al. Highly Purified Cannabidiol for Epilepsy Treatment: A Systematic Review of Epileptic Conditions Beyond Dravet Syndrome and Lennox–Gastaut Syndrome. *CNS Drugs.* 2021;35(3):265-281. doi:10.1007/s40263-021-00807-y
84. van Tellingen O, Buckle T, Jonker JW, van der Valk MA, Beijnen JH. P-glycoprotein and Mrp1 collectively protect the bone marrow from vincristine-induced toxicity in vivo. *Br J Cancer.* 2003;89(9):1776-1782. doi:10.1038/sj.bjc.6601363
85. Wiemer-Kruel A, Stiller B, Bast T. Cannabidiol Interacts Significantly with Everolimus—Report of a Patient with Tuberous Sclerosis Complex. *Neuropediatrics.* 2019;50(06):400-403. doi:10.1055/s-0039-1695786

86. Wray L, Berwaerts J, Critchley D, et al. Pharmacokinetic Drug-Drug Interaction With Coadministration of Cannabidiol and Everolimus in a Phase 1 Healthy Volunteer Trial. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2023;12(9):911-919. doi:10.1002/cpdd.1262
87. Hauser N, Sahai T, Richards R, Roberts T. High on Cannabis and Calcineurin Inhibitors: A Word of Warning in an Era of Legalized Marijuana. *Case Rep Transplant.* 2016;2016:1-3. doi:10.1155/2016/4028492
88. Cuñetti L, Manzo L, Peyraube R, Arnaiz J, Curi L, Orihuela S. Chronic Pain Treatment With Cannabidiol in Kidney Transplant Patients in Uruguay. *Transplant Proc.* 2018;50(2):461-464. doi:10.1016/j.transproceed.2017.12.042
89. Nanan J, Crosby S, Schuh MJ. Hyponatremic Cognitive Dysfunction Resulting from Drug-Drug-Gene Interaction between Sertraline and Cannabidiol in an Intermediate CYP2C19 Metabolizer Patient. *Innov Pharm.* 2022;13(3):2. doi:10.24926/iip.v13i3.4890
90. Anderson LL, Arnold JC, McGregor IS, Nation TR. A Potential Drug-Gene-Drug Interaction Between Cannabidiol, CYP2D6*4, and Fluoxetine. *J Clin Psychopharmacol.* 2022;42(4):422-424. doi:10.1097/JCP.0000000000001568
91. Parihar V, Rogers A, Blain AM, Zacharias SRK, Patterson LL, Siyam MAM. Reduction in Tamoxifen Metabolites Endoxifen and N-desmethyltamoxifen With Chronic Administration of Low Dose Cannabidiol: A CYP3A4 and CYP2D6 Drug Interaction. *J Pharm Pract.* 2022;35(2):322-326. doi:10.1177/0897190020972208
92. Malki MA, Pearson ER. Drug–drug–gene interactions and adverse drug reactions. *Pharmacogenomics J.* 2020;20(3):355-366. doi:10.1038/s41397-019-0122-0
93. Sanchez-Spitman AB, Swen JJ, Dezentje VO, Moes DJAR, Gelderblom H, Guchelaar HJ. Clinical pharmacokinetics and pharmacogenetics of tamoxifen and endoxifen. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2019;12(6):523-536. doi:10.1080/17512433.2019.1610390
94. Engels FK, de Jong FA, Sparreboom A, et al. Medicinal Cannabis Does Not Influence the Clinical Pharmacokinetics of Irinotecan and Docetaxel. *Oncologist.* 2007;12(3):291-300. doi:10.1634/theoncologist.12-3-291
95. Pacifici R, Marchei E, Salvatore F, Guandalini L, Busardò FP, Pichini S. Evaluation of cannabinoids concentration and stability in standardized preparations of cannabis tea and cannabis oil by ultra-high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM).* 2017;55(10). doi:10.1515/cclm-2016-1060

96. Anderson GD, Chan LN. Pharmacokinetic Drug Interactions with Tobacco, Cannabinoids and Smoking Cessation Products. *Clin Pharmacokinet.* 2016;55(11):1353-1368. doi:10.1007/s40262-016-0400-9
97. Zullino DF, Delessert D, Eap CB, Preisig M, Baumann P. Tobacco and cannabis smoking cessation can lead to intoxication with clozapine or olanzapine. *Int Clin Psychopharmacol.* 2002;17(3):141-143. doi:10.1097/00004850-200205000-00008
98. Jusko WJ, Schentag JJ, Clark JH, Gardner M, Yurchak AM. Enhanced biotransformation of theophylline in marihuana and tobacco smokers. *Clin Pharmacol Ther.* 1978;24(4):406-410. doi:10.1002/cpt1978244406
99. Thai C, Tayo B, Critchley D. A Phase 1 Open-Label, Fixed-Sequence Pharmacokinetic Drug Interaction Trial to Investigate the Effect of Cannabidiol on the CYP1A2 Probe Caffeine in Healthy Subjects. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2021;10(11):1279-1289. doi:10.1002/cpdd.950
100. Jin Z bin, Wu Z, Cui Y fan, et al. Population Pharmacokinetics and Dosing Regimen of Lithium in Chinese Patients With Bipolar Disorder. *Front Pharmacol.* 2022;13. doi:10.3389/fphar.2022.913935
101. Singh RK, Dillon B, Tatum DA, Van Poppel KC, Bonthius DJ. Drug-Drug Interactions Between Cannabidiol and Lithium. *Child Neurol Open.* 2020;7:2329048X2094789. doi:10.1177/2329048X20947896
102. Food and Drug Administration (FDA). Epidiolex Label. Drugs@FDA. 04 de Marzo de 2024. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/210365s021lbl.pdf
103. Morrison G, Crockett J, Blakey G, Sommerville K. A Phase 1, Open-Label, Pharmacokinetic Trial to Investigate Possible Drug-Drug Interactions Between Clobazam, Stiripentol, or Valproate and Cannabidiol in Healthy Subjects. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2019;8(8):1009-1031. doi:10.1002/cpdd.665
104. Tolbert D, Larsen F. A Comprehensive Overview of the Clinical Pharmacokinetics of Clobazam. *The Journal of Clinical Pharmacology.* 2019;59(1):7-19. doi:10.1002/jcph.1313
105. Greenblatt DJ, Zhao Y, Venkatakrishnan K, et al. Mechanism of cytochrome P450-3A inhibition by ketoconazole. *Journal of Pharmacy and Pharmacology.* 2011;63(2):214-221. doi:10.1111/j.2042-7158.2010.01202.x

106. Niemi M, Backman JT, Fromm MF, Neuvonen PJ, Kivist?? KT. Pharmacokinetic Interactions with Rifampicin. *Clin Pharmacokinet.* 2003;42(9):819-850. doi:10.2165/00003088-200342090-00003
107. Stott C, White L, Wright S, Wilbraham D, Guy G. A Phase I, open-label, randomized, crossover study in three parallel groups to evaluate the effect of Rifampicin, Ketoconazole, and Omeprazole on the pharmacokinetics of THC/CBD oromucosal spray in healthy volunteers. *Springerplus.* 2013;2(1):236. doi:10.1186/2193-1801-2-236
108. Brown GW, Bellnier TJ, Janda M, Miskowitz K. Δ -9-tetrahydrocannabinol dose increase leads to warfarin drug interaction and elevated INR. *Journal of the American Pharmacists Association.* 2021;61(1):e57-e60. doi:10.1016/j.japh.2020.07.028
109. Vierke C, Marxen B, Boettcher M, Hiemke C, Havemann-Reinecke U. Buprenorphine–cannabis interaction in patients undergoing opioid maintenance therapy. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2021;271(5):847-856. doi:10.1007/s00406-019-01091-0
110. Madden K, Tanco K, Bruera E. Clinically Significant Drug-Drug Interaction Between Methadone and Cannabidiol. *Pediatrics.* 2020;145(6):e20193256. doi:10.1542/peds.2019-3256
111. Geffrey AL, Pollack SF, Bruno PL, Thiele EA. Drug–drug interaction between clobazam and cannabidiol in children with refractory epilepsy. *Epilepsia.* 2015;56(8):1246-1251. doi:10.1111/epi.13060
112. VanLandingham KE, Crockett J, Taylor L, Morrison G. A Phase 2, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial to Investigate Potential Drug-Drug Interactions Between Cannabidiol and Clobazam. *The Journal of Clinical Pharmacology.* 2020;60(10):1304-1313. doi:10.1002/jcph.1634
113. Devinsky O, Patel AD, Thiele EA, et al. Randomized, dose-ranging safety trial of cannabidiol in Dravet syndrome. *Neurology.* 2018;90(14). doi:10.1212/WNL.0000000000005254
114. Klotz KA, Hirsch M, Heers M, Schulze-Bonhage A, Jacobs J. Effects of cannabidiol on brivaracetam plasma levels. *Epilepsia.* 2019;60(7). doi:10.1111/epi.16071
115. Ridout KK, Young-Wolff KC, Ridout SJ. A Change in Blood Carbamazepine Levels Associated With Cannabis Use. *J Clin Psychiatry.* 2021;82(3). doi:10.4088/JCP.20cr13777
116. Moadel D, Chism K. Medical Marijuana-Induced Tacrolimus Toxicity. *Psychosomatics.* 2019;60(6):603-605. doi:10.1016/j.psych.2019.01.009

117. Anderson LL, Doohan PT, Oldfield L, et al. Citalopram and Cannabidiol. *J Clin Psychopharmacol*. 2021;41(5):525-533. doi:10.1097/JCP.0000000000001427
118. Kizer KW. Possible interaction of TCA and marijuana. *Ann Emerg Med*. 1980;9(8):444. doi:10.1016/S0196-0644(80)80163-6
119. WILENS TE, BIEDERMAN J, SPENCER TJ. Case Study: Adverse Effects of Smoking Marijuana While Receiving Tricyclic Antidepressants. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997;36(1):45-48. doi:10.1097/00004583-199701000-00016
120. Emig M, Kafaie J, Ong S, Li X. Cannabidiol and Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Interactions: A Case of Drug-Induced Aseptic Meningitis. *J Neurol Res*. 2020;10(4):132-135. doi:10.14740/jnr598
121. Markowitz JS, De Faria L, Zhang Q, et al. The Influence of Cannabidiol on the Pharmacokinetics of Methylphenidate in Healthy Subjects. *Med Cannabis Cannabinoids*. 2022;5(1):199-206. doi:10.1159/000527189
122. Cáceres Guido P, Riva N, Caraballo R, et al. Pharmacokinetics of cannabidiol in children with refractory epileptic encephalopathy. *Epilepsia*. 2021;62(1). doi:10.1111/epi.16781
123. Davison SN. Clinical Pharmacology Considerations in Pain Management in Patients with Advanced Kidney Failure. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2019;14(6):917-931. doi:10.2215/CJN.05180418
124. Raouf M, Bettinger J, Wegrzyn EW, Mathew RO, Fudin JJ. Pharmacotherapeutic Management of Neuropathic Pain in End-Stage Renal Disease. *Kidney Diseases*. 2020;6(3):157-167. doi:10.1159/000504299
125. Mücke M, Phillips T, Radbruch L, Petzke F, Häuser W. Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018;2020(7). doi:10.1002/14651858.CD012182.pub2
126. Health Canada. Information for Health Care Professionals: Cannabis (Marihuana, Marijuana) and the Cannabinoids. Health Canada. 2018. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-medication/cannabis/information-medical-practitioners/information-health-care-professionals-cannabis-cannabinoids.html>
127. Einollahi B, Teimoori M, Rostami Z. Change of Cyclosporine Absorption over the Time After Kidney Transplantation. *Nephrourol Mon*. 2012;4(2):470-474. doi:10.5812/numonthly.2437

128. Umpiérrez M, Guevara N, Ibarra M, Fagiolino P, Vázquez M, Maldonado C. Development of a Population Pharmacokinetic Model for Cyclosporine from Therapeutic Drug Monitoring Data. *Biomed Res Int.* 2021;2021:1-9. doi:10.1155/2021/3108749
129. Niederberger W, Lemaire M, Maurer G, Nussbaumer K, Wagner O. Distribution and binding of cyclosporine in blood and tissues. *Transplantation Proceedings.* 1983;15(1):2419-2421.
130. Uchida M, Hanada N, Yamazaki S, et al. Analysis of the variable factors affecting changes in the blood concentration of cyclosporine before and after transfusion of red blood cell concentrate. *J Pharm Health Care Sci.* 2022;8(1):4. doi:10.1186/s40780-021-00235-6
131. Staatz CE, Tett SE. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Mycophenolate in Solid Organ Transplant Recipients. *Clin Pharmacokinet.* 2007;46(1):13-58. doi:10.2165/00003088-200746010-00002
132. van Gelder T. How cyclosporine reduces mycophenolic acid exposure by 40% while other calcineurin inhibitors do not. *Kidney Int.* 2021;100(6):1185-1189. doi:10.1016/j.kint.2021.06.036
133. Jung HY, Lee S, Jeon Y, et al. Mycophenolic Acid Trough Concentration and Dose Are Associated with Hematologic Abnormalities but Not Rejection in Kidney Transplant Recipients. *J Korean Med Sci.* 2020;35(24). doi:10.3346/jkms.2020.35.e185
134. Taylor L, Gidal B, Blakey G, Tayo B, Morrison G. A Phase I, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Single Ascending Dose, Multiple Dose, and Food Effect Trial of the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Highly Purified Cannabidiol in Healthy Subjects. *CNS Drugs.* 2018;32(11):1053-1067. doi:10.1007/s40263-018-0578-5
135. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30(2):239-245. doi:10.1038/clpt.1981.154
136. Johannessen Landmark C, Johannessen SI, Patsalos PN. Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs: current status and future prospects. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2020;16(3):227-238. doi:10.1080/17425255.2020.1724956
137. Alvariza S, Fagiolino P, Vázquez M, Feria-Romero I, Orozco-Suárez S. Chronic administration of phenytoin induces efflux transporter overexpression in rats. *Pharmacological Reports.* 2014;66(6):946-951. doi:10.1016/j.pharep.2014.06.007

138. Watkins PB, Church RJ, Li J, Knappertz V. Cannabidiol and Abnormal Liver Chemistries in Healthy Adults: Results of a Phase I Clinical Trial. *Clin Pharmacol Ther.* 2021;109(5):1224-1231. doi:10.1002/cpt.2071
139. Leehey MA, Liu Y, Hart F, et al. Safety and Tolerability of Cannabidiol in Parkinson Disease: An Open Label, Dose-Escalation Study. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2020;5(4):326-336. doi:10.1089/can.2019.0068
140. Taylor L, Crockett J, Tayo B, Checketts D, Sommerville K. Abrupt withdrawal of cannabidiol (CBD): A randomized trial. *Epilepsy & Behavior.* 2020;104:106938. doi:10.1016/j.yebeh.2020.106938
141. FDA. Drug Approval Package: Epidiolex (Cannabidiol). Drugs@FDA.
142. Balachandran P, Elsohly M, Hill KP. Cannabidiol Interactions with Medications, Illicit Substances, and Alcohol: a Comprehensive Review. *J Gen Intern Med.* 2021;36(7):2074-2084. doi:10.1007/s11606-020-06504-8
143. Morris RG, Black AB, Harris AL, Batty AB, Sallustio BC. Lamotrigine and therapeutic drug monitoring: retrospective survey following the introduction of a routine service. *Br J Clin Pharmacol.* 1998;46(6):547-551. doi:10.1046/j.1365-2125.1998.00835.x

CAPÍTULO 5. SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO DE PACIENTES ONCOHEMATOLÓGICOS DURANTE SU INTERNACIÓN

INTRODUCCIÓN

En los últimos años ha ocurrido un gran avance en los tratamientos oncohematológicos, lo que contribuyó ampliamente a la mejora en la supervivencia y calidad de vida de los pacientes. Los tratamientos incluyen fármacos antineoplásicos, así como medicación de soporte (antieméticos, analgésicos, antibióticos, antifúngicos, antihistamínicos, entre otros) y fármacos para las comorbilidades asociadas. Por tanto, es frecuente la polifarmacia, lo cual junto con el uso creciente de nuevos fármacos aumenta la complejidad de la terapia y su manejo, incrementando el riesgo de problemas relacionados a medicamentos. Esto hace necesario el trabajo interdisciplinario incluyendo al químico farmacéutico (Q.F.), profesional con sólidos conocimientos sobre medicamentos y afines, al equipo de seguimiento de los pacientes oncohematológicos. Su incorporación ya ha demostrado reducir el número de hospitalizaciones con impacto por tanto sobre los costos, la salud y calidad de vida de los pacientes.¹

Dentro de los problemas relacionados a medicamentos se destacan las interacciones farmacológicas. Varios son los factores que hacen a los pacientes oncohematológicos más propensos a presentar interacciones farmacológicas, entre ellos: la polifarmacia, definida como la prescripción de 5 o más fármacos, las comorbilidades asociadas que implican tratamientos con diferentes fármacos a la vez que complejizan la fisiopatología del paciente y el deterioro orgánico que puede impactar sobre la farmacocinética de los fármacos (afectando la funcionalidad renal, expresión enzimática, permeabilidad vascular, entre otros).²

Adicionalmente, los fármacos antineoplásicos suelen tener un estrecho margen terapéutico, lo que lleva a que cobren especial importancia las potenciales interacciones ya que con pequeños cambios en las concentraciones plasmáticas se podrían generar cambios clínicos significativos.²

Los síntomas propios de las patologías, así como la propia toxicidad de los fármacos antineoplásicos complejiza la detección de las interacciones que suelen ser enmascaradas o confundidas.²

Las interacciones farmacológicas son modificaciones o alteraciones cuantitativas o cualitativas del efecto de un fármaco, causadas por la administración simultánea o sucesiva de otro fármaco, planta medicinal o alimento. En función de la naturaleza causante de dicha interacción pueden clasificarse como farmacodinámicas o farmacocinéticas. En el primer caso, un fármaco puede alterar la sensibilidad o la capacidad de respuesta a otro fármaco, mientras que, en el segundo caso, altera la absorción o disposición (distribución y eliminación). Las interacciones farmacocinéticas pueden llevar a una cantidad alterada de fármaco en el sitio de acción que afecta la magnitud y duración del efecto resultando en toxicidad o falla terapéutica. En todas las interacciones hay un fármaco objeto, cuya acción es modificada por la de otro, el fármaco precipitante. En algunos casos un fármaco puede ser precipitante y objeto a la vez.²

A pesar de que muchas de estas interacciones pueden no ser evitables siempre deben ser tenidas en cuenta al realizar la prescripción y sobre todo en el seguimiento del paciente, con el objetivo de alcanzar terapias seguras y eficaces.

Se plantea entonces la incorporación del Q.F. al ya existente grupo interdisciplinario de seguimiento de pacientes oncohematológicos internados.

OBJETIVOS

El objetivo principal de este estudio es contribuir a una terapia más segura y eficaz con el paciente como centro mediante un abordaje multidisciplinario que permita una evaluación integral. Con dicha finalidad se plantea evaluar potenciales interacciones, advertencias y sugerencias respecto a la terapia de los pacientes oncohematológicos.

A la vez, se busca fortalecer las habilidades de trabajo conjunto entre médicos, personal de enfermería y Q.F. en el Hospital de Clínicas.

METODOLOGÍA

El Q.F. se incorpora al equipo de seguimiento de pacientes oncohematológicos hospitalizados atendidos por la Unidad académica de Hematología del Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela, Montevideo, Uruguay, durante el período de julio 2022 a setiembre 2023. Tratándose de un estudio prospectivo, observacional y descriptivo.

El seguimiento implicó la realización de rondas médicas con frecuencia semanal, recabando datos de diagnóstico, medicación, estado clínico y paraclínico del paciente. Posteriormente, se realizó la búsqueda bibliográfica empleando buscadores como Google Scholar, Pubmed y Medscape para evaluar potenciales interacciones fármaco-fármaco (IFF), fármaco-alimento (IFA), recomendaciones respecto a la hora del día para toma de medicación y otras advertencias o sugerencias. La información recabada de dichos buscadores fue complementada con lo publicado por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA). En base a dichos hallazgos se realizaron informes por paciente compartidos con el cuerpo médico y enfermería, ejemplo Apéndice VI.

Análisis de datos

La polifarmacia fue definida como la indicación de 5 o más fármacos diarios e hiperpolifarmacia como la indicación de 10 o más fármacos diarios.³⁻⁵

Como criterios de gastroprotección se toma lo establecido en el resumen de las recomendaciones sobre indicaciones y uso-administración de los inhibidores de la secreción ácida del Hospital de Clínicas en conjunto con la guía clínica de prescripción de inhibidores de la bomba de protones de Gloucestershire Hospital, National Health Service, United Kingdom.^{6,7}

Las interacciones farmacológicas fueron estudiadas en dos grandes grupos: IFF e IFA.

Las IFF fueron clasificadas como farmacocinéticas (PK), farmacodinámicas (PD) o ambas de forma simultánea (PK/PD), de acuerdo a lo ya definido en la introducción. Adicionalmente, fueron clasificadas de acuerdo al nivel de evidencia y severidad según los criterios descritos en las Tabla 23 y Tabla 24, respectivamente.

La clasificación del nivel de evidencia corresponde a una adaptación de lo reportado por Van Roon *et al.*⁸ El nivel de evidencia 2, extrapolación de interacciones observadas para el mismo grupo, refiere por ejemplo a identificar como potencial interacción la coadministración de un inhibidor fuerte de CYP3A4 y un sustrato de dicha enzima por extrapolación de lo observado al coadministrar dicho sustrato con ketoconazol, inhibidor fuerte de CYP3A4.

Tabla 23: Nivel de evidencia de las interacciones fármaco-fármaco

Nivel de evidencia	Descripción
0	Sin reportes, plausible
1	Datos <i>in vitro</i> sugieren su existencia <i>in vivo</i> ; Estudios en animales
2	Extrapolado de interacciones observadas para el mismo grupo
3	Reportes de casos
4	Estudios retrospectivos en cohortes de pacientes
5	Estudios prospectivos controlados en pacientes o voluntarios sanos

Tabla 24: Nivel de severidad de las interacciones fármaco-fármaco

Nivel de severidad	Descripción
A	Efecto clínico irrelevante
B	Efecto clínico menor, no requiere tratamiento ni modificación de la terapia
C	Posible pérdida de eficacia
D	Efecto adverso severo, requiere tratamiento o medidas para minimizar riesgos (ej: ajuste de dosis)
E	Efecto adverso potencialmente mortal. Administración contraindicada

La clasificación de los fármacos como inhibidores o inductores enzimáticos y/o de transportadores de eflujo fue realizada en base a lo publicado por la FDA o artículos específicos los cuales serán oportunamente citados para los casos que no se cuente con información en dicha base de datos.⁹

Para las interacciones PD en las cuales existe riesgo por sinergismo en la prolongación del intervalo QT la clasificación de severidad corresponde a la evidencia de esta reacción adversa para cada fármaco de acuerdo a lo publicado por el Center for Education and Research on Therapeutics (AZCERT) de la Universidad de Arizona de Estados Unidos disponible en la web CREDIBLEMEDS®.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En el período de estudio se incluyeron 62 pacientes, algunos de ellos vistos en más de una instancia (mediana= 2; rango: 2 a 12).

Los datos generales de la población se describen en la Tabla 25.

Tabla 25: Población de pacientes relevados de la sala de hematología

Edad, mediana (rango)	57 (20-84)
Sexo	
Femenino, n (%)	31 (50%)
Diagnóstico	
Linfomas, n (%)	27 (44)
Leucemias, n (%)	22 (35)
Otros diagnósticos, n (%)	13 (21)

Las patologías halladas con mayor frecuencia fueron linfomas (44%) y leucemias (35%) dentro de los cuales se destacan linfoma no Hodgkin (LNH) (26%) y leucemia mieloide aguda (LAM) (16%).

Se relevó un total de 157 planillas de medicación, registrándose 174 fármacos diferentes, correspondiendo el 18% al plan de quimioterapia.

Todas las planillas de medicación fueron clasificadas como polifarmacia y el 83% como hiperpolifarmacia.

Los planes oncológicos fueron muy variados, siendo R-CHOP (rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona; 8%), 5-azacitidina (8%), ciclofosfamida (CPA) (5%) y CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona; 5%) los de mayor prescripción.

En la Tabla 26 se listan los fármacos con mayor frecuencia de prescripción, excluyendo el plan oncológico.

Como es de esperar la medicación más frecuente comprende a la medicación de soporte y tratamiento de patologías con alta incidencia en nuestra población como es la hipertensión.¹⁰

Una alta frecuencia de prescripción de antibióticos (100%), antivirales (72%) y antifúngicos (52%) se debe a la inmunosupresión de estos pacientes, la cual lleva a mayor riesgo de infecciones oportunistas.¹¹⁻¹⁴

El amplio uso de inhibidores de la secreción ácida se asocia con la alta frecuencia de prescripción de fármacos que aumentan el riesgo de sangrado, perforación o ulceración gastrointestinal como antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y glucocorticoides, junto a otros fármacos con el mismo riesgo (anticoagulantes, inhibidores selectivos de la

recaptación de serotonina) o con la existencia de factores de riesgo adicionales como cáncer avanzado o edad mayor o igual a 65 años.

Para el caso de los glucocorticoides se destaca que la evidencia sugiere aumento en el riesgo de sangrado o perforación gastrointestinal para pacientes hospitalizados, no así en pacientes ambulatorios donde el riesgo absoluto es bajo. Esto se explica por la existencia de factores de riesgo adicionales en estos pacientes, como las úlceras por estrés, frecuentes en pacientes críticos, y la redistribución del gasto cardíaco con mayor porcentaje hacia la región esplácnica al encontrarse el paciente en reposo.^{15,16}

Se detecta un 38% de prescripciones de inhibidores de la secreción ácida sin criterio de indicación de gastroprotección. A pesar del riesgo de sangrado por estrés, dado el estado clínico y la condición de internación de esta población, no hay factores de riesgo adicionales que justifiquen la profilaxis. Los pacientes que solo cuentan con riesgo de sangrado por estrés, no tienen indicación de profilaxis de acuerdo a las guías.⁶ El uso inapropiado de antiácidos como profilaxis de úlceras por estrés se encuentra ya reportado en varios estudios.¹⁷⁻¹⁹

Esto resalta la importancia de recordar los criterios de gastroprotección evitando una sobreutilización que conlleva riesgos y costos asociados evitables.^{18,20,21}

Adicionalmente, en la gastroprotección es de especial importancia una indicación clara de la duración del tratamiento.

Los principales usos de los corticoides sistémicos en esta población son como parte del régimen oncológico (por sus propiedades linfocíticas y atrofia del tejido linfoide), control de síntomas paliativos y como soporte para prevenir RAs como náuseas y vómitos, reacciones de hipersensibilidad o edemas.^{22,23}

El alto poder emético de la medicación oncológica hace habitual la prescripción de fármacos antieméticos en esta población como ondansetrón y metoclopramida (65%) junto con dexametasona (DXM) (13%).²⁴⁻²⁶

Tanto el cáncer como el tratamiento para combatirlo son importantes factores de riesgo de aparición de tromboembolismo venoso^{27,28}, por ello las guías de práctica clínica recomiendan el uso de anticoagulantes²⁹⁻³², lo que explica su prescripción en el 51% de las planillas. El mecanismo por el cual el cáncer aumenta el riesgo es multifactorial y

contempla factores vinculados a la homeostasis (inmovilidad, compresión vascular por tumor, invasión vascular, hiperviscosidad sanguínea, depleción de volumen), daño endotelial (por quimioterapia, catéter venoso central, remodelación de aurícula izquierda) e hipercoagulabilidad (factores procoagulantes como factor tisular, activación plaquetaria, citoquinas inflamatorias y menor fibrinólisis, terapia adyuvante).²⁸

Tabla 26: Frecuencia de prescripción de fármacos

	Frecuencia, n (%)
Antibióticos	156 (100)
Inhibidores de la secreción ácida	149 (96)
Ranitidina	95 (61)
IBP	59 (38)
Antivirales	113 (72)
Aciclovir	99 (63)
Valaciclovir	7 (4)
Tenofovir	7 (4)
Antieméticos	101 (65)
Antagonistas 5-HT ₃	81 (52)
Metoclopramida	20 (13)
Inhibidores de la xantino oxidasa	99 (63)
Corticoides	92 (59)
Antifúngicos	81 (52)
Azoles	74 (47)
Otros	7 (4)
Anticoagulantes	80 (51)
Analgésicos	77 (49)
Paracetamol	38 (24)
Opioides	25 (16)
Gabapentinoideos	8 (5)
AINEs	6 (4)
Antihipertensivos	70 (45)
Ácido fólico	56 (36)
Factores de desarrollo hematopoyético	37 (24)
Filgastrim	25 (68)
Eritopoyetina	12(32)

IBPs: inhibidores de la bomba de protones. AINEs: antiinflamatorios no esteroideos.

Antibióticos: sulfametoaxol/trimetoprim, meropenem, ciprofloxacino, piperacilina-tazobactam, vancomicina, metronidazol, claritromicina, ampicilina y linezolid; IBPs/Antiácidos: ranitidina, omeprazol, pantoprazol, hidróxido de aluminio/hidróxido de magnesio; Inhibidores de la xantino oxidasa: alopurinol; Corticoides: prednisona, dexametasona, metilprednisolona, hidrocortisona; Azoles: voriconazol, fluconazol, isavuconazol, posaconazol; otros antifúngicos: anfotericina B, terbinafina; Antagonistas 5-HT₃: ondansetrón; Anticoagulantes: enoxaparina, heparina, rivaroxaban; Analgésicos opioides: tramadol, metadona, morfina; Gabapentinoideos: gabapentina, pregabalina; AINEs: ketoprofeno, ibuprofeno, naproxeno. Antihipertensivos: enalapril, carvedilol, amlodipina, bisoprolol, losartán, hidroclorotiazida, diltiazem.

Los fármacos se listan en orden decreciente de frecuencia.

La prescripción de alopurinol en el 63% de las planillas relevadas corresponde a la profilaxis del síndrome de lisis tumoral. En las enfermedades hematológicas malignas suele ocurrir este síndrome metabólico tanto de forma espontánea como en consecuencia al tratamiento de quimioterapia, con una incidencia de hasta un 45% en algunos casos. La rápida lisis de las células tumorales provoca hiperuricemia, hiperpotasemia, hiperfosfatemia e hipocalcemia lo que puede llevar a falla renal severa, arritmias cardíacas, crisis convulsivas o incluso la muerte. Por ello se encuentra recomendado el tratamiento profiláctico en todos los pacientes bajo tratamiento quimioterápico, lo que implica el uso de fármacos que disminuyan la concentración de ácido úrico (alopurinol) junto a hidratación.^{33,34}

La frecuencia de prescripción de analgésicos condice con la incidencia de dolor reportada en enfermedades hematológicas malignas, un 60% en pacientes en tratamiento.³⁵

El ácido fólico y los factores de desarrollo hematopoyético, también forman parte de la medicación de soporte habitual de los planes de quimioterapia. El ácido fólico es empleado para minimizar las RAs vinculados al uso de antimetabolitos. El efecto antiproliferativo inespecífico asociado a estos últimos conlleva un alto riesgo de toxicidad hematológica, principalmente mielotoxicidad, anemia y trombocitopenia. Los factores de desarrollo hematopoyético, son empleados para el manejo de las citopenias en pacientes con enfermedades hematológicas malignas. El filgastrim se emplea particularmente para disminuir la duración e incidencia de neutropenia febril post quimioterapia, disminuyendo así la incidencia de infecciones y por tanto la mortalidad y costos de tratamiento y hospitalización. Por otra parte, la eritropoyetina, se emplea para el tratamiento de la anemia inducida por quimioterapia y reducción de la necesidad de transfusión.³⁶⁻³⁸

Interacciones fármaco-fármaco (IFF)

Un total de 217 potenciales IFF fueron detectadas, siendo solo el 19% interacciones en las cuales los fármacos antineoplásicos se encuentran involucrados. Los resultados completos de todas las potenciales IFF halladas se encuentran en el Apéndice VII, mostrándose un resumen de estas en la Tabla 27.

Tabla 27: Resumen de las interacciones fármaco-fármaco y su clasificación

	Total, N (%)	Fármacos antineoplásicos, N, (%)	Fármacos no antineoplásicos, N, (%)
PK	78 (35)	21 (50)	57 (33)
PD	122 (55)	18 (43)	104 (59)
<i>QT</i>	53 (43)	10 (56)	43 (41)
PK/PD	17 (8)	3 (7)	14 (8)
Evidencia (*)			
0	60 (34)	4 (17)	56 (37)
1	3 (2)	0 (0)	3 (2)
2	39 (22)	11 (48)	28 (18)
3	28 (16)	4 (17)	24 (16)
4	20 (11)	1 (4)	19 (13)
5	25 (14)	3 (13)	22 (14)
Severidad			
A	0 (0)	0 (0)	0 (0)
B	8 (3)	2 (5)	6 (3)
C	28 (12)	6 (14)	22 (11)
D	200 (85)	36 (82)	164 (85)
E	0 (0)	0 (0)	0 (0)

PK: farmacocinéticas; PD: farmacodinámicas; QT: riesgo de prolongación de QT; *: sin cuantificar interacciones PD que corresponden a prolongación de QT las cuales cuentan con su propia clasificación de evidencia.

La interacción PD más frecuente en nuestro estudio (24%), involucrando tanto fármacos antineoplásicos como no, es el riesgo de prolongación del intervalo QT, Tabla 28. La prolongación del intervalo QT puede predisponer a la aparición de *torsade de pointes* (TdP), una taquicardia ventricular polimórfica poco frecuente pero grave con una alta incidencia de muerte súbita asociada. Dado el alto número de fármacos de uso frecuente que presentan riesgo de prolongar el intervalo QT esta es de las interacciones PD más referenciadas, requiriendo especial atención.^{39,40} Debe evitarse la coadministración de dos o más fármacos con riesgo de prolongar el intervalo QT y en caso de coadministrarse se debe realizar un seguimiento del paciente con monitoreo mediante ECG, seguimiento de los niveles séricos de magnesio y potasio (corregir hipopotasemia y/o hipomagnesemia) y advertir al paciente sobre síntomas de consulta precoz y situaciones que pueden llevar a un aumento del riesgo como gastroenterocolitis (que pueden ocasionar hipopotasemia). Siempre se debe valorar además la existencia de factores de riesgo adicionales en el paciente como antecedentes de enfermedad cardíaca,

hipotiroidismo no tratado, sexo femenino, edad > 65 años y alteraciones electrolíticas.

39,40

Las interacciones PK, que se discutirán posteriormente en el capítulo, también deben ser consideradas ya que pueden llevar a un aumento en las concentraciones plasmáticas de los fármacos que prolongan el intervalo QT, aumentando el riesgo de que se presente la reacción adversa. Este es el caso por ejemplo de lo hallado en nuestro estudio para midostaurina con claritromicina, donde la inhibición enzimática puede aumentar las concentraciones plasmáticas del antineoplásico a la vez que existe sinergismo en el riesgo de prolongar el intervalo QT.

Tabla 28: Combinación de fármacos prescritos con riesgo de prolongar el intervalo QT.

Fármaco 1	Fármaco 2
Arsénico trióxido (ATO) (D)	Fluconazol (D)
	Ondansetrón (D)
	Metoclopramida (C)
	Ciprofloxacino (D)
Ciprofloxacino (D)	Voriconazol (C)
	Claritromicina (D)
	Midostaurina (P)
Claritromicina (D)	Escitalopram (D)
	Ondansetrón (D)
	Dexametasona (NC)
Escitalopram (D)	Paroxetina (C)
	Voriconazol (C)
	Quetiapina (C)
Fluconazol (D)	Ondansetrón (D)
	Metoclopramida (C)
	Ciprofloxacino (D)
Haloperidol (D)	Metadona (D)
	Ondansetrón (D)
	Sertralina (C)
Hidrocortisona (NC)	Ciprofloxacino (D)
Hidroxicina (C)	Ciprofloxacino (D)
Metadona (D)	Ciprofloxacino (D)
	Voriconazol (C)
Metronidazol (C)	Sulfametoxazol/trimetoprim (sqtlc)
Midostaurina (P)	Voriconazol (C)
	Ondansetrón (D)
	Claritromicina (D)

	Omeprazol (C)
Moxifloxacino (D)	Voriconazol (C)
	Sulfametoxazol/trimetoprim (sqtlc)
	Omeprazol (C)
	Midostaurina (P)
	Ondansetrón (D)
Omeprazol (C)	Escitalopram (D)
Ondansetrón (D)	Metoclopramida (C)
	Fluconazol (D)
	Voriconazol (C)
	Quetiapina (C)
	Sulfametoxazol/trimetoprim (sqtlc)
	Metadona (D)
	Sertralina (C)
	Goserelina (NC)
	Ciprofloxacino (D)
	Posaconazol (C)
Salbutamol (sqtlc)	Voriconazol (C)
	Sulfametoxazol/trimetoprim (sqtlc)
	Gilteritinib (P)
	Ondansetrón (D)
	Goserelina (NC)
Sulfametoxazol/trimetoprim (sqtlc)	Fluconazol (D)
Voriconazol (C)	Ciprofloxacino (D)
	Sulfametoxazol/trimetoprim (sqtlc)

P: posible: puede causar prolongación del intervalo QT, pero no hay evidencias suficientes de que tengan riesgo de causar TdP, cuando se utilizan en las indicaciones autorizadas; D: definido: alarga el intervalo QT y tiene riesgo de causar TdP, cuando se utilizan en las indicaciones autorizadas.; C: condicional: alarga el intervalo QT y aumenta el riesgo de TdP, pero sólo en determinadas circunstancias (dosis excesivas, interacciones con otros fármacos u otros factores de riesgo); SQTLC: se debe evitar en pacientes con síndrome QT congénito o en asociación con fármacos que prolongan QT (cualquier categoría) o fármacos que no prolongan el QT por sí mismos pero generan factores de riesgo (ej: hiponatremia); NC: no clasificado, no hay estudios adecuados que permitan su clasificación.

IFF que involucran fármacos antineoplásicos

Los antineoplásicos que contaron con mayor número de interacciones fueron metotrexato (MTX, n=11), CPA (n=6), midostaurina (n=6) y tretinoína (n=5).

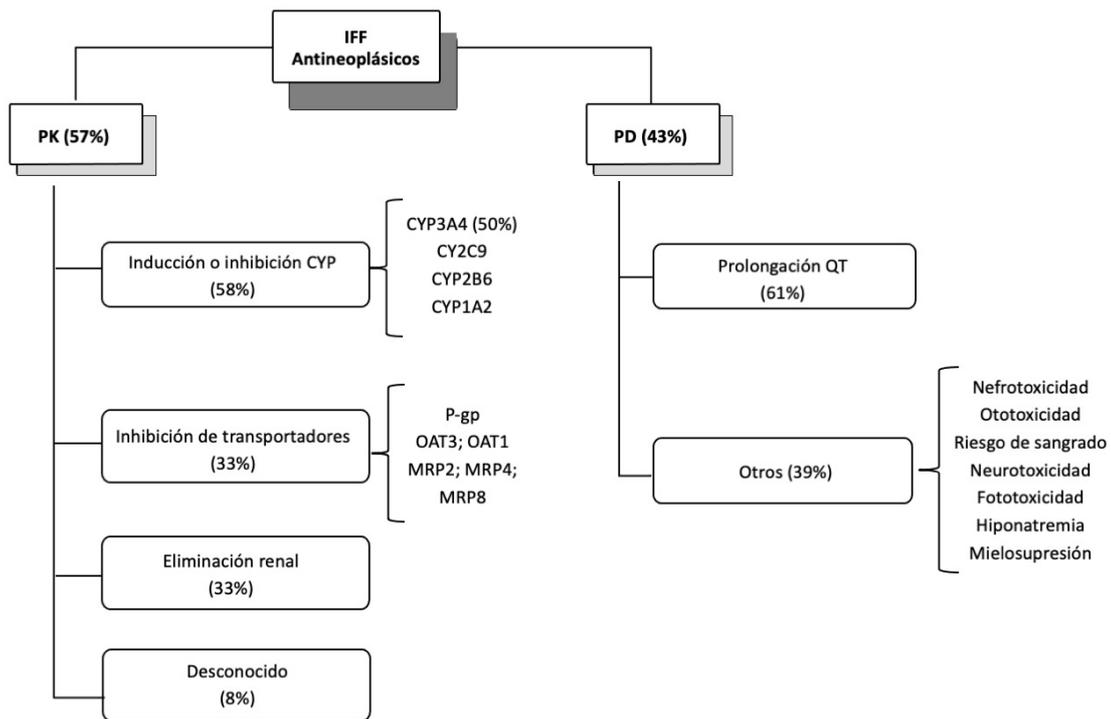
La Figura 15 muestra un resumen de las principales interacciones PK y PD.

Dentro de las interacciones PK de este grupo destacan las que involucran en su mecanismo a enzimas del CYP450, siendo el 58%.

En todos los casos el fármaco objeto es el fármaco antineoplásico (midostaurina, ruxolitinib, tretinoína, venetoclax, vincristina, pomalidomida e ifosfamida). Como

fármaco precipitante se hallaron principalmente inhibidores enzimáticos, destacándose por su frecuencia los antibióticos (ciprofloxacino, claritromicina) y azoles (fluconazol, voriconazol).

Figura 15: Resumen de interacciones fármaco-fármaco que involucran fármacos antineoplásicos



Dentro de los fármacos objeto, ifosfamida presenta la particularidad de ser un profármaco y por tanto la inhibición de su metabolismo lleva a una disminución del metabolito activo y pérdida de efectividad. En los casos restantes, midostaurina, ruxolitinib, tretinoína, venetoclax, vincristina y pomalidomida, la coadministración con inhibidores enzimáticos provoca un aumento en la exposición al fármaco antineoplásico y por tanto mayor riesgo de toxicidad.

El único caso que involucraba un inductor enzimático correspondía a DXM, inductora de CYP3A4 y de transportadores de eflujo, siendo el fármaco objeto CPA. El metabolismo de CPA involucra varias isoformas de CYP450 (CYP3A4, CYP2B6 y CYP2C9, entre otras) con contribución principal de CYP3A4 en la formación de cloro-acetaldehído, metabolito neurotóxico, y de CYP2B6 en la formación del metabolito activo.⁴¹ A su vez, CPA es autoinductor de su propio metabolismo.⁴² Un estudio sobre 10 pacientes con CPA reporta una disminución en la exposición a CPA de aproximadamente el 50% y aumento

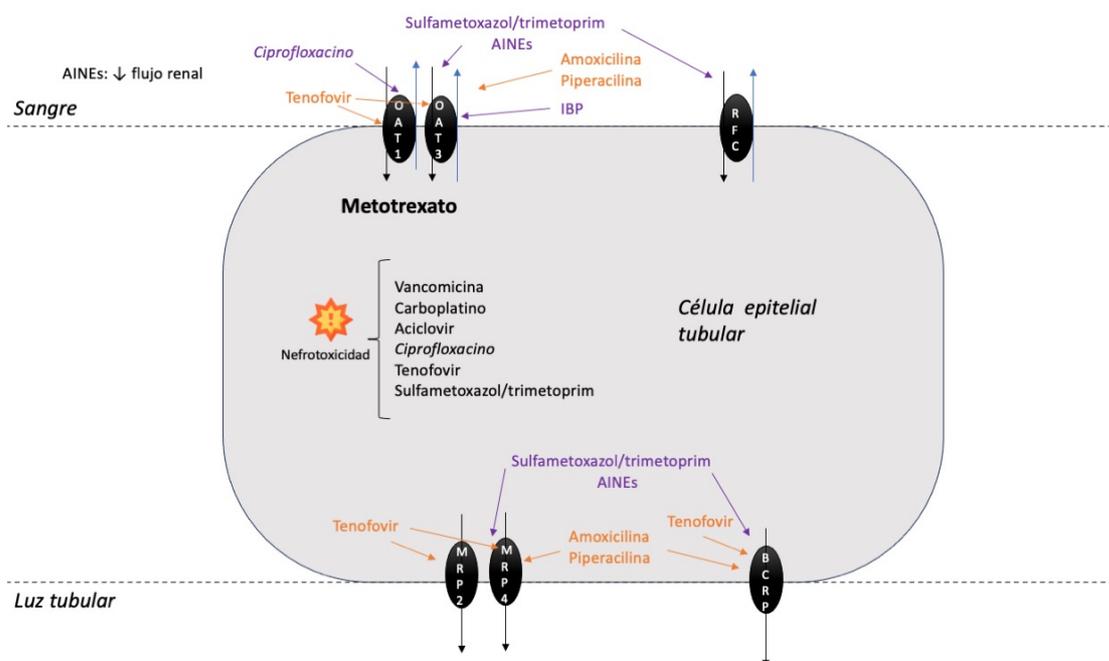
en la formación del metabolito aldofosfamida, al coadministrar DXM.⁴³ Sin embargo, tal como discuten los autores no es posible concluir si dicho efecto se debe a una inducción enzimática por parte de DXM o la propia autoinducción por parte de CPA.

En la misma línea, Yule et al, encuentran que la coadministración de CPA y DXM en niños lleva a un aumento del 80% en el CL de CPA respecto al CL en pacientes con CPA solo.⁴⁴ Un estudio *in vitro* sugiere que podría existir un sinergismo de la inducción provocada por ambos fármacos sobre CYP3A4 y CYP2B6. Otros hallazgos interesantes de este estudio *in vitro* son que a las concentraciones ensayadas la inducción por parte de CPA es mayor sobre CYP2B6 que CYP3A4 y que la inducción provocada por CPA sobre ambas isoenzimas es dependiente tanto de la concentración del fármaco como de la expresión basal de dicha isoenzima.⁴⁵ Estos hallazgos complejizan la extrapolación de dichos resultados a lo esperable *in vivo*. A la fecha no se cuenta con reportes *in vivo* que analicen el impacto que podría tener la coadministración de DXM sobre las concentraciones plasmáticas del metabolito neurotóxico.

A pesar de que la información no es concluyente, es aconsejable precaución al coadministrar CPA y DXM, monitorizando al paciente respecto a posibles toxicidades ya sea cito o neurotóxicas, por aumento de metabolito activo o aumento de metabolito neurotóxico.

El MTX fue el antineoplásico para el cual se encontró mayor número de interacciones. Varios fármacos interfieren en el transporte de MTX a nivel renal, retrasando su eliminación y llevando por tanto a mayor toxicidad asociada al MTX.⁴⁶ La eliminación renal del MTX, vía principal de eliminación, esta mediada tanto por filtración como secreción tubular con contribución principalmente de los transportadores MRP2, MRP4, BCRP, transportadores de aniones orgánicos 1/3 (OAT1/3) y de los transportadores de folatos reducidos (RFC), Figura 16. En nuestro estudio, se encontró la coadministración con 8 fármacos que afectan la eliminación del metotrexato: ciprofloxacino, tenofovir, sulfametoxazol/trimetoprim, ampicilina, vancomicina, naproxeno, omeprazol y pantoprazol.

Figura 16: Representación de la eliminación renal de metotrexato y los mecanismos de interacción con otros fármacos.



MRP2/4: multidrug resistance-associated protein; BCRP: breast cancer resistance protein; OAT1/3: organic anion transporter; RFC: transportadores de folatos reducidos; AINEs: antiinflamatorios no esteroideos; IBPs: inhibidores de la bomba de protones. Las flechas negras señalan el transporte de metotrexato. Fármacos en naranja: competencia por los transportadores; Fármacos violeta: inhibición de los transportadores.

El mecanismo por el cual el ciprofloxacino retrasa la eliminación de MTX no ha sido aún elucidado, postulándose que puede estar involucrado tanto la inhibición de la secreción de metotrexato, principalmente el transportador OATP1A2, o por toxicidad renal del ciprofloxacino.⁴⁷⁻⁵¹ Esta última es ocasionada por la precipitación a nivel renal de ciprofloxacino a pH urinarios alcalinos, lo que provoca cristaluria que desencadena la formación de cálculos y oliguria.⁵²

Un mecanismo similar se propone para la interacción con TFV donde podría existir competencia por los transportadores OAT1 y OAT3, MRP2, MRP4, MRP8 y P-gp a la vez que la acumulación intracelular de TFV en las células del túbulo proximal provoca agotamiento del ADN mitocondrial y citotoxicidad, siendo dicha nefrotoxicidad también responsable de la disminución en el CL de MTX.^{53,54}

De igual forma para sulfametoxazol-trimetoprim se propone una conjunción de la inhibición de transportadores a nivel renal y el potencial nefrotóxico de los fármacos

coadministrados. Adicionalmente existe un sinergismo en la mielosupresión dado que tanto sulfametoxazol como MTX poseen acción inhibitoria sobre el metabolismo del ácido fólico.⁵⁵ Cabe destacar que en este caso, la interacción es clínicamente significativa solo cuando el antibiótico es empleado por semanas y no en dosis profilácticas.⁵⁵⁻⁵⁹

Para los inhibidores de la bomba de protones se postula que el efecto está mediado principalmente por inhibición de OAT3⁶⁰⁻⁶², siendo clínicamente significativo cuando MTX es empleado a altas dosis.^{61,63-66}

La coadministración de AINEs disminuye la excreción de MTX por dos mecanismos: la inhibición de la secreción tubular y la reducción del flujo renal provocada por la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. Como es de esperar, las consecuencias clínicas son mayores en caso de emplearse MTX a altas dosis o en pacientes con daño renal preexistente.⁶⁷

Existen reportes de toxicidad al administrar MTX con amoxicilina y piperacilina-tazobactam^{68,69}, explicándose por aumento de las concentraciones dado por competencia por la secreción tubular activa a nivel renal. Es de esperar que esta interacción sea común a las demás penicilinas que se encuentran como zwitterion a pH fisiológico y por tanto sea extrapolable a ampicilina.

Para el caso de vancomicina se postula que la interacción se debe al sinergismo en la nefrotoxicidad de ambos fármacos, destacando que algunos reportes encuentran cambios en las concentraciones de MTX sin evidenciarse falla renal por los niveles de creatinina.⁷⁰

A estas interacciones PK mediadas principalmente por cambios en la eliminación renal del fármaco, se suman interacciones PD detectadas como potencial interacción para 3 fármacos en nuestro estudio. La coadministración con carboplatino y aciclovir puede llevar a un sinergismo en la nefro y ototoxicidad aumentando el riesgo de observarse estas RAs.⁷¹ Por otra parte, la coadministración con voriconazol puede llevar a un sinergismo en la fototoxicidad.⁷²⁻⁷⁴

Las interacciones PD de los antineoplásicos corresponden al 48% y están dadas principalmente por sinergismo de las RAs de los fármacos coadministrados: prolongación de intervalo QT, nefro y ototoxicidad, riesgo de sangrado, hiponatremia, mielosupresión y fototoxicidad.

IFF fármacos no antineoplásicos

El 81% de las IFF halladas no involucran fármacos antineoplásicos. En cuanto a los mecanismos implicados los de mayor incidencia fueron: interacción mediada por enzimas del CYP450 (38%), sinergismo en la prolongación de intervalo QT (22%), riesgo de sedación/depresión del SNC (10%), desequilibrio electrolítico (9%), riesgo de sangrado/hemorragia (8%), sinergismo en nefrotoxicidad (6%).

Las isoenzimas del CYP450 implicadas en las interacciones halladas fueron CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP1A2, siendo CYP3A4 la de mayor frecuencia (66%).

Los fármacos más frecuentemente implicados en estas interacciones fueron antibióticos (21%), corticoides (18%), fármacos cardiovasculares (17%), opioides (9%), antifúngicos (9%), antidepresivos/antisicóticos (9%), antiácidos e inhibidores de la bomba de protones (IBPs) (6%) y antieméticos (6%).

Interacciones que involucran antibióticos:

Dentro de las interacciones halladas para los antibióticos destacan los casos de coadministración de vancomicina y/o amikacina, fármacos nefrotóxicos, junto a aciclovir, tenofovir y anfotericina B, también nefrotóxicos.⁷⁵⁻⁸⁰ Adicionalmente se registró la coadministración de vancomicina con piperacilina-tazobactam que también aumenta el riesgo de falla renal pero no se conoce exactamente el mecanismo por el cual ocurre.^{81,82} Incluso un estudio reciente postula que no existe una falla renal real sino un aumento en las concentraciones plasmáticas de creatinina provocado por competencia de piperacilina-tazobactam por los transportadores de aniones orgánicos, encargados de la eliminación de creatinina, y supresión de estos mismos transportadores por vancomicina.⁸³

Otra interacción PD hallada para los antibióticos es el caso de coadministración de fluoroquinolonas (ciprofloxacino y moxifloxacino) con corticoides (DXM y prednisona). Tanto la evidencia *in vivo* como *in vitro* demuestra que el uso simultáneo de estos fármacos aumenta el riesgo de sufrir tendinopatías iatrogénicas.^{84,85} Además las fluoroquinolonas presentan riesgo definido de prolongar el intervalo QT y causar *torsade de pointes*, el cual se ve aumentado por la coadministración con fármacos con riesgo de hipotasemia como los corticoides.

También se hallaron interacciones PK para los antibióticos siendo en algunos casos el fármaco objeto, Tabla 29, y en otros el precipitante, Tabla 30.

Tabla 29: Interacciones farmacocinéticas con antibióticos como fármaco objeto.⁸⁶

Fármaco precipitante	Antibiótico	Mecanismo
Dexametasona	Claritromicina	(+) CYP3A4
	Metronidazol	(+) CYP3A4
Fluconazol	Sulfametoxazol	(-) CYP2C9

(+): inducción; (-): inhibición

Tabla 30: Interacciones farmacocinéticas con antibióticos como fármaco precipitante.⁸⁷⁻¹¹¹

Antibiótico	Fármaco objeto	Mecanismo
Ciprofloxacino	Clonazepam	(-) CYP3A4
	Metadona	(-) CYP3A4
	Propranolol	(-) CYP1A2
	DFH	Mecanismo desconocido. Disminuyen niveles DFH
Claritromicina	Amlodipina	(-) CYP3A4
	Atorvastatina	(-) CYP3A4
Metronidazol	Carvedilol	(-) CYP2D6
	Voriconazol	(-) CYP2C9
Trimetoprim	Metformina	(-) OCT2 y MATE1
	Lamivudina	↓ CL renal
Sulfametoxazol	CsA	Mecanismo desconocido. Disminución CYA
	Voriconazol	(-) CYP2C9
	Ibuprofeno	(-) CYP2C9
Ceftazidima	Aciclovir	Competencia en secreción tubular activa
Meropenem	DPA	Varias hipótesis. Diminución marcada DPA

(-): inhibición; CL: clearance; OCT2: transportador de cationes orgánicos 2; MATE1: extrusión de múltiples fármacos y toxinas 1; DPA: ácido valproico, CsA: ciclosporina; DFH: fenitoína.

Interacciones que involucran glucocorticoides:

Los glucocorticoides tienen un amplio y variado efecto fisiológico sobre el organismo lo cual conlleva a numerosas potenciales interacciones PD, siendo el 50% de las interacciones que involucran glucocorticoides reportadas en nuestro estudio.

Los glucocorticoides pueden provocar hipopotasemia tanto por su efecto directo sobre las bombas de Na^+/K^+ así como por efecto indirecto, mediado por hiperinsulinemia. A su vez, los glucocorticoides se diferencian entre ellos por su grado de propiedades mineralocorticoides, siendo hidrocortisona quien cuenta con mayor efecto de este tipo y por tanto puede provocar hipopotasemia mediada por la retención de sodio y agua.¹¹²⁻

¹¹⁴ La coadministración de glucocorticoides con otros fármacos que presentan hipopotasemia como reacción adversa aumenta el riesgo. En nuestro estudio se detectó la coadministración de glucocorticoides como dexametasona, metilprednisolona y prednisona con furosemida, anfotericina B e hidroclorotiazida.^{115,116}

La administración crónica de glucocorticoides estimula la síntesis de lipocortina, inhibidora de la fosfolipasa A_2 por lo tanto disminuye la formación de ácido araquidónico resultando en una disminución de la síntesis de prostaglandinas. Como consecuencia de esto disminuye el mucus protector y no se produce la inhibición en la síntesis de ácido clorhídrico. En los casos de este estudio en que existió coadministración de glucocorticoides (prednisona, DXM e hidrocortisona) con otros fármacos gastro lesivos como naproxeno, ibuprofeno o ketoprofeno se contaba con protección gástrica.¹¹⁷⁻¹¹⁹

Se destaca la potencial interacción al coadministrar DXM y prednisona con insulina. Varios estudios, tanto en animales como en humanos, han demostrado que los glucocorticoides disminuyen la producción de insulina en células β a la vez que reduce la efectividad de la insulina en la supresión de la secreción de glucosa en el hígado y aumenta la captación de glucosa por parte de musculo y tejido graso.¹²⁰ Por lo tanto suelen empeorar el control de glicemia en pacientes diabéticos. Se sugiere una estrecha monitorización de estos pacientes y evaluar ajuste de la terapia hipoglicemiante.

Como se mencionó anteriormente, en las interacciones de antibióticos, también se hallaron interacciones PD entre corticoides y fluoroquinolonas.

En cuanto a las interacciones PK que involucran glucocorticoides, en su mayoría involucran a CYP3A4 ya que los glucocorticoides son metabolizados por dicha enzima y en el caso de DXM también es inductora.

La coadministración de dexametasona, inductor potente de CYP3A4, puede llevar a una disminución en la exposición de los siguientes fármacos con los cuales se coadministra

en nuestro estudio: claritromicina, metronidazol, voriconazol, isavuconazol, fentanilo, tramadol y su metabolito activo, ondansetrón, pantoprazol y alprazolam.^{86,121,122}

Adicionalmente los glucocorticoides fueron el fármaco objeto viéndose afectada su exposición. Este es el caso de la coadministración con voriconazol o posaconazol, inhibidores de CYP3A4, que puede llevar a una mayor exposición de los glucocorticoides.

123

Otra interacción PK de los glucocorticoides hallada en nuestro estudio que destaca por su relevancia clínica es la coadministración con CsA. Los resultados hallados en diversos estudios son dispares, hallándose aumento y disminución en la exposición a CsA al coadministrarse glucocorticoides. Estas diferencias pueden deberse a diferencias en las dosis de glucocorticoides empleada, la propia variabilidad farmacocinética de CsA y al tipo de glucocorticoide estudiado. Mientras que en determinadas condiciones parece primar la inhibición competitiva de CYP3A4, en otros la interacción se explica por inducción de esta isoenzima por parte de los glucocorticoides empleados.¹²⁴

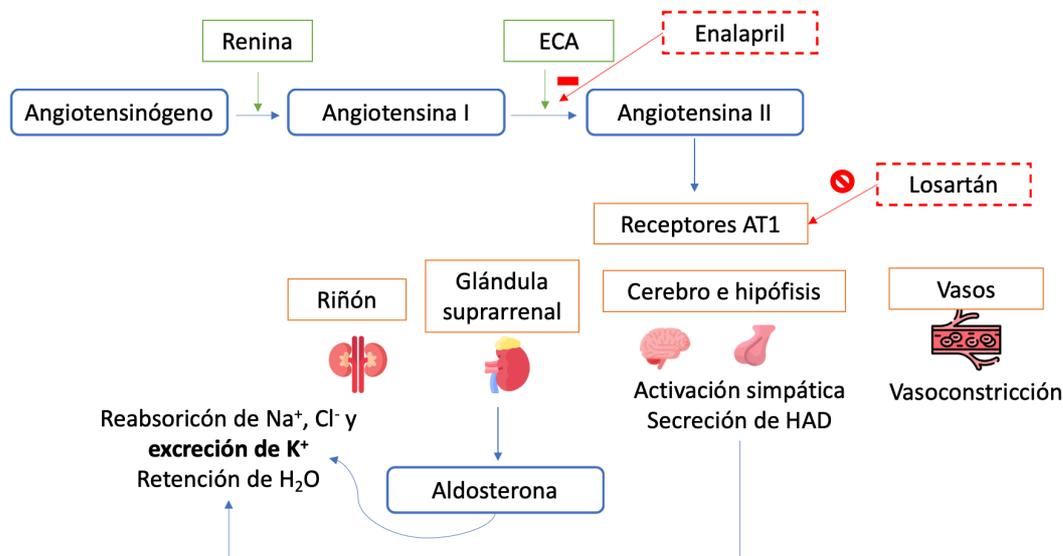
En nuestro estudio se detecta la coadministración de CsA con metilprednisolona y prednisona, es recomendable por tanto tener presente esta potencial interacción y monitorizar los niveles plasmáticos de CsA durante la terapia conjunta, así como al discontinuar los glucocorticoides.

Interacciones que involucran fármacos cardiovasculares:

En cuanto a las interacciones vinculadas a los fármacos cardiovasculares, destacan las PD (54%), siendo el motivo principal desequilibrio electrolítico con alteración de los niveles de potasio (53%). La coadministración de losartán con bisoprolol, enoxaparina o heparina, así como la coadministración de enalapril con enoxaparina o sulfametoxazol/trimetoprim puede provocar hiperpotasemia. Esto se debe a que por su propio mecanismo de acción tanto los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) como los ARA II llevan de forma secundaria a una disminución en los niveles de aldosterona y consecuentemente riesgo de hiperpotasemia, Figura 17. Los betabloqueantes inhiben la secreción de renina, por lo tanto, también llevan riesgo asociado de hiperpotasemia. Se ha reportado hiperpotasemia en pacientes bajo tratamiento con betabloqueantes y es de esperar que este sea mayor si se asocia su uso a fármacos con acción sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA).

Heparina y enoxaparina también pueden interferir en el SRAA ya que pueden disminuir la afinidad y cantidad de receptores de angiotensina II.^{125,126} En el caso de trimetoprim, la hiperpotasemia puede ser provocada por un bloqueo de los canales de sodio en el túbulo distal.¹²⁷⁻¹³⁰ Contrariamente, hay reportes de hipopotasemia al coadministrar hidroclorotiazida o furosemida con corticoides.¹¹⁶ Los diuréticos tiazídicos o de asa, por su propio mecanismo de acción pueden llevar a hipopotasemia. Los glucocorticoides provocan hipopotasemia por su efecto sobre la bomba de Na⁺/K⁺ ATPasa a nivel del músculo esquelético, mediante acción directa e indirecta. La acción indirecta es mediada por la resistencia a insulina que provoca hiperglicemia e hiperinsulinemia, generando así estimulación de la bomba de Na⁺/K⁺ ATPasa por insulina y amilina, secretada junto a insulina.¹³¹

Figura 17: Mecanismos por los cuales enalapril y losartán provocan hiperpotasemia



ECA: Enzima convertidora de angiotensina; HAD: Hormona antidiurética.

Dentro de las interacciones PK destacan nuevamente las que involucran a CYP3A4 (44%). Amlodipina por ejemplo, fármaco metabolizado principalmente por CYP3A4, fue identificado como fármaco objeto en interacción con azoles (isavuconazol, fluconazol, posaconazol y voriconazol)¹³²⁻¹³⁴ y con clartitromicina^{88,99,105-107}, todos ellos inhibidores de CYP3A4.

Interacciones fármaco-alimento (IFA)

A pesar de que el plan quimioterápico consiste principalmente en la administración de fármacos por vía intravenosa, algunos antineoplásicos son empleados por vía oral y adicionalmente ésta continúa siendo la vía de elección para muchos de los fármacos que conforman la medicación concomitante. Es por ello que es de gran importancia estudiar el impacto que pueden tener los alimentos en la absorción del fármaco. Se detectaron potenciales IFA para 28 de los fármacos prescritos, Apéndice VIII. En consecuencia, se recomienda la administración con comidas en un 36% de los casos, en ayuno en otro 28% e indistinto pero consistente en un 18%. En este último grupo, si bien no existe una preferencia en su administración respecto a las comidas, es recomendable definir una pauta y mantenerla de forma constante a fin de evitar cambios en la exposición al fármaco. Para los restantes fármacos (18%) existe una recomendación específica respecto a la administración por ejemplo alejado de los lácteos.

Las IFA son ocasionadas por múltiples mecanismos que pueden deberse a una interacción directa o indirecta con el alimento. Así, por ejemplo, las fluoroquinolonas pueden reaccionar de forma directa con los cationes polivalentes presentes en algunos alimentos formando quelatos y disminuyendo por tanto su absorción. En este caso la recomendación es administrar alejado de alimentos ricos en dichos cationes como es el caso de los productos lácteos.¹³⁵ Por otra parte, en el caso de los IBPs la interacción se debe a un efecto indirecto de los alimentos que generan un cambio en el medio. Los IBPs actúan inhibiendo a las bombas de protones, principalmente en su forma activa, es por ello que es recomendable su administración previa al desayuno, ya que es cuando se encuentran activas el mayor número de estas bombas, logrando así mayor eficacia.¹³⁶

Sugerencias respecto a la administración y advertencias:

Las sugerencias respecto a la administración se presentan en la Tabla 31. Estas están vinculadas principalmente a la fotosensibilidad de determinados fármacos, requiriendo protección de la luz y a las incompatibilidades farmacéuticas, generadas por incompatibilidad física y/o química entre dos o más fármacos o entre fármaco y solución empleada en la reconstitución. Es de gran importancia conocer estas

incompatibilidades, así como la correcta forma de almacenamiento y uso de los fármacos dado que, de ser inadvertidas, pueden ser causa tanto de una ineffectividad terapéutica como de RAs.

Tabla 31: Recomendaciones respecto a la administración de fármacos¹³⁷⁻¹⁴⁴

Fármaco	Advertencia
Metotrexato	Proteger la solución de la luz
Omeprazol	Proteger la solución de la luz
Alopurinol	No coadministrar junto a hidróxido de aluminio, disminuye su biodisponibilidad
Carboplatino	Administración cronoterapéutica: por la tarde para disminuir neurotoxicidad
Vancomicina	Para prevenir RAs vinculadas a la liberación de histamina, se recomienda administración lenta del fármaco y premedicación con antihistamínicos en caso de antecedentes de reacciones cutáneas.
Aceite de Melaleuca alternifolia y aloe Vera	Proteger de la luz y el calor. El producto no debe ser ingerido dado que llevaría a depresión del sistema nervioso central y pneumonitis. Por lo tanto, es importante explicar de forma clara al paciente como realizar los buches y advertir de no tragarlo.
Incompatibilidades en la administración intravenosa	
Azacidina	Dextrosa 5%, solución 6% Hidroxietil almidón en NaCl 0,9% (Hespan®) o soluciones con bicarbonato
Moxifloxacino	Soluciones de cloruro de sodio al 10% y 20%, Soluciones de bicarbonato de sodio al 4,2 % y 8,4 %
Ceftriaxona	Soluciones que contengan calcio. (Ej: solución Ringer, solución Hartmann). Otros fármacos: amsacrina, vancomicina, fluconazol, y aminoglucósidos.
Ciprofloxacino	Otros fármacos: meropenem
Meropenem	Otros fármacos: ciprofloxacino
Piperacilina-tazobactam	Bicarbonato de sodio y solución Ringer lactato
Metotrexato	Otros fármacos: citarabina, fluorouracilo y fosfato sódico de prednisolona
Vancomicina	Soluciones alcalinas
Omeprazol	Otros fármacos: anfotericina B, ampicilina, cefuroxime, clorpromacina, clindamicina, diazepam, fenobarbital, lorazepam, metrotexato, midazolam

Fueron realizadas numerosas advertencias que permitieron al equipo médico y personal de enfermería prevenir determinadas RAs o estar alerta para tomar medidas de forma

inmediata. Entre ellas se destacan las vinculadas a los fármacos de mayor prescripción y serán por tanto las discutidas a continuación.

Advertencias vinculadas a los antibióticos

Los antibióticos de mayor frecuencia de prescripción fueron sulfametoxazol/trimetoprim (32%), meropenem (24%), ciprofloxacino (16%), piperacilina/tazobactam (13%) y vancomicina (9%).

Se advirtió la necesidad de ajuste de dosis en caso de insuficiencia renal para todos ellos.¹⁴⁵

Tanto meropenem como piperacilina/tazobactam se encuentran asociadas a reportes de daño hepático inducido por medicamentos (DILI, por sus siglas en inglés). Es por ello que se recomienda monitorizar la función hepática durante su uso.^{146,147}

En cuanto a ciprofloxacino se advirtió respecto al riesgo de desencadenar convulsiones o bajar el umbral convulsivo, aumento del riesgo de insuficiencia valvular y regurgitación cardíaca y las RAs musculoesqueléticas y del sistema nervioso central comunes a las fluoroquinolonas.¹⁴⁸⁻¹⁵⁰

Considerando el riesgo de insuficiencia valvular y regurgitación cardíaca, se debe evaluar factores de riesgo adicionales en los pacientes. Algunos de los factores de riesgo a tener presente son; valvulopatías cardíacas congénitas o preexistentes, enfermedades del tejido conectivo (como por ejemplo síndrome de Marfan o síndrome de Ehlers-Danlos), síndrome de Turner, enfermedad de Behçet, hipertensión arterial, artritis reumatoide y endocarditis infecciosa. Además se debe monitorizar al paciente e indagar la presencia de disnea aguda, palpitaciones o edema abdominal o de las extremidades inferiores.¹⁴⁹

Dentro de las RAs que afectan al sistema musculoesquelético se han reportado: tendinitis, rotura tendinosa, mialgia, debilidad muscular, artralgia y edema articular. Mientras que las RAs que afectan al sistema nervioso observadas fueron: neuropatía periférica, psicosis, ansiedad, insomnio, depresión, alucinaciones, pensamientos autolíticos, confusión, alteraciones de la audición o la visión, o de los sentidos del gusto y el olfato.¹⁴⁹

Respecto a piperacilina/tazobactam fue advertido el riesgo de manifestaciones hemorrágicas, leucopenia y neutropenia, estas últimas especialmente en tratamientos prolongados.¹⁵¹⁻¹⁵⁵

La oto y nefrotoxicidad de vancomicina son de las RAs de mayor relevancia clínica, lo cual fue advertido al cuerpo médico junto con la recomendación de monitorizar periódicamente la función auditiva y renal, junto con el monitoreo de las concentraciones plasmáticas de vancomicina.¹⁵⁶⁻¹⁶⁰

Advertencias vinculadas a los inhibidores de la secreción ácida

El uso de antagonistas H₂, como ranitidina, lleva al desarrollo de tolerancia y efecto rebote. El efecto de tolerancia puede deberse a que éstos pueden generar una acidez gástrica significativamente reducida que conduce a una hipergastrinemia endógena, que estimula las células enterocromafines (ECL) y en consecuencia aumenta la cantidad de histamina disponible en la célula parietal. La tolerancia y el “efecto rebote”, observado cuando se abandona el tratamiento con estos fármacos, había sido previamente explicado por una regulación ascendente de los receptores H₂ y/o de la gastrina y/o aumento de la masa celular parietal. La tolerancia podría también ser explicada ahora por el aumento de histamina provocado por la gastrina, la cual competiría con el antagonista.¹⁶¹ Por tanto no se recomienda el uso de estos fármaco por períodos mayores a 7 días, debiendo rotarse en tal caso al uso de IBPs. Para éstos no se ve efecto de tolerancia ya que actúan a nivel de la secreción ácida pero independientemente de mecanismos compensatorios, pero si puede observarse hipersecreción ácida de rebote, al suspender el tratamiento.

En el caso de uso de IBPs, si bien al emplearse ajustado a las indicaciones y duración de tratamiento aprobadas son bien tolerados, no están exentos de efectos adversos. Varios estudios han demostrado la presencia de RAs vinculados a los IBPs, los cuales a pesar de ser poco frecuentes tienen gran impacto sobre todo en tratamiento prolongados. Entre estos destacan el riesgo de fracturas, infecciones vinculadas al aumento del sobrecrecimiento de la flora gastrointestinal (*C. difficile* y neumonía comunitaria), hipomagnesemia, hiponatremia, alteración de la absorción intestinal y en consecuencia déficit de hierro y vitamina B₁₂, nefritis intersticial aguda, un mayor riesgo de enfermedad renal crónica, demencia, infarto de miocardio y neoplasias gastrointestinales.^{21,162-174}

Advertencias vinculadas a los antivirales

En cuanto a los antivirales empleados, aciclovir y valaciclovir (profármaco de aciclovir), se advirtió respecto al riesgo de RAs del tipo neurológicas (confusión, alucinaciones, disartria y ataxia), la nefrotoxicidad y la necesidad de que los pacientes mantengan una buena hidratación (para minimizar el riesgo de nefrotoxicidad). Debe considerarse que aciclovir se elimina principalmente a nivel renal por tanto la nefrotoxicidad asociada a su vez llevará a una mayor exposición al fármaco y en consecuencia mayor riesgo de RAs.^{78,137,175,176}

Además, para el caso de valaciclovir, se advierte respecto al síndrome de reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos. Se sugiere monitorizar estrechamente al paciente y retirar el fármaco en caso de sospecha de esta reacción.^{137,177}

Advertencias vinculadas a antieméticos

El uso tanto de metoclopramida como ondansetrón se ha asociado a RAs cardiovasculares incluyendo hipotensión, acatisia, isquemia miocárdica, paro cardíaco y prolongación del intervalo QT.^{39,178} Estas reacciones se vinculan principalmente a la administración intravenosa, existiendo asociación con la velocidad de ingreso del fármaco, por tanto, se recomienda su administración lenta. Adicionalmente para metoclopramida existen reportes de efectos adversos neurológicos (alteraciones extrapiramidales y discinesia tardía) sin embargo, el riesgo/beneficio para la indicación de prevención y tratamiento de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia continúa siendo favorable, a pesar de los eventos neurológicos y cardiovasculares.^{178,179} Se advierte de todos modos la dosis diaria máxima de la metoclopramida (0,5 mg/kg) y duración máxima del tratamiento (5 días). Por su parte el ondansetrón cuenta además con reportes de síndrome serotoninérgico y riesgo de obstrucción intestinal, dado que aumenta el tiempo de tránsito en el intestino grueso.^{2,137}

Advertencias vinculadas a inhibidores de la xantina oxidasa

A pesar que las reacciones de hipersensibilidad generalizada asociadas al uso de alopurinol son poco frecuentes, la gravedad de las mismas (mortalidad 20-25%) y la alta

frecuencia de prescripción en la población en estudio lo hacen de relevancia. En caso de que el paciente presente exantema, insuficiencia hepática o renal, fiebre, eosinofilia y síndrome de desaparición del conducto biliar, debe interrumpirse el tratamiento. Las reacciones de hipersensibilidad generalizada, principalmente los casos graves con alta mortalidad, suelen acompañarse de compromiso renal y/o hepático. Por otra parte, el rash cutáneo es un efecto adverso frecuente del alopurinol, siendo muy raros los casos en que se evoluciona a trastornos más graves como angioedema, síndrome de Stevens Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Su aparición amerita la suspensión del tratamiento, pero en caso de haberse presentado como reacción cutánea leve, una vez resuelta puede reinstaurarse el tratamiento a una dosis menor, realizándose ajuste gradual de la dosis de forma lenta. Si reaparece, el tratamiento debe ser suspendido de forma definitiva.¹⁸⁰⁻¹⁸³

Es importante además recordar que pacientes con insuficiencia hepática o renal requieren ajuste de dosis, lo cual ayudará a prevenir la aparición de RAs. Asimismo, este fármaco debe ser administrado con precaución en pacientes con alteración de la función tiroidea ya que se ha observado un aumento de la TSH en pacientes con tratamiento prolongado de alopurinol.¹⁸⁴

Advertencias vinculadas a glucocorticoides

En cuanto a los glucocorticoides las advertencias realizadas al cuerpo médico fueron vinculadas a las RAs de estos fármacos vinculados principalmente a su amplia acción a nivel del organismo. Los más frecuentes son efectos endócrinos (síndrome de Cushing, supresión adrenal), sobre la visión (cataratas, glaucoma y papiledema), gastrointestinales (ulceración, pancreatitis, candidiasis), inmunológicos (mayor incidencia de infecciones), musculoesqueléticos (miopatía, fracturas, osteoporosis), neurológicos (empeoramiento de la epilepsia) y psiquiátricos (psicosis, cambios en el comportamiento, cambios afectivos y pensamiento suicida, desordenes cognitivos).¹⁸⁵

En el presente estudio el cuerpo médico realiza la consulta por sospecha de efectos adversos psiquiátricos por glucocorticoides en una paciente. Tras revisar la historia clínica, medicación y paraclínica destaca hipertiroidismo no controlado, probable déficit nutricional y tratamiento psiquiátrico previo discontinuado en la actualidad. Como ya se

mencionó existen numerosos reportes de casos respecto a alteraciones emocionales y psiquiátricas provocadas por el tratamiento con glucocorticoides, a pesar de que no existen estudios clínicos controlados que los documenten.¹⁸⁶⁻¹⁹¹ Los trastornos psiquiátricos suelen presentarse en las primeras semanas de tratamiento (1-6 semanas).^{191,192} Por otra parte, se conoce que el hipertiroidismo puede asociarse a irritabilidad, insomnio y ansiedad, que podrían conducir a manía y delirio, además de trastorno bipolar y depresión.¹⁹³⁻¹⁹⁵ Si bien no está dilucidado claramente el mecanismo por el cual el hipertiroidismo provoca este tipo de efectos adversos es de esperar que esté vinculado al rol fundamental de las hormonas tiroideas sobre las vía neurales de dopamina, noradrenalina y serotonina. Entendiendo el impacto de las hormonas tiroideas a nivel del sistema nervioso central, estos estudios recomiendan la consideración del perfil tiroideo del paciente al momento de la evaluación psiquiátrica.¹⁹³ A propósito de esto, se reportan pacientes con hipertiroidismo presentando comportamiento disruptivo, paranoico, con alucinaciones y sin noción del riesgo; es menester destacar que en muchos de estos pacientes los síntomas son secundarios a la enfermedad de Graves observándose la resolución de los mismos tras tratamiento.^{195,196} Sumado a esto, Šprah et al. reportan que el hipertiroidismo se encuentra entre las comorbilidades más frecuentes en pacientes con desórdenes psiquiátricos que son readmitidos.¹⁹⁷ En función de lo discutido se plantea la tirotoxicosis como causa más probable de los efectos presentados por la paciente sin perjuicio de lo cual no se descarta una sinergia con el tratamiento con glucocorticoides. Esta información fue relevada en un informe el cual fue entregado al cuerpo médico.

Advertencias vinculadas a azoles

Por último, las advertencias respecto al tratamiento con azoles, estuvieron vinculadas también principalmente a las RAs de éstos. Destacando el potencial hepato y fototóxico del voriconazol.¹⁹⁸⁻²⁰³

CONCLUSIONES

La existencia de hiperpolifarmacia en los pacientes oncohematológicos durante su internación conlleva a un gran número de potenciales interacciones farmacológicas. Además, se suma la complejidad de estos pacientes y por tanto de su terapia, vinculada a numerosas advertencias y recomendaciones, lo que hace indispensable el trabajo en un equipo multidisciplinario para mayor seguridad y eficacia en la toma de decisiones. Pocas de las potenciales interacciones farmacológicas cuentan con información que respalde una recomendación respecto a la coadministración, lo que evidencia la necesidad de mayor número de estudios respecto a las interacciones. A pesar de ello, la advertencia al cuerpo médico y personal de enfermería permite su consideración durante el seguimiento del paciente para una mejor comprensión y manejo, estando alerta para tomar medidas de forma inmediata.

REFERENCIAS

1. Oliveira CS, Silva MP, Miranda ÍKSPB, Calumby RT, de Araújo-Calumby RF. Impact of clinical pharmacy in oncology and hematology centers: A systematic review. *J Oncol Pharm Pract.* 2021;27(3):679-692. doi:10.1177/1078155220976801
2. Aldaz A, Arocas V, Delgado O, et al. Introducción a Las Interacciones Farmacológicas. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2013.
3. Gnjidic D, Hilmer SN, Blyth FM, et al. High-Risk Prescribing and Incidence of Frailty Among Older Community-Dwelling Men. *Clin Pharmacol Ther.* 2012;91(3):521-528. doi:10.1038/clpt.2011.258
4. LeBlanc TW, McNeil MJ, Kamal AH, Currow DC, Abernethy AP. Polypharmacy in patients with advanced cancer and the role of medication discontinuation. *Lancet Oncol.* 2015;16(7):e333-e341. doi:10.1016/S1470-2045(15)00080-7
5. Kotlinska-Lemieszek A, Paulsen Ø, Kaasa S, Klepstad P. Polypharmacy in Patients With Advanced Cancer and Pain: A European Cross-Sectional Study of 2282 Patients. *J Pain Symptom Manage.* 2014;48(6):1145-1159. doi:10.1016/j.jpainsymman.2014.03.008
6. Vázquez M, Caligaris L, Maldonado C, et al. Resumen de las recomendaciones sobre indicaciones y uso-administración de los inhibidores de la secreción ácida

- en el hospital de clínicas. Hospital de Clínicas. Publicación: 2006. Acceso: 07 de Octubre de 2024. <https://www.comitedeterapeutica.hc.edu.uy/images/resumen-aines.pdf>
7. Terry L. Clinical Guideline: The Prescription of Oral Proton Pump Inhibitors (PPIs). Gloucestershire Hospitals. Publicación: Abril 2021. Acceso: 07 de Octubre de 2024. https://www.gloshospitals.nhs.uk/media/documents/Oral_PPI_Guideline_e2H203Y.pdf
 8. van Roon EN, Flikweert S, le Comte M, et al. Clinical Relevance of Drug-Drug Interactions. *Drug Saf.* 2005;28(12):1131-1139. doi:10.2165/00002018-200528120-00007
 9. FDA. (08 de Marzo de 2024). FDA Drugs Interaction and Labeling: FDA's Examples of Drugs that Interact with CYP Enzymes and Transporter Systems. FDA. Acceso: 07 de Octubre de 2024. <https://www.fda.gov/drugs/drug-interactions-labeling/healthcare-professionals-fdas-examples-drugs-interact-cyp-enzymes-and-transporter-systems>
 10. Basso J, Lustemberg C, Quian J, Rosa R, Solá L, Álvarez R, et al. 2a Encuesta Nacional de Factores de Riesgo de Enfermedades No Transmisibles. MSP; 2013.
 11. Cornely OA, Hoenigl M, eds. Infection Management in Hematology. Springer International Publishing; 2021. doi:10.1007/978-3-030-57317-1
 12. Fritsche G. Clinically relevant infections in hematology and oncology: bacterial infections and the role of novel antibiotics in times of multidrug resistance. *memo - Mag Eur Med Oncol.* 2021;14(3):292-297. doi:10.1007/s12254-021-00702-8
 13. Girmenia C, Menichetti F. Antimicrobial Prophylaxis in Hematology. In: *Infections in Hematology.* Springer Berlin Heidelberg; 2015:275-296. doi:10.1007/978-3-662-44000-1_16
 14. Maertens JA, Girmenia C, Brüggemann RJ, et al. European guidelines for primary antifungal prophylaxis in adult haematology patients: summary of the updated recommendations from the European Conference on Infections in Leukaemia. *J Antimicrob Chemother.* 2018; 73(12):3221-3230. doi:10.1093/jac/dky286
 15. Narum S, Westergren T, Klemp M. Corticosteroids and risk of gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2014;4(5):e004587.

doi:10.1136/bmjopen-2013-004587

16. Fagiolino P, Eiraldi R, Vázquez M. The Influence of Cardiovascular Physiology on Dose/Pharmacokinetic and Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Relationships. *Clin Pharmacokinet*. 2006;45(5):433-448. doi:10.2165/00003088-200645050-00001
17. Zink DA, Pohlman M, Barnes M, Cannon ME. Long-term use of acid suppression started inappropriately during hospitalization. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21(10):1203-1209. doi:10.1111/j.1365-2036.2005.02454.x
18. Heidelbaugh JJ, Inadomi JM. Magnitude and Economic Impact of Inappropriate Use of Stress Ulcer Prophylaxis in Non-ICU Hospitalized Patients. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(10):2200-2205. doi:10.1111/j.1572-0241.2006.00839.x
19. Numico G, Fusco V, Franco P, Roila F. Proton Pump Inhibitors in cancer patients: How useful they are? A review of the most common indications for their use. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017;111:144-151. doi:10.1016/j.critrevonc.2017.01.014
20. Forgacs I, Loganayagam A. Overprescribing proton pump inhibitors. *BMJ*. 2008;336(7634):2-3. doi:10.1136/bmj.39406.449456.BE
21. Hussain S, Siddiqui AN, Habib A, Hussain MS, Najmi AK. Proton pump inhibitors' use and risk of hip fracture: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2018;38(11):1999-2014. doi:10.1007/s00296-018-4142-x
22. Faggiano A, Mazzilli R, Natalicchio A, et al. Corticosteroids in oncology: Use, overuse, indications, contraindications. An Italian Association of Medical Oncology (AIOM)/ Italian Association of Medical Diabetologists (AMD)/ Italian Society of Endocrinology (SIE)/ Italian Society of Pharmacology (SIF. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2022;180:103826. doi:10.1016/j.critrevonc.2022.103826
23. Aldea M, Orillard E, Mansi L, et al. How to manage patients with corticosteroids in oncology in the era of immunotherapy? *Eur J Cancer*. 2020;141:239-251. doi:10.1016/j.ejca.2020.09.032
24. Umar RM. Drug-drug interactions between antiemetics used in cancer patients. *J Oncol Sci*. 2018;4(3):142-146. doi:10.1016/j.jons.2018.07.003
25. Shahrami B, Biglari M, Kaveh-Ahangaran R, Rad S, Hadjibabaie M, Vaezi M. Pharmacotherapy Considerations in Antiemetic Prophylaxis for Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. Batra L, ed. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2023;2023:1-

11. doi:10.1155/2023/6650915
26. Yokoe T, Hayashida T, Nagayama A, et al. Effectiveness of Antiemetic Regimens for Highly Emetogenic Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Oncologist*. 2019;24(6):e347-e357. doi:10.1634/theoncologist.2018-0140
27. Bolek H, Ürün Y. Cancer-associated thrombosis and drug–drug interactions of antithrombotic and antineoplastic agents. *Cancer*. 2023;129(20):3216-3229. doi:10.1002/cncr.34937
28. Mosarla RC, Vaduganathan M, Qamar A, Moslehi J, Piazza G, Giugliano RP. Anticoagulation Strategies in Patients With Cancer. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(11):1336-1349. doi:10.1016/j.jacc.2019.01.017
29. Lyman GH, Carrier M, Ay C, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. *Blood Adv*. 2021;5(4):927-974. doi:10.1182/bloodadvances.2020003442
30. Streiff MB, Holmstrom B, Angelini D, et al. Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021;19(10):1181-1201. doi:10.6004/jnccn.2021.0047
31. Stevens SM, Woller SC, Kreuziger LB, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease. *Chest*. 2021;160(6):e545-e608. doi:10.1016/j.chest.2021.07.055
32. Farge D, Frere C, Connors JM, et al. 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol*. 2019;20(10):e566-e581. doi:10.1016/S1470-2045(19)30336-5
33. Belay Y, Yirdaw K, Enawgaw B. Tumor Lysis Syndrome in Patients with Hematological Malignancies. *J Oncol*. 2017;2017:1-9. doi:10.1155/2017/9684909
34. Jones GL, Will A, Jackson GH, Webb NJA, Rule S. Guidelines for the management of tumour lysis syndrome in adults and children with haematological malignancies on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol*. 2015;169(5):661-671. doi:10.1111/bjh.13403
35. van den Beuken-van Everdingen MHJ, de Rijke JM, Kessels AG, Schouten HC, van

- Kleef M, Patijn J. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Ann Oncol.* 2007;18(9):1437-1449. doi:10.1093/annonc/mdm056
36. Ferro HH. Actualización del uso de factores hematopoyéticos en hematología. *Hematología.* 2015;19:12-19.
 37. The European Medicines Agency (EMA). (23 de mayo de 2024). Product information Binocrit. The European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/binocrit-epar-product-information_en.pdf
 38. The European Medicines Agency (EMA). (28 de Mayo de 2024). Product information Filgrastim Hexal. The European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/filgrastim-hexal-epar-product-information_en.pdf
 39. Jiménez V, Láinez M, Martínez E, Matas A, Nieto M. Fármacos que prolongan el intervalo QT. *Bol Ter Andal.* 2017;32(2).
 40. Tisdale JE. Drug-induced QT interval prolongation and torsades de pointes. *Can Pharm J / Rev des Pharm du Canada.* 2016;149(3):139-152. doi:10.1177/1715163516641136
 41. Whirl-Carrillo M, Huddart R, Gong L, et al. An Evidence-Based Framework for Evaluating Pharmacogenomics Knowledge for Personalized Medicine. *Clin Pharmacol Ther.* 2021;110(3):563-572. doi:10.1002/cpt.2350
 42. Hassan, Svensson, Ljungman, et al. A mechanism-based pharmacokinetic-enzyme model for cyclophosphamide autoinduction in breast cancer patients. *Br J Clin Pharmacol.* 1999;48(5):669-677. doi:10.1046/j.1365-2125.1999.00090.x
 43. Moore MJ, Hardy RW, Thiessen JJ, Soldin SJ, Erlichman C. Rapid development of enhanced clearance after high-dose cyclophosphamide. *Clin Pharmacol Ther.* 1988;44(6):622-628. doi:10.1038/clpt.1988.203
 44. Yule SM, Boddy AV, Cole M, et al. Cyclophosphamide pharmacokinetics in children. *Br J Clin Pharmacol.* 1996;41(1):13-19. doi:10.1111/j.1365-2125.1996.tb00153.x
 45. Lindley C, Hamilton G, McCune JS, et al. The Effect of Cyclophosphamide with and without Dexamethasone on Cytochrome P450 3A4 and 2B6 in Human

- Hepatocytes. *Drug Metab Dispos.* 2002;30(7):814-822. doi:10.1124/dmd.30.7.814
46. Levêque D, Becker G, Toussaint E, Fornecker L-M, Paillard C. Clinical pharmacokinetics of methotrexate in oncology. *Int J Pharmacokinet.* 2017;2(2):137-147. doi:10.4155/ipk-2016-0022
 47. Urata S, Yoshikawa N, Saito K, et al. Delayed methotrexate elimination in a patient with primary central nervous system lymphoma: A case report. *J Clin Pharm Ther.* 2021;46(6):1796-1799. doi:10.1111/jcpt.13425
 48. Dalle J-H, Auvrignon A, Vassal G, Leverger G. Interaction Between Methotrexate and Ciprofloxacin. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2002;24(4):321-322. doi:10.1097/00043426-200205000-00021
 49. Kamangar F, Berger TG, Fazel N, Koo JYM. Methotrexate toxicity induced by ciprofloxacin leading to psoriatic plaque ulceration: a case report. *Cutis.* 2013;92(3):148-150.
 50. Aouinti I, Gaïes E, Trabelsi S, et al. Delayed Elimination of Methotrexate in a Patient Receiving Ciprofloxacin. *Therapies.* 2013;68(3):175-177. doi:10.2515/therapie/2013031
 51. Lu X, Chan T, Zhu L, et al. The inhibitory effects of eighteen front-line antibiotics on the substrate uptake mediated by human Organic anion/cation transporters, Organic anion transporting polypeptides and Oligopeptide transporters in in vitro models. *Eur J Pharm Sci.* 2018;115:132-143. doi:10.1016/j.ejps.2018.01.002
 52. Jarfaut A, Santucci R, Levêque D, Herbrecht R. Severe methotrexate toxicity due to a concomitant administration of ciprofloxacin. *Médecine Mal Infect.* 2013;43(1):39-41. doi:10.1016/j.medmal.2012.11.006
 53. Gingrich D, Deitchman AN, Kantor A, et al. Methotrexate Decreases Tenofovir Exposure in Antiretroviral-Suppressed Individuals Living With HIV. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr.* 2020;85(5):651-658. doi:10.1097/QAI.0000000000002502
 54. Dalla Pria A, Bendle M, Ramaswami R, Boffito M, Bower M. The pharmacokinetics of high-dose methotrexate in people living with HIV on antiretroviral therapy. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2016;77(3):653-657. doi:10.1007/s00280-015-2940-3
 55. Cudmore J, Seftel M, Sisler J, Zarychanski R. Methotrexate and trimethoprim-

- sulfamethoxazole: toxicity from this combination continues to occur. *Can Fam Physician*. 2014;60(1):53-56.
56. Hamid M, Lashari B, Ahsan I, Micaily I, Sarwar U, Crocetti J. A deadly prescription: combination of methotrexate and trimethoprim-sulfamethoxazole. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2018;8(3):149-151. doi:10.1080/20009666.2018.1466598
 57. Watts CS, Sciasci JN, Pauley JL, et al. Prophylactic Trimethoprim-Sulfamethoxazole Does Not Affect Pharmacokinetics or Pharmacodynamics of Methotrexate. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2016;38(6):449-452. doi:10.1097/MPH.0000000000000606
 58. Wang S, Huang K, Chou Y, et al. Effect of comedications and potential risk factors of high-dose methotrexate-mediated acute hepatotoxicity in patients with osteosarcoma. *Cancer Med*. 2023;12(11):12354-12364. doi:10.1002/cam4.5936
 59. Groenendal H, Rampen FHJ. Methotrexate and trimethoprim-sulphamethoxazole-a potentially hazardous combination. *Clin Exp Dermatol*. 1990;15(5):358-360. doi:10.1111/j.1365-2230.1990.tb02113.x
 60. Ueda H, Narumi K, Sato Y, Furugen A, Kobayashi M, Iseki K. Evaluation of possible pharmacokinetic interaction between methotrexate and proton pump inhibitors in rats. *Pharmacol Reports*. 2020;72(5):1426-1432. doi:10.1007/s43440-020-00130-1
 61. Narumi K, Sato Y, Kobayashi M, et al. Effects of proton pump inhibitors and famotidine on elimination of plasma methotrexate: Evaluation of drug–drug interactions mediated by organic anion transporter 3. *Biopharm Drug Dispos*. 2017;38(9):501-508. doi:10.1002/bdd.2091
 62. Chioukh R, Noel-Hudson M-S, Ribes S, Fournier N, Becquemont L, Verstuyft C. Proton Pump Inhibitors Inhibit Methotrexate Transport by Renal Basolateral Organic Anion Transporter hOAT3. *Drug Metab Dispos*. 2014;42(12):2041-2048. doi:10.1124/dmd.114.058529
 63. Suzuki K, Doki K, Homma M, et al. Co-administration of proton pump inhibitors delays elimination of plasma methotrexate in high-dose methotrexate therapy. *Br J Clin Pharmacol*. 2009;67(1):44-49. doi:10.1111/j.1365-2125.2008.03303.x
 64. Beorlegui B, Aldaz A, Ortega A, Aquerreta I, Sierrasesúmeaga L, Giráldez J. Potential

- Interaction between Methotrexate and Omeprazole. *Ann Pharmacother.* 2000;34(9):1024-1027. doi:10.1345/aph.19094
65. Bauters TGM, Verlooy J, Robays H, Laureys G. Interaction between methotrexate and omeprazole in an adolescent with leukemia: a case report. *Pharm World Sci.* 2008;30(4):316-318. doi:10.1007/s11096-008-9204-9
 66. Bezabeh S, Mackey AC, Kluetz P, Jappard D, Korvick J. Accumulating Evidence for a Drug–Drug Interaction Between Methotrexate and Proton Pump Inhibitors. *Oncologist.* 2012;17(4):550-554. doi:10.1634/theoncologist.2011-0431
 67. Svanström H, Lund M, Melbye M, Pasternak B. Concomitant use of low-dose methotrexate and NSAIDs and the risk of serious adverse events among patients with rheumatoid arthritis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2018;27(8):885-893. doi:10.1002/pds.4555
 68. Ronchera CL, Hernandez T, Peris JE, et al. Pharmacokinetic Interaction Between High-Dose Methotrexate and Amoxicillin. *Ther Drug Monit.* 1993;15(5):375-379. doi:10.1097/00007691-199310000-00004
 69. Zarychanski R. Pharmacokinetic interaction between methotrexate and piperacillin/tazobactam resulting in prolonged toxic concentrations of methotrexate. *J Antimicrob Chemother.* 2006;58(1):228-230. doi:10.1093/jac/dkl196
 70. Blum R, Seymour JF, Toner G. Significant impairment of high-dose methotrexate clearance following vancomycin administration in the absence of overt renal impairment. *Ann Oncol.* 2002;13(2):327-330. doi:10.1093/annonc/mdf021
 71. Derungs A. Medikamentös bedingte akute Nierenschädigung. *Ther Umschau.* 2015;72(11/12):717-727. doi:10.1024/0040-5930/a000742
 72. Bogaert DJ, Verlinden L, Vandecruys E, Laureys G, Verhaeghe E, Bauters T. Severe phototoxicity associated with concomitant use of methotrexate and voriconazole, an overlooked drug-drug interaction. *Pediatr Blood Cancer.* 2020;67(6). doi:10.1002/pbc.28246
 73. Methotrexate/voriconazole. *React Wkly.* 2013;1456(1):25-25. doi:10.1007/s40278-013-3798-y
 74. van Hasselt JGC, van Eijkelenburg NKA, Huitema ADR, Schellens JHM, Schouten-van Meeteren AYN. Severe Skin Toxicity in Pediatric Oncology Patients Treated

- with Voriconazole and Concomitant Methotrexate. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(6):2878-2881. doi:10.1128/AAC.00068-13
75. Riba Solé M, Farré Riba R, Badell Serra I, Mangues Bafalluy MA. Insuficiencia renal aguda asociada a aciclovir en un paciente oncológico pediátrico. *Farm Hosp.* 2011;35(5):281-282. doi:10.1016/j.farma.2010.09.004
76. Pseudos G, Gonzalez E, Sharp V. Acute renal failure in patients with AIDS on tenofovir while receiving prolonged vancomycin course for osteomyelitis. *AIDS Read.* 2009;19(6):245-248.
77. Asirvatham ES, Ranjan V, Garg C, et al. A review of Tenofovir Disoproxil Fumarate associated nephrotoxicity among People Living with HIV: Burden, risk factors and solutions. *Clin Epidemiol Glob Heal.* 2024;25:101462. doi:10.1016/j.cegh.2023.101462
78. Seedat A, Winnett G. Acyclovir-induced acute renal failure and the importance of an expanding waist line. *Case Reports.* 2012;2012(jul12 1):bcr2012006264-bcr2012006264. doi:10.1136/bcr-2012-006264
79. Oliveira JFP, Silva CA, Barbieri CD, Oliveira GM, Zanetta DMT, Burdmann EA. Prevalence and Risk Factors for Aminoglycoside Nephrotoxicity in Intensive Care Units. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(7):2887-2891. doi:10.1128/AAC.01430-08
80. Gursoy V, Ozkalemkas F, Ozkocaman V, et al. Conventional Amphotericin B Associated Nephrotoxicity in Patients With Hematologic Malignancies. *Cureus.* 2021; 13(7): e16445. doi:10.7759/cureus.16445
81. Blair M, Côté J-M, Cotter A, Lynch B, Redahan L, Murray PT. Nephrotoxicity from Vancomycin Combined with Piperacillin-Tazobactam: A Comprehensive Review. *Am J Nephrol.* 2021;52(2):85-97. doi:10.1159/000513742
82. Rutter WC, Burgess DR, Talbert JC, Burgess DS. Acute Kidney Injury in Patients Treated with Vancomycin and Piperacillin-Tazobactam: A Retrospective Cohort Analysis. *J Hosp Med.* 2017;12(2):77-82. doi:10.12788/jhm.2684
83. Miano TA, Hennessy S, Yang W, et al. Association of vancomycin plus piperacillin-tazobactam with early changes in creatinine versus cystatin C in critically ill adults: a prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2022;48(9):1144-1155. doi:10.1007/s00134-022-06811-0

84. Pantalone A, Abate M, D'Ovidio C, Carnevale A, Salini V. Diagnostic Failure of Ciprofloxacin-Induced Spontaneous Bilateral Achilles Tendon Rupture: Case-Report and Medical-Legal Considerations. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2011;24(2):519-522. doi:10.1177/039463201102400227
85. Kempka G, Ahr HJ, R  ther W, Schlüter G. Effects of fluoroquinolones and glucocorticoids on cultivated tendon cells in vitro. *Toxicol Vitro*. 1996;10(6):743-754. doi:10.1016/S0887-2333(96)00050-1
86. Bourdin V, Bigot W, Vanjak A, et al. Drug–Drug Interactions Involving Dexamethasone in Clinical Practice: Myth or Reality? *J Clin Med*. 2023;12(22):7120. doi:10.3390/jcm12227120
87. Andrade C. Drug Interactions in the Treatment of Depression in Patients Receiving β -Blocker Drugs. *J Clin Psychiatry*. 2013;74(01):e75-e78. doi:10.4088/JCP.12f08323
88. Gandhi S, Fleet JL, Bailey DG, et al. Calcium-Channel Blocker–Clarithromycin Drug Interactions and Acute Kidney Injury. *JAMA*. 2013;310(23):2544. doi:10.1001/jama.2013.282426
89. Molden E, Skovlund E, Braathen P. Risk Management of Simvastatin or Atorvastatin Interactions with CYP3A4 Inhibitors. *Drug Saf*. 2008;31(7):587-596. doi:10.2165/00002018-200831070-00004
90. Kudo T, Endo Y, Taguchi R, Yatsu M, Ito K. Metronidazole reduces the expression of cytochrome P450 enzymes in HepaRG cells and cryopreserved human hepatocytes. *Xenobiotica*. 2015;45(5):413-419. doi:10.3109/00498254.2014.990948
91. Grün B, Kiessling MK, Burhenne J, et al. Trimethoprim–metformin interaction and its genetic modulation by OCT2 and MATE1 transporters. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;76(5):787-796. doi:10.1111/bcp.12079
92. Takubo T, Kato T, Kinami J, Hanada K, Ogata H. Effect of Trimethoprim on the Renal Clearance of Lamivudine in Rats. *J Pharm Pharmacol*. 2010;52(3):315-320. doi:10.1211/0022357001774011
93. Sabo JP, Lamson MJ, Leitz G, Yong C-L, MacGregor TR. Pharmacokinetics of nevirapine and lamivudine in patients with HIV-1 infection. *AAPS PharmSci*. 2000;2(1):1-8. doi:10.1208/ps020101

94. Gill Hj, Maggs JI, Madden S, Pirmohamed M, Park BK. The effect of fluconazole and ketoconazole on the metabolism of sulphamethoxazole. *Br J Clin Pharmacol.* 1996;42(3):347-353. doi:10.1046/j.1365-2125.1996.40110.x
95. Gregg C. Drug interactions and anti-infective therapies. *Am J Med.* 1999;106(2):227-237. doi:10.1016/S0002-9343(98)00408-2
96. Baciewicz AM, Baciewicz FA. Cyclosporine pharmacokinetic drug interactions. *Am J Surg.* 1989;157(2):264-271. doi:10.1016/0002-9610(89)90541-2
97. Lake KD. Management of drug interactions with cyclosporine. *Pharmacotherapy.* 1991;11(5):110S-118S.
98. Herrlin K, Segerdahl M, Gustafsson LL, Kalso E. Methadone, ciprofloxacin, and adverse drug reactions. *Lancet.* 2000;356(9247):2069-2070. doi:10.1016/S0140-6736(00)03409-7
99. Henneman A, Thornby K-A. Risk of hypotension with concomitant use of calcium-channel blockers and macrolide antibiotics. *Am J Heal Pharm.* 2012;69(12):1038-1043. doi:10.2146/ajhp110486
100. Carnovale C, Pozzi M, Mazhar F, et al. Interactions Between Antiepileptic and Antibiotic Drugs: A Systematic Review and Meta-Analysis with Dosing Implications. *Clin Pharmacokinet.* 2019;58(7):875-886. doi:10.1007/s40262-018-0720-z
101. Wen Z-P, Fan S-S, Du C, et al. Drug-drug interaction between valproic acid and meropenem: a retrospective analysis of electronic medical records from neurosurgery inpatients. *J Clin Pharm Ther.* 2017;42(2):221-227. doi:10.1111/jcpt.12501
102. Li Z, Gao W, Liu G, Zhang Z. Interaction between valproic acid and carbapenems: decreased plasma concentration of valproic acid and liver injury. *Ann Palliat Med.* 2021;10(5):5417-5424. doi:10.21037/apm-21-795
103. Amsden GW, Kuye O, Wei GCG. A study of the interaction potential of azithromycin and clarithromycin with atorvastatin in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2002;42(4):444-449.
104. Jacobson TA. Comparative pharmacokinetic interaction profiles of pravastatin, simvastatin, and atorvastatin when coadministered with cytochrome P450 inhibitors. *Am J Cardiol.* 2004;94(9):1140-1146.

- doi:10.1016/j.amjcard.2004.07.080
105. Agrawal V, Chaudhari S, Sy A, Delatre L. A Case of Hypotension and Bradycardia Precipitated by Drug Interaction of Clarithromycin and Calcium-Channel Blocker. *J Am Geriatr Soc.* 2015;63(9):1966-1967. doi:10.1111/jgs.13624
 106. Wright AJ, Gomes T, Mamdani MM, Horn JR, Juurlink DN. The risk of hypotension following co-prescription of macrolide antibiotics and calcium-channel blockers. *Can Med Assoc J.* 2011;183(3):303-307. doi:10.1503/cmaj.100702
 107. Takeuchi S, Kotani Y, Tsujimoto T. Hypotension induced by the concomitant use of a calcium-channel blocker and clarithromycin. *BMJ Case Rep.* 2017: bcr2016218388. doi:10.1136/bcr-2016-218388
 108. Hougaard Christensen MM, Bruun Haastrup M, Øhlenschläger T, et al. Interaction potential between clarithromycin and individual statins—A systematic review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2020;126(4):307-317. doi:10.1111/bcpt.13343
 109. Abu Mellal A, Hussain N, Said A. The clinical significance of statins-macrolides interaction: comprehensive review of in vivo studies, case reports, and population studies. *Ther Clin Risk Manag.* 2019;Volume 15:921-936. doi:10.2147/TCRM.S214938
 110. Patel AM, Shariff S, Bailey DG, et al. Statin Toxicity From Macrolide Antibiotic Coprescription. *Ann Intern Med.* 2013;158(12):869. doi:10.7326/0003-4819-158-12-201306180-00004
 111. Shin J, Pauly DF, Pacanowski MA, Langaee T, Frye RF, Johnson JA. Effect of Cytochrome P450 3A5 Genotype on Atorvastatin Pharmacokinetics and Its Interaction with Clarithromycin. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther.* 2011;31(10):942-950. doi:10.1592/phco.31.10.942
 112. Celsi G, Nishi A, Akusjarvi G, Aperia A. Abundance of Na(+)-K(+)-ATPase mRNA is regulated by glucocorticoid hormones in infant rat kidneys. *Am J Physiol Physiol.* 1991;260(2):F192-F197. doi:10.1152/ajprenal.1991.260.2.F192
 113. Ludvik B, Clodi M, Kautzky-Willer A, et al. Effect of dexamethasone on insulin sensitivity, islet amyloid polypeptide and insulin secretion in humans. *Diabetologia.* 1993;36(1):84-87. doi:10.1007/BF00399099
 114. Quinkler M, Stewart PM. Hypertension and the Cortisol-Cortisone Shuttle. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(6):2384-2392. doi:10.1210/jc.2003-030138

115. Depont F, Vargas F, Dutronc H, et al. Drug–drug interactions with systemic antifungals in clinical practice. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007;16(11):1227-1233. doi:10.1002/pds.1473
116. Collazo Carrera S, Iglesias Jusgado M, Villanueva Laborda J. Interacciones medicamentosas potenciales en pacientes paliativos. *Med Paliativa.* 2016;23(3):122-128. doi:10.1016/j.medipa.2014.02.003
117. Lanza FL. A guideline for the treatment and prevention of NSAID-induced ulcers. *Am J Gastroenterol.* 1998;93(11):2037-2046. doi:10.1111/j.1572-0241.1998.00588.x
118. Piper JM, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Corticosteroid Use and Peptic Ulcer Disease: Role of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *Ann Intern Med.* 1991;114(9):735-740. doi:10.7326/0003-4819-114-9-735
119. Ellershaw JE, Kelly MJ. Corticosteroids and peptic ulceration. *Palliat Med.* 1994;8(4):313-319. doi:10.1177/026921639400800407
120. Fardet L, Kassir A, Cabane J, Flahault A. Corticosteroid-Induced Adverse Events in Adults. *Drug Saf.* 2007;30(10):861-881. doi:10.2165/00002018-200730100-00005
121. Suetsugu K, Muraki S, Fukumoto J, et al. Effects of Letermovir and/or Methylprednisolone Coadministration on Voriconazole Pharmacokinetics in Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Population Pharmacokinetic Study. *Drugs R D.* 2021;21(4):419-429. doi:10.1007/s40268-021-00365-0
122. Taghvaye Masoumi H, Hadjibabaie M, Gholami K, Zarif-Yeganeh M, Ghavamzadeh A. Significant drug interaction between voriconazole and dexamethasone: A case report. *J Oncol Pharm Pract.* 2019;25(5):1239-1242. doi:10.1177/1078155218783248
123. Li M, Zhu L, Chen L, Li N, Qi F. Assessment of drug–drug interactions between voriconazole and glucocorticoids. *J Chemother.* 2018;30(5):296-303. doi:10.1080/1120009X.2018.1506693
124. Lam S, Partovi N, Ting LS, Ensom MH. Corticosteroid Interactions with Cyclosporine, Tacrolimus, Mycophenolate, and Sirolimus: Fact or Fiction? *Ann Pharmacother.* 2008;42(7):1037-1047. doi:10.1345/aph.1K628
125. Mohamed Pakkir Maideen N, Balasubramanian R, Muthusamy S, Nallasamy V. An

- Overview of Clinically Imperative and Pharmacodynamically Significant Drug Interactions of Renin-Angiotensin-Aldosterone System (RAAS) Blockers. *Curr Cardiol Rev.* 2022;18(6). doi:10.2174/1573403X18666220511152330
126. Oster JR, Singer I, Fishman LM. Heparin-induced aldosterone suppression and hyperkalemia. *Am J Med.* 1995;98(6):575-586. doi:10.1016/S0002-9343(99)80017-5
 127. Antoniou T. Trimethoprim-Sulfamethoxazole–Induced Hyperkalemia in Patients Receiving Inhibitors of the Renin-Angiotensin System. *Arch Intern Med.* 2010;170(12):1045. doi:10.1001/archinternmed.2010.142
 128. Velazquez H. Renal Mechanism of Trimethoprim-induced Hyperkalemia. *Ann Intern Med.* 1993;119(4):296. doi:10.7326/0003-4819-119-4-199308150-00008
 129. Marinella MA. Trimethoprim-Induced Hyperkalemia: An Analysis of Reported Cases. *Gerontology.* 1999;45(4):209-212. doi:10.1159/000022089
 130. Eiam-ong S, Kurtzman NA, Sabatini S. Studies on the mechanism of trimethoprim-induced hyperkalemia. *Kidney Int.* 1996;49(5):1372-1378. doi:10.1038/ki.1996.193
 131. Arzel-Hézode M, McGoey S, Sternberg D, Vicart S, Eymard B, Fontaine B. Glucocorticoids may trigger attacks in several types of periodic paralysis. *Neuromuscul Disord.* 2009;19(3):217-219. doi:10.1016/j.nmd.2008.12.008
 132. Zhao X, Zhang C, Zhu L, et al. Severe secondary hyperkalemia and arrhythmia from drug interactions between calcium-channel blocker and voriconazole: a case presentation. *BMC Nephrol.* 2021;22(1):172. doi:10.1186/s12882-021-02370-6
 133. Jiang N, Zhang M, Meng X, Sun B. Effects of curcumin on the pharmacokinetics of amlodipine in rats and its potential mechanism. *Pharm Biol.* 2020;58(1):465-468. doi:10.1080/13880209.2020.1764060
 134. Amlodipine/fluconazole interaction. *React Wkly.* 2011;1360:8-9. doi:10.2165/00128415-201113600-00017
 135. Neuvonen PJ, Kivistö KT, Lehto P. Interference of dairy products with the absorption of ciprofloxacin. *Clin Pharmacol Ther.* 1991;50(5/1):498-502. doi:10.1038/clpt.1991.174
 136. Hatlebakk JG, Katz PO, Camacho-Lobato L, Castell DO. Proton pump inhibitors: better acid suppression when taken before a meal than without a meal. *Aliment*

- Pharmacol Ther.* 2000;14(10):1267-1272. doi:10.1046/j.1365-2036.2000.00829.x
137. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Centro de Información de Medicamentos. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Acceso: 07 de Octubre de 2024. <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
 138. Cascinu S, Catalano V, Cordella L, et al. Neuroprotective Effect of Reduced Glutathione on Oxaliplatin-Based Chemotherapy in Advanced Colorectal Cancer: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Clin Oncol.* 2002;20(16):3478-3483. doi:10.1200/JCO.2002.07.061
 139. Lévi F, Focan C, Karaboué A, et al. Implications of circadian clocks for the rhythmic delivery of cancer therapeutics. *Adv Drug Deliv Rev.* 2007;59(9-10):1015-1035. doi:10.1016/j.addr.2006.11.001
 140. Southorn PA, Plevak DJ, Wright AJ, Wilson WR. Adverse Effects of Vancomycin Administered in the Perioperative Period. *Mayo Clin Proc.* 1986;61(9):721-724. doi:10.1016/S0025-6196(12)62773-6
 141. Renz CL, Thurn JD, Finn HA, Lynch JP, Moss J. Oral Antihistamines Reduce the Side Effects from Rapid Vancomycin Infusion. *Anesth Analg.* 1998;87(3):681-685. doi:10.1213/00000539-199809000-00036
 142. Chen LY, Chen J, Waters V, Boodhan S. Incompatibility of ciprofloxacin and meropenem injections. *Am J Heal Pharm.* 2013;70(22):1966-1970. doi:10.2146/ajhp130339
 143. Contreras PE. Casos clínicos. *Boletín Farm Inst Salud Pública Minist Salud.* 2015;6.
 144. Bekhof AMW, van Hunsel FPAM, van de Koppel S, Woerdenbag HJ. Safety assessment and adverse drug reaction reporting of tea tree oil (*Melaleuca aetheroleum*). *Phyther Res.* 2023;37(4):1309-1318. doi:10.1002/ptr.7687
 145. Ashley C, Currie A. *The Renal Drug Handbook.* 3rd ed. CRC Press; 2009.
 146. Akimoto H, Nagashima T, Minagawa K, Hayakawa T, Takahashi Y, Asai S. Signal Detection of Potential Hepatotoxic Drugs: Case-Control Study Using Both a Spontaneous Reporting System and Electronic Medical Records. *Biol Pharm Bull.* 2021;44(10):b21-00407. doi:10.1248/bpb.b21-00407
 147. Bethesda MD . *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver*

- Injury. Carbapenems. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2017.
148. Misra UK, Kalita J, Chandra S, Nair PP. Association of antibiotics with status epilepticus. *Neurol Sci.* 2013;34(3):327-331. doi:10.1007/s10072-012-1001-5
 149. Fluoroquinolonas de Uso Sistémico o Inhalado: Riesgo de Insuficiencia Valvular y Regurgitación Cardíaca. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Publicación: 30 de Setiembre de 2020. Acceso: 07 de Octubre de 2024. <https://www.aemps.gob.es/informa-en/fluoroquinolonas-de-uso-sistemico-o-inhalado-riesgo-de-insuficiencia-valvular-y-regurgitacion-cardiaca/?lang=en#>
 150. Quinolonas y Fluoroquinolonas de Administración Sistémica: Nuevas Restricciones de Uso. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Publicación: 10 de Octubre de 2018. Acceso: 07 de Octubre de 2024. https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2018/ni_muh_fv-14-2018-quinolonas-fluoroquinolonas/
 151. Bower M, Borders C, Schnure A, Groysman L, Tran M-H. Platelet Dysfunction and Intracerebral Hemorrhage in a Patient Treated with Empiric Piperacillin–Tazobactam in the Neurocritical Care Unit. *World Neurosurg.* 2018;114:204-210. doi:10.1016/j.wneu.2018.03.080
 152. Skoric B, Agic A, Pasalic M, Samardzic J, Milicic D. Severe bleeding caused by piperacillin/tazobactam-induced platelet dysfunction. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2020;58(08):454-456. doi:10.5414/CP203721
 153. Gerber L, Wing EJ. Life-Threatening Neutropenia Secondary to Piperacillin/Tazobactam Therapy. *Clin Infect Dis.* 1995;21(4):1047-1048. doi:10.1093/clinids/21.4.1047-a
 154. Benli A, Şimşek Yavuz S, Başaran S, Çağatay A, Özsüt H, Eraksoy H. Hematologic Adverse Effects of Prolonged Piperacillin-Tazobactam Use in Adults. *Turkish J Hematol.* 2018; 35(4): 290–295. doi:10.4274/tjh.2018.0127
 155. Pérez-Vázquez A, Pastor JM, Riancho JA. Immune Thrombocytopenia Caused by Piperacillin/Tazobactam. *Clin Infect Dis.* 1998;27(3):650-651. doi:10.1086/517143
 156. Chen J, Lin J, Weng J, Ju Y, Li Y. Association between trough serum vancomycin concentration and vancomycin-associated acute kidney injury and 30-day mortality in critically ill elderly adults. *BMC Infect Dis.* 2024;24(1):330.

doi:10.1186/s12879-024-09227-x

157. Nachiappa Ganesh R, Edwards A, El Zaatari Z, Gaber L, Barrios R, Truong LD. Vancomycin nephrotoxicity: A comprehensive clinico-pathological study. Sallustio F, ed. *PLoS One*. 2024;19(3):e0295136. doi:10.1371/journal.pone.0295136
158. Rybak MJ. The Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Vancomycin. *Clin Infect Dis*. 2006;42(Supplement_1):S35-S39. doi:10.1086/491712
159. Rybak LP, Ramkumar V, Mukherjea D. Ototoxicity of Non-aminoglycoside Antibiotics. *Front Neurol*. 2021;12. doi:10.3389/fneur.2021.652674
160. Grabie YY, Chain S, Xerras M, Hong K, Khan SA. Emergence of Rapid-Onset Ototoxicity Following Three Doses of Vancomycin: A Unique Case Report in the Context of Normal Renal Function and Therapeutic Dosing. *Cureus*. 2023; 15(11):e48647. doi:10.7759/cureus.48647
161. Sandvik AK, Brenna E, Waldum HL. Review article: the pharmacological inhibition of gastric acid secretion—tolerance and rebound. *Aliment Pharmacol Ther*. 1997;11(6):1013-1018. doi:10.1046/j.1365-2036.1997.00257.x
162. Savarino V, Marabotto E, Furnari M, Zingone F, Zentilin P, Savarino E. Latest insights into the hot question of proton pump inhibitor safety – a narrative review. *Dig Liver Dis*. 2020;52(8):842-852. doi:10.1016/j.dld.2020.04.020
163. Arora P, Gupta A, Golzy M, et al. Proton pump inhibitors are associated with increased risk of development of chronic kidney disease. *BMC Nephrol*. 2016;17(1):112. doi:10.1186/s12882-016-0325-4
164. D’Silva KM, Mehta R, Mitchell M, et al. Proton pump inhibitor use and risk for recurrent *Clostridioides difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(5):697-703. doi:10.1016/j.cmi.2021.01.008
165. Dial S. Use of Gastric Acid-Suppressive Agents and the Risk of Community-Acquired *Clostridium difficile* Associated Disease. *JAMA*. 2005;294(23):2989. doi:10.1001/jama.294.23.2989
166. García de Paredes JC, Abdelkader M. Protocolo de uso racional de los inhibidores de la bomba de protones. Instituto Nacional de Gestión Sanitaria; 2020.
167. More data on the association between PPIs and fracture risk. *Drug Ther Bull*. 2020;58(4):52-52. doi:10.1136/dtb.2020.000014
168. Khalili H, Huang ES, Jacobson BC, Camargo CA, Feskanich D, Chan AT. Use of proton

- pump inhibitors and risk of hip fracture in relation to dietary and lifestyle factors: a prospective cohort study. *BMJ*. 2012;344(jan30 5):e372-e372. doi:10.1136/bmj.e372
169. Lambert AA, Lam JO, Paik JJ, Ugarte-Gil C, Drummond MB, Crowell TA. Risk of Community-Acquired Pneumonia with Outpatient Proton-Pump Inhibitor Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. Deshpande A, ed. *PLoS One*. 2015;10(6):e0128004. doi:10.1371/journal.pone.0128004
 170. Sampathkumar K, Ramalingam R, Prabakar A, Abraham A. Acute interstitial nephritis due to proton pump inhibitors. *Indian J Nephrol*. 2013;23(4):304. doi:10.4103/0971-4065.114487
 171. Filion KB, Chateau D, Targownik LE, et al. Proton pump inhibitors and the risk of hospitalisation for community-acquired pneumonia: replicated cohort studies with meta-analysis. *Gut*. 2014;63(4):552-558. doi:10.1136/gutjnl-2013-304738
 172. Zirk-Sadowski J, Masoli JA, Delgado J, et al. Proton-Pump Inhibitors and Long-Term Risk of Community-Acquired Pneumonia in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2018;66(7):1332-1338. doi:10.1111/jgs.15385
 173. Wu B, Li D, Xu T, Luo M, He Z, Li Y. Proton pump inhibitors associated acute kidney injury and chronic kidney disease: data mining of US FDA adverse event reporting system. *Sci Rep*. 2021;11(1):3690. doi:10.1038/s41598-021-83099-y
 174. Moledina DG, Perazella MA. PPIs and kidney disease: from AIN to CKD. *J Nephrol*. 2016;29(5):611-616. doi:10.1007/s40620-016-0309-2
 175. Pugi A, Bonaiuti R, Maggini V, et al. Safety profile of antiviral medications: A pharmacovigilance study using the Italian spontaneous-reporting database. *Am J Heal Pharm*. 2013;70(12):1039-1046. doi:10.2146/ajhp120665
 176. Chávez-Iñiguez JS, Medina-Gonzalez R, Aguilar-Parra L, et al. Oral acyclovir induced hypokalemia and acute tubular necrosis a case report. *BMC Nephrol*. 2018;19(1):324. doi:10.1186/s12882-018-1121-0
 177. Ingen-Housz-Oro S, Bernier C, Gener G, et al. Valaciclovir: a culprit drug for drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms not to be neglected. Three cases. *Br J Dermatol*. 2019;180(3):666-667. doi:10.1111/bjd.17207
 178. Metoclopramida: restricciones de uso, actualización de indicaciones y posología. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Publicación: 30 de

- Junio 2013. Acceso: 07 de Octubre de 2024. https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2013/ni-muh_fv_22-2013-metoclopramida/?lang=en
179. Frez C, Awad Y, Sánchez N, et al. Farmacovigilancia activa de metoclopramida 10 mg oral en pacientes del programa de alivio del dolor y cuidados paliativos o diabetes mellitus tipo 2 en cinco hospitales del Servicio de Salud Viña del Mar-Quillota. *Rev Med Chil.* 2018;146(7):876-884. doi:10.4067/s0034-98872018000700876
 180. Min HK, Lee B, Kwok S-K, et al. Allopurinol hypersensitivity syndrome in patients with hematological malignancies: characteristics and clinical outcomes. *Korean J Intern Med.* 2015;30(4):521. doi:10.3904/kjim.2015.30.4.521
 181. Yaseen W, Auguste B, Zipursky J. Allopurinol hypersensitivity syndrome. *Can Med Assoc J.* 2023;195(13):E483-E483. doi:10.1503/cmaj.221575
 182. Stamp LK, Barclay ML. How to prevent allopurinol hypersensitivity reactions? *Rheumatology.* 2018;57(suppl_1):i35-i41. doi:10.1093/rheumatology/kex422
 183. Scavone C, Di Mauro C, Ruggiero R, et al. Severe Cutaneous Adverse Drug Reactions Associated with Allopurinol: An Analysis of Spontaneous Reporting System in Southern Italy. *Drugs - Real World Outcomes.* 2020;7(1):41-51. doi:10.1007/s40801-019-00174-7
 184. Choi W, Yang Y-S, Chang D-J, et al. Association between the use of allopurinol and risk of increased thyroid-stimulating hormone level. *Sci Rep.* 2021;11(1):20305. doi:10.1038/s41598-021-98954-1
 185. Corticosteroids: early psychiatric side-effects. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Publicado: 11 de Diciembre de 2014. Acceso: 07 de Octubre de 2024. <https://www.gov.uk/drug-safety-update/corticosteroids-early-psychiatric-side-effects>
 186. McGrath P, Patton MA, James S. "I was never like that": Australian findings on the psychological and psychiatric sequelae of corticosteroids in haematology treatments. *Support Care Cancer.* 2009;17(4):339-347. doi:10.1007/s00520-008-0464-7
 187. Hong SI, Cho DH, Kang HC, Chung DJ, Chung MY. Acute onset of steroid psychosis

- with very low dose of prednisolone in Sheehan's syndrome. *Endocr J*. 2006;53(2):255-258. doi:10.1507/endocrj.53.255
188. Koh YI, Choi IS, Shin I-S, Hong S-N, Kim Y-K, Sim M-K. Steroid-induced delirium in a patient with asthma: report of one case. *Korean J Intern Med*. 2002;17(2):150-152. doi:10.3904/kjim.2002.17.2.150
 189. Patten SB, Neutel CI. Corticosteroid-Induced Adverse Psychiatric Effects. *Drug Saf*. 2000;22(2):111-122. doi:10.2165/00002018-200022020-00004
 190. Ismail M, Lyster G. Treatment of psychotic depression associated with steroid therapy in Churg-Strauss syndrome. *Ir Med J*. 2002;95(1):18-19.
 191. Kenna HA, Poon AW, de los Angeles CP, Koran LM. Psychiatric complications of treatment with corticosteroids: review with case report. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2011;65(6):549-560. doi:10.1111/j.1440-1819.2011.02260.x
 192. Ruiz M, Dabi E, Matusevich D, Finkelsztejn C. Psychotic disorder secondary to suprarenal insufficiency caused by exogenous corticoids. Review of literature and a case report. *Vertex*. 2002;13(50):245-250.
 193. Marian G, Nica EA, Ionescu BE, Ghinea D. Hyperthyroidism--cause of depression and psychosis: a case report. *J Med Life*. 2009;2(4):440-442.
 194. Zader SJ, Williams E, Buryk MA. Mental Health Conditions and Hyperthyroidism. *Pediatrics*. 2019;144(5). doi:10.1542/peds.2018-2874
 195. Hu L-Y, Shen C-C, Hu Y-W, et al. Hyperthyroidism and Risk for Bipolar Disorders: A Nationwide Population-Based Study. Kato T, ed. *PLoS One*. 2013;8(8):e73057. doi:10.1371/journal.pone.0073057
 196. Oshikubo G, Tochigi M, Akahane A, Hayashi N, Ikebuchi E. Graves' hyperthyroidism-induced psychosis in a patient with periventricular nodular heterotopia. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2015;69(8):505-506. doi:10.1111/pcn.12309
 197. Šprah L, Dernovšek MZ, Wahlbeck K, Haaramo P. Psychiatric readmissions and their association with physical comorbidity: a systematic literature review. *BMC Psychiatry*. 2017;17(1):2. doi:10.1186/s12888-016-1172-3
 198. Tasleem SH, Cappell MS. Voriconazole-Induced Hepatotoxicity Presenting With Severe Hepatic Encephalopathy After Liver Transplantation. *ACG Case Reports J*. 2019;6(3):e00010. doi:10.14309/crj.0000000000000010

199. Mohammed Y, Abousamra A, Abdeldayem AAI, Zafar M, Muhammad T. Voriconazole-Induced Cholestatic Hepatotoxicity in an Immune Competent Patient. *Cureus*. 2022; 14(1): e21346. doi:10.7759/cureus.21346
200. Taghvaye-Masoumi H, Hadjibabaie M, Ghadimi M, Zarif-Yeganeh M, Vaezi M, Ghavamzadeh A. Association of Voriconazole Trough Plasma Concentration with Efficacy and Incidence of Hepatotoxicity in Iranian Patients with Hematological Malignancies. *Iran J Pharm Res IJPR*. 2021;20(1):62-71. doi:10.22037/ijpr.2020.112330.13688
201. Hirata A, Noto K, Ota R, et al. Voriconazole trough concentration and hepatotoxicity in patients with low serum albumin. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2019;57(03):135-143. doi:10.5414/CP203345
202. Epaulard O, Leccia M-T, Blanche S, et al. Phototoxicity and photocarcinogenesis associated with voriconazole. *Médecine Mal Infect*. 2011;41(12):639-645. doi:10.1016/j.medmal.2011.09.016
203. Benitez LL, Carver PL. Adverse Effects Associated with Long-Term Administration of Azole Antifungal Agents. *Drugs*. 2019;79(8):833-853. doi:10.1007/s40265-019-01127-8

CAPÍTULO 6: FARMACOVIGILANCIA ACTIVA DE FORMULACIONES ORALES DE VORICONAZOL EN EL ESCENARIO CLÍNICO: ESTUDIO PILOTO

INTRODUCCIÓN

El voriconazol (VCZ) es un antifúngico de amplio espectro empleado para tratar infecciones fúngicas invasivas, las cuales para pacientes particularmente vulnerables como es el caso de pacientes bajo tratamiento oncohematológico, constituyen una de las principales causas de morbimortalidad.¹⁻³

La LAM, el síndrome mielodisplásico, la aplasia medular, la aplasia post quimioterapia, el uso prolongado de corticoides, el trasplante de progenitores hematopoyéticos y la enfermedad injerto contra huésped, son condiciones donde el riesgo de infecciones fúngicas es alto. La neutropenia profunda o funcional, y prolongada, es el factor de riesgo del huésped más importante.^{4,5} En estos pacientes, es esencial un tratamiento temprano y adecuado, aumentando la probabilidad de supervivencia.^{5,6}

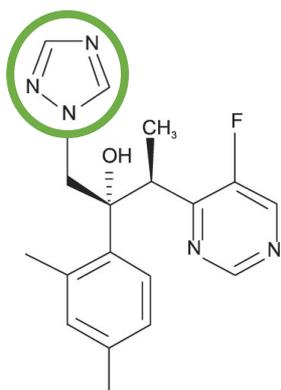
La aspergilosis pulmonar invasiva (IPA), es la infección micótica más frecuente en pacientes hemato-oncológicos, por lo cual la profilaxis sistemática es una estrategia recomendada. Los fármacos de elección para profilaxis en pacientes con neutropenias prolongada son posaconazol (nivel recomendación: alto; nivel de evidencia: alto), VCZ (nivel recomendación: alto; nivel de evidencia: moderado) y/o micafungina (nivel recomendación: débil; nivel de evidencia: bajo).⁴ En nuestro medio, por motivos de costo y disponibilidad, es ampliamente empleado el VCZ.

Adicionalmente, dado que el VCZ es un antifúngico de amplio espectro ocupa un importante lugar en el tratamiento de infecciones por IPA o aspergilosis invasivas extrapulmonares, candidiasis invasivas en neutropénicos (especialmente a *Cándida krusei* o *Cándida glabrata*, resistentes a fluconazol), o infecciones a hongos filamentosos emergentes (*Fusarium sp.* y *Scedosporium sp.*).^{4,7}

Junto a otros fármacos como itraconazol, posaconazol e isavuconazol, el VCZ pertenece al grupo de triazoles, Figura 18. Su mecanismo de acción consiste en la inhibición de la desmetilación del 14 alfa-lanosterol mediado por el CYP450 fúngico, que constituye un paso esencial en la biosíntesis de ergosterol fúngico. La acumulación de 14 alfa-metil

esteroles se correlaciona con la subsiguiente pérdida de ergosterol en la membrana celular fúngica y puede ser responsable de la actividad antifúngica de VCZ.³

Figura 18: estructura química del VCZ⁸



En verde se señala estructura química común a los fármacos pertenecientes al grupo de triazoles.

Tras la administración oral, el VCZ es rápida y ampliamente absorbido, alcanzando la $C_{m\acute{a}x}$ entre 1 y 2 horas post dosis. Se estima una biodisponibilidad absoluta $>90\%$. La administración junto a comidas ricas en grasas lleva a una disminución en $C_{m\acute{a}x}$ y ABC de un 34 % y 24%, respectivamente. El volumen de distribución de VCZ en el estado estacionario es de 4,6 L/kg, lo que indica una extensa distribución en los tejidos debido a su alta lipofilia. Se estima que la unión a proteínas plasmáticas es del 58%.⁹

El VCZ sufre un amplio metabolismo hepático, con menos del 2% de la dosis eliminada de forma inalterada en la orina, mediado principalmente por CYP2C19 con contribución de CYP2C9 y CYP3A4. La $t_{1/2}$ de VCZ depende de la dosis y es de aproximadamente 6 horas para 200 mg administrados por vía oral.⁹ Presenta una farmacocinética no lineal, aumentando sus concentraciones de manera desproporcionada con la dosis tanto para la administración por vía intravenosa como oral. Esto se puede explicar tanto por una saturación de las enzimas implicadas en su metabolismo como por la inhibición por parte de VCZ de su propio metabolismo.¹⁰

Adicionalmente, VCZ es inhibidor de CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4.¹¹

Las concentraciones plasmáticas de VCZ presentan gran variabilidad interindividual, lo que puede estar ocasionado por la acción de numerosos factores que afectan su farmacocinética.¹² Entre estos factores la genética cumple un rol preponderante sobre la respuesta del fármaco.

Los genes de la superfamilia del CYP450 presentan gran polimorfismo.¹³ Las variaciones genéticas llevan a diferencias en actividad de las enzimas expresadas y por tanto diferencias en el metabolismo de fármacos. En el caso particular de VCZ, tanto CYP2C19 como CYP2C9 y CYP3A4 se expresan polimórficamente, siendo de particular relevancia por su impacto clínico la CYP2C19.³ De acuerdo con *Pharmacogene Variation* (PharmVar) *Consortium*, se conocen actualmente 39 alelos asterisco (*)¹ para CYP2C19.¹⁴

CYP2C19*1 es considerado el alelo salvaje, con actividad enzimática normal.

El alelo CYP2C19*17 se asocia con aumento de la actividad enzimática, mientras que los alelos *2 y *3 con una pérdida de función.³

En función del genotipo de CYP2C19, se realiza la clasificación fenotípica esperada de los individuos, agrupándolos en metabolizadores ultra rápidos (URM), rápidos (RM), normales (NM), intermedios (IM) o pobres (PM) o lentos, Tabla 32.¹⁵

Tabla 32: Fenotipos de CYP2C19 en función del genotipo.¹⁵

Fenotipo	Genotipo	Ejemplos de diplotipos
Metabolizador ultrarrápido	2 alelos con aumento de función	*17 / *17
Metabolizador rápido	1 alelo con aumento de función + 1 alelo función normal	*1 / *17
Metabolizador normal	2 alelos función normal	*1 / *1
Metabolizador intermedio	1 alelo función normal + 1 alelo no funcional / 1 alelo no funcional + 1 alelo aumento de función	*1 / *2 *1 / *3 *2 / *17 ^a
Metabolizador pobre o lento	2 alelos no funcionales	*2 / *2 *2 / *3 *3 / *3

a: Esta clasificación se considera provisional, la evidencia a la fecha indica que la función aumentada del alelo *17 no logra compensar completamente el alelo sin función *2.

Se han observado diferencias significativas en las concentraciones plasmáticas de VCZ para los diferentes fenotipos de CYP2C19, siendo 4 veces mayor para PM que NM.¹⁶ A raíz de estas observaciones surgen recomendaciones de dosificación en función del fenotipo de CYP2C19, como las publicadas por *Dutch Pharmacogenetics Working Group*

¹ La nomenclatura farmacogenómica, agrupa a los diferentes alelos y subalelos en base a la presencia de cambios en los amino ácidos y/o variación funcional en secuencias no codificantes y/o variaciones en el número de copias y variantes estructurales, en alelos asterisco (*) para facilitar la predicción e implementación clínica. Todos los alelos asignados a un mismo asterisco tienen función similar.

(DPWG) y *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium* (CPIC), Anexo III y IV respectivamente.^{16,17}

Incluso la FDA, a pesar de no incluir recomendación específica en cuanto a la dosificación, discute el impacto del polimorfismo de CYP2C19 en su prospecto.¹⁸

Cabe destacar que la prevalencia de los diferentes fenotipos varía de acuerdo a la etnia, así por ejemplo los PM para CYP2C19 constituyen el 3-5% en población caucásica mientras que en la población asiática corresponde al 15-20%.³

Si bien los triazoles son generalmente bien tolerados presentan un rango terapéutico estrecho. Las RAs comunes a otros triazoles incluyen problemas gastrointestinales y hepatotoxicidad, destacando como RAs propias del VCZ alteraciones visuales (fotopsia y fotofobia), periostitis, toxicidad neurológica (alucinaciones visuales, encefalopatías y neuropatía) y fototoxicidad.^{3,19}

Lo gran variabilidad en la exposición a VCZ junto a la confirmación de una buena correlación de la C_0 con efectividad y RAs, posicionan al monitoreo terapéutico como una herramienta útil.²⁰⁻²⁸ En la actualidad se encuentra altamente recomendado el uso de VCZ tanto en profilaxis como durante el tratamiento antifúngico. Se sugiere la determinación de las concentraciones plasmáticas a los 2 a 5 días de iniciado el tratamiento y luego de forma regular, cuando se inicia o suspende un fármaco con riesgo potencial de interacción farmacológica, cuando se sospecha falta de adherencia y/o existen manifestaciones de toxicidad. Se recomienda una segunda muestra para confirmar que las concentraciones se encuentran estables y dentro del rango terapéutico. La necesidad de esta segunda muestra se fundamenta en la posible existencia de saturación enzimática que provoque un aumento de la primera concentración obtenida.²⁹⁻³¹ El valor objetivo propuesto es el mismo tanto en profilaxis como tratamiento, 1 mg/L, sin embargo, el nivel de evidencia para tratamiento es alto siendo bajo para profilaxis. Adicionalmente, con el fin de minimizar el riesgo de toxicidad, las concentraciones no deben superar los 5,5 mg/L.^{29,30,32} Algunos estudios incorporan la concentración inhibitoria mínima (CIM), sugiriendo una relación C_0/CIM entre 2-5.²⁸

Desde la Unidad de Hematología del Hospital de Clínicas se trasmite la inquietud por los resultados clínicos de VCZ en nuestra población. La experiencia de dichos profesionales sugiere una gran variabilidad en la práctica clínica con VCZ tanto en el escenario de

tratamiento como de la profilaxis, existiendo sospecha de aspergilosis en pacientes bajo profilaxis primaria con VCZ (al menos la mitad de los pacientes en profilaxis en un período de 2 años) y RAs grado 4 que motivan a suspender el tratamiento en otros pacientes. Es en este contexto que surge el presente proyecto de farmacovigilancia activa de VCZ.

OBJETIVO

El objetivo del estudio es realizar un seguimiento de las concentraciones de VCZ acompañado del estudio de polimorfismos de la isoenzima CYP2C19 para determinar su impacto sobre la exposición a VCZ.

METODOLOGÍA

El estudio incluyó pacientes hospitalizados atendidos por la Unidad académica de Hematología del Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela, Montevideo, Uruguay, en tratamiento con VCZ por vía oral, mayores de 18 años de edad, durante el período de diciembre 2021 a enero 2023. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital de Clínicas. Fue conducido en acuerdo con la normativa del MSP del Uruguay (Decreto N°379/008, Ordenanza N°827/016 y Decreto N°158/019), Buenas Prácticas Clínicas en la Resolución MERCOSUR N°129/96 (Internalizada como Decreto 189/98) y recomendaciones de la Asociación Médica Mundial, como consta en la Declaración de Helsinki del año 2000. Los pacientes declararon su participación voluntaria mediante la firma del consentimiento informado.

De los pacientes reclutados se extrajo dos muestras de sangre de la vena antecubital en tubo EDTA de 5 mL para cuantificación de las concentraciones plasmáticas de VCZ y determinación del genotipo de CYP2C19. Se recolectaron datos antropométricos, clínicos y paraclínicos. Para la definición de alteración de la paraclínica los resultados obtenidos durante el tratamiento fueron comparados con resultados basales (paraclínica previa al inicio de voriconazol). Adicionalmente fueron registradas las RAs reportadas por el cuerpo médico, su severidad fue evaluada de acuerdo a los criterios comunes de terminología para eventos adversos (CTCAE, por sus siglas en inglés), versión 5 y la imputabilidad fue asignada de acuerdo al algoritmo de Naranjo, tal como

se describe en el Capítulo 1.^{33,34} La severidad de la alteración en el funcional hepático de acuerdo a CTCAE se presentan en la Tabla 33.

Tabla 33: Severidad de alteración del funcional hepático

VB	ALT y AST		BD y BT		FA/ GGT	
	Normal	Anormal	Normal	Anormal	Normal	Anormal
Grado 1	>LS – 3,0 x LS	>2,5 – 3,0 x VB	>LS – 1,5 x LS	>1,0 – 1,5 x VB	>LS – 2,5 x LS	>2,0 – 2,5 x VB
Grado 2	>3,0 – 5,0 x LS	>3,0 – 5,0 x VB	>1,5 – 3,0 x LS	>1,5 – 3,0 x VB	>2,5 – 5,0 x LS	>2,5 – 5,0 x VB
Grado 3	>5,0 – 20,0 x LS	>5,0 – 20,0 x VB	>3,0 – 10,0 x LS	>3,0 – 10,0 x VB	>5,0 – 20,0 x LS	>5,0 – 20,0 x VB
Grado 4	> 20,0 x LS	> 20,0 x VB	> 10,0 x LS	> 10,0 x VB	> 20,0 x LS	> 20,0 x VB

LS: límite superior normal; VB: valor basal; GGT: gamma-glutamyl transferasa; FA: fosfatasa alcalina; ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; BD: bilirrubina directa; BT: bilirrubina total.

Determinación de la concentración plasmática de VCZ

La cuantificación de VCZ en plasma se realizó mediante la técnica empleada en la Unidad de Monitoreo de Medicamentos (HPLC-UV, previamente validada), Anexo II.

Para el análisis de los resultados se consideraron como rango terapéutico 1,0-5,5 mg/L, de acuerdo con lo publicado en literatura.^{29,30,32}

Determinación de polimorfismo de la isoenzima CYP2C19

El análisis genético se realizó en el laboratorio de Genética de Facultad de Química mediante los procedimientos estándar utilizados en este laboratorio (PCR-RFLP).

Análisis estadístico

Los datos se presentan como mediana y rango o valores absolutos y porcentajes para variables cuantitativas y cualitativas, respectivamente.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Durante el período de estudio fueron incluidos 14 pacientes, la información general de la población en estudio y las concentraciones plasmáticas estratificadas por el fenotipo de CYP2C19 se presentan en la Tabla 34 y Tabla 35, respectivamente. En total se

realizaron 33 determinaciones plasmáticas de VCZ, encontrándose el 33% fuera del rango terapéutico poblacional. Para el 73% de las determinaciones la indicación de VCZ correspondía a profilaxis.

Se observaron RAs en 3 de los 4 pacientes con concentraciones mayores al límite superior del rango terapéutico poblacional 5,5 mg/L, Tabla 36.

Tabla 34: Resultados estratificados por razón de tratamiento

		Total	Profilaxis	Tratamiento infeccioso
Sexo	Mujeres	4 (29)	3 (30)	1 (25)
	Hombres	10 (71)	7 (70)	3 (75)
Edad, años		52 (31-77)	61 (31-77)	43 (38-58)
Peso, kg		72 (40-90)	75 (40-90)	68 (62-75)
IMC, kg/m²		25 (16-29)	25 (16-29)	25 (24-26)
Dosis, mg/día		400 (200-800)	400 (200-800)	600 (400-800)
Dosificación VCZ		33	24 (73)	9 (27)
	< 1,0	7 (21)	6 (25)	1 (11)
	1,0 - 5,5	22 (63)	15 (63)	7 (78)
	> 5,5	4 (12)	3 (12)	1 (11)

Los valores se expresan como mediana (rango) o número (%) según corresponda. IMC: índice de masa corporal

Tabla 35: Concentraciones plasmáticas estratificadas por fenotipo de CYP2C19.

Genotipo CYP2C19	Fenotipo CYP2C19	N	n	%	C_{vcz} (mg/L)	C_{vcz} normalizada (kg/L)
*1/*17	RM	1	1	7	2,1	0,2
*1/*1	NM	4	13	29	2,5 (<LOQ-5,0)	0,5 (<LOQ-0,9)
*1/*2	IM	5	18	57	3,3 (<LOQ-16,5)	0,4 (<LOQ-1,4)
*2/*17		3				
*2/*2	PM	1	1	7	5,9	1,1

N: número de pacientes; n: número de determinaciones; VCZ: voriconazol; LOQ: límite de cuantificación; RM: metabolizador rápido; NM: metabolizador normal; IM: metabolizador intermedio; PM: metabolizador pobre. La concentración de VCZ se presenta como la media y rango.

Las RAs registradas fueron alucinaciones (n=3, imputabilidad: probable, severidad: grado 1), artralgia (n=1, imputabilidad: probable, severidad: grado 2) y elevación de las enzimas hepáticas (n=3, imputabilidad: probable/posible, severidad: grado 2/grado 1).

Las alucinaciones, tanto visuales como auditivas, se encuentran reportadas en estudios de seguimiento post-comercialización, con frecuencias entre 13 y 32% y se sugiere una dependencia entre las concentraciones plasmáticas de VCZ y la presencia de dicha RA,

encontrándose asociadas a concentraciones plasmáticas elevadas, como es el caso de los pacientes del presente estudio.^{19,27,35} El mecanismo por el cual VCZ provoca este tipo de RA no ha sido aún elucidado.³⁶

Tabla 36: Pacientes con dosificaciones fuera del rango terapéutico poblacional.

DD (mg)	DN (mg/kg)	C _{vcz} (mg/L)	Fenotipo CYP2C19	RA	Imputabilidad	Severidad
800	11,43	6,48	IM	Alucinaciones	Probable	Grado 1
				Elevación enzimas hepáticas	Probable	Grado 2
800	11,89	16,5	IM	Alucinaciones	Probable	Grado 1
				Artralgia	Probable	Grado 2
				Elevación enzimas hepáticas	Posible	Grado 1
400	5,33	5,87	PM	-	-	-
400	5,71	7,82	IM	Alucinaciones	Probable	Grado 1
				Elevación enzimas hepáticas	Posible	Grado 1

DD: Dosis diaria; DN: dosis normalizada por peso corporal; VCZ: voriconazol; IM: metabolizador intermedio; PM: metabolizador pobre; RA: reacción adversa.

En cuanto a las RAs musculoesqueléticas, se suele reportar periostitis.^{37,38} La periostitis consiste en inflamación del tejido conectivo que se encuentra junto al músculo por lo que el paciente suele referir mialgias, dolor óseo difuso y puede presentar elevación de la fosfatasa alcalina y exostosis. El riesgo de periostitis aumenta con la dosis y el tiempo de tratamiento.³⁹ Se cree que el VCZ puede causar periostitis por acumulación de fluoruros en el tejido. Los niveles plasmáticos de fluoruro en pacientes en tratamiento con VCZ han demostrado ser mayores que los niveles encontrados en pacientes en tratamiento con azoles no fluorados como itraconazol.^{37,38}

En nuestro estudio se registró artralgia en el hombro izquierdo, de moderada intensidad que aumenta con la abducción y la palpación, con mejoría parcial con paracetamol, para un único paciente y se corresponde con la dosificación más elevada de VCZ en el estudio. Dado que se reporta una rápida y completa resolución de esta RA, tras interrumpir el tratamiento con VCZ, en caso de que la evaluación clínica lo considere necesario, se aconseja el cambio a otros azoles para los cuales no está reportada esta RA como son

itraconazol, posaconazol o isavuconazol.³⁹ En pacientes en los cuales el cambio a otro antifúngico no sea una opción puede ser efectiva la reducción de dosis.³⁷

Se observa elevación de las enzimas hepáticas para 11 pacientes (79%), siendo la imputabilidad posible para 10 pacientes y probable en único caso. La mayoría corresponden a una toxicidad leve (grado 1: 5 pacientes; grado 2: 4 pacientes; grado 3: 2 pacientes). Las características de las alteraciones encontradas se presentan en la Tabla 37.

Un estudio retrospectivo de la base de datos de reportes de RAs de la FDA (primer trimestre 2004 a tercer trimestre de 2021) respecto al daño hepático inducido por fármacos posiciona a VCZ como el segundo triazol con mayor riesgo de inducir daño hepático, después de itraconazol.⁴⁰ La frecuencia de elevación de enzimas hepáticas reportada en literatura para VCZ es variable, con resultados entre 13 y 69%.⁴¹⁻⁴⁴ Es de esperar que dichas diferencias se deban a diferencias entre las poblaciones en estudio en aspectos como genotipo de CYP2C19, estado clínico y comorbilidades de los pacientes, dosis y duración del tratamiento con VCZ y medicación concomitante.⁴⁵ A pesar de que el tratamiento con VCZ se encuentra asociado a elevación de las enzimas hepáticas, suelen ser asintomáticas y transitorias, requiriéndose la interrupción del tratamiento solo en el 1% de los casos. La hepatotoxicidad por VCZ es generalmente resuelta retirando el fármaco, pero se puede tardar de 1 a 3 meses en la normalización del funcional hepático.⁴⁶

El mecanismo por el cual los triazoles generan daño a nivel hepático no ha sido aún elucidado, pero se teoriza que puede estar asociado con la inhibición competitiva del metabolismo hepático oxidativo, siendo probable que en muchos casos se ocasione una interacción farmacocinética con fármacos coadministrados que lleve a una mayor exposición a fármacos hepatotóxicos.⁴⁰

En el presente estudio existió la coadministración de fármacos con potencial hepatotóxico en todos los pacientes que presentaron la RA, destacando por la causalidad asociada al fármaco CsA, atorvastatina, ciprofloxacino, alopurinol, citarabina, fluconazol y paracetamol.⁴⁷ Cabe destacar que para el caso de CsA, atorvastatina, citarabina y fluconazol, dado que son metabolizados por CYP3A4, existe adicionalmente un riesgo potencial de interacción farmacocinética con VCZ como fármaco precipitante (inhibidor de dicha isoenzima), que lleve a una mayor exposición a dichos fármacos.⁴⁸⁻⁵⁰

Solo 3 de los 11 pacientes con alteración de las enzimas hepáticas presentaron concentraciones de VCZ superiores al rango terapéutico poblacional. La asociación entre C_0 de VCZ y la presencia de hepatotoxicidad es ciertamente controversial. Algunos autores sugieren un aumento significativo en la incidencia de toxicidad cuando C_0 es superior a 3,0 o 4,0 o 5,5 o 6,0 mg/L, mientras que otros no obtienen una correlación entre exposición a VCZ y la presencia de hepatotoxicidad.^{45,51}

La dificultad en hallar una correlación entre exposición a VCZ y hepatotoxicidad es coherente con el posible mecanismo de hepatotoxicidad discutido anteriormente, donde es probable que juegue un rol importante la existencia de interacciones farmacocinéticas que lleven al aumento en exposición de otros fármacos.

Si bien muchos fármacos llevan a elevación de las enzimas hepáticas, muchas veces se trata solo de un daño hepático leve y transitorio el cual debe ser distinguido de una hepatotoxicidad grave. Por ello, es de gran relevancia en el seguimiento de los pacientes el análisis completo de las RAs incluyendo la imputabilidad y severidad que permitan evaluar la relevancia clínica y colaboren en la toma de decisiones.

Tabla 37: Alteración de enzimas hepáticas durante el tratamiento con voriconazol

	n (%)	Grado 1, n	Grado 2, n	Grado 3, n
GGT	8 (57)	5	2	1
FA	7 (50)	6	1	0
ALT	6 (43)	5	0	1
BD	6 (43)	4	2	0
AST	4 (29)	2	1	1
BT	1 (7)	1	0	0

GGT: gamma-glutamil transferasa; FA: fosfatasa alcalina; ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; BD: bilirrubina directa; BT: bilirrubina total.

El porcentaje de pacientes identificados con el fenotipo de PM en nuestra población, Tabla 35, corresponde a un valor intermedio entre lo hallado para población caucásica y asiática.⁵² El bajo porcentaje de pacientes con los distintos fenotipos dificulta el análisis de los datos no siendo posible aún realizar una comparación estadística. A pesar de ello, se observa que las medias, tanto de C_{vcz} y C_{vcz} normalizada, de NM e IM parecerían no diferir. En tanto los pacientes con fenotipo RM (n=1) y PM (n=1) cuenta con determinaciones plasmáticas que difieren de las medias obtenidas para NM e IM.

Igualmente, estos resultados sugieren un impacto significativo del fenotipo sobre la exposición al fármaco. Para los pacientes con fenotipo RM, se prevé un aumento en la actividad de la CYP2C19, enzima principal implicada en el metabolismo de VCZ, y por tanto menores concentraciones plasmáticas. Contrariamente el paciente con fenotipo PM, cuenta con el alelo *2 que se corresponde con una pérdida de función y por tanto habrá disminución en la capacidad enzimática de CYP2C19 de este sujeto, siendo la explicación de mayores concentraciones de VCZ, lo cual ya ha sido reportado en otros estudios.¹⁶ Adicionalmente, todos los pacientes que presentaron RAs corresponden al fenotipo IM. Es de esperar que los fenotipos PM e IM presenten concentraciones plasmáticas de VCZ más elevadas y por tanto mayor frecuencia de RAs. El bajo número de pacientes, contando con un único paciente con fenotipo PM limita las conclusiones al respecto, por lo que es necesario incluir a un mayor número de pacientes que permitan evaluar la posible asociación entre fenotipo de CYP2C19 y presencia de RAs. Es sabido que otras covariables, adicionales al polimorfismo genético de CYP2C19, tienen impacto significativo sobre la exposición de VCZ. Algunos de estos factores pueden ser estado fisiopatológico (principalmente inflamación y funcionalidad hepática), edad, peso, interacciones farmacológicas y polimorfismo genético de otras isoenzimas como CYP3A4 y CYP2C9.³

El impacto de los procesos inflamatorios sobre el metabolismo ha sido reportado para varios fármacos.⁵³ Esto se debe a la supresión en la expresión del ARNm de las enzimas CYP450, en particular CYP3A4 y CYP2C19, por parte de algunas citoquinas inflamatorias, lo cual ha sido demostrado en estudios *in-vitro*.⁵³ Varios investigadores han demostrado una correlación significativa entre inflamación (seguida mediante concentración de proteína C reactiva) y las concentraciones plasmáticas de VCZ.^{54,55} Incluso se ha demostrado que, en pacientes con inflamación, el fenotipo genético de las enzimas implicadas en el metabolismo, no es suficiente para predecir las concentraciones plasmáticas de VCZ, siendo necesario considerar además el estado inflamatorio.⁵⁶

Dado el amplio número de covariables que deberían analizarse se plantea a futuro el desarrollo de un modelo farmacocinético poblacional, apoyado en las nuevas herramientas informáticas como Monolix® 2018 R2 (Lixoft, France). Esto permitirá analizar el impacto de cada covariable sobre los parámetros farmacocinéticos y evaluar

la implicancia de su consideración en la clínica para diseñar recomendaciones posológicas.

CONCLUSIONES

Teniendo en cuenta estos resultados, podemos ver que existe la necesidad para mejorar las predicciones de dosis de VCZ y que la farmacogenética representa una herramienta útil para el ajuste y la optimización de la dosis especialmente en pacientes con fenotipos extremos, ya que ayuda a aumentar el número de pacientes dentro del rango terapéutico objetivo y reduce el tiempo necesario para alcanzar las concentraciones deseadas.

Debido a la farmacocinética no lineal del VCZ que genera resultados impredecibles y cambios imprevistos en la exposición al fármaco, el monitoreo de sus concentraciones es extremadamente importante para guiar las modificaciones de dosis durante el tratamiento y profilaxis.

Una combinación de ambas estrategias puede ser de gran beneficio para los pacientes.

REFERENCIAS

1. Azanza JR, Mensa J, Barberán J, et al. Recommendations on the use of azole antifungals in hematology-oncology patients. *Revista Española de Quimioterapia*. 2023;36(3):236-258. doi:10.37201/req/013.2023
2. Gautier-Veyret E, Thiebaut-Bertrand A, Roustit M, et al. Optimization of voriconazole therapy for treatment of invasive aspergillosis: Pharmacogenomics and inflammatory status need to be evaluated. *Br J Clin Pharmacol*. 2021;87(6):2534-2541. doi:10.1111/bcp.14661
3. Dean L. Voriconazole Therapy and CYP2C19 Genotype. In: Prat V, Scott S, Pirmohamed M, et al, eds. *Medical Genetics Summaries*. National Center for Biotechnology Information; 2019.
4. Patterson TF, Thompson GR, Denning DW, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*. 2016;63(4):e1-e60. doi:10.1093/cid/ciw326

5. Job KM, Olson J, Stockmann C, et al. Pharmacodynamic studies of voriconazole: informing the clinical management of invasive fungal infections. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2016;14(8):731-746. doi:10.1080/14787210.2016.1207526
6. Patterson TF, Thompson GR, Denning DW, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases.* 2016;63(4):e1-e60. doi:10.1093/cid/ciw326
7. Vergidis P, Denning DW. Prophylaxis and Treatment of Invasive Aspergillosis: Who and How of Prophylaxis, Treatment, and New Therapies. *Curr Treat Options Infect Dis.* 2020;12(1):54-70. doi:10.1007/s40506-020-00213-w
8. Adams AIH, Morimoto LN, Meneghini LZ, Bergold AM. Treatment of invasive fungal infections: stability of voriconazole infusion solutions in PVC bags. *Brazilian Journal of Infectious Diseases.* 2008;12(5):400-404. doi:10.1590/S1413-86702008000500011
9. Theuretzbacher U, Ihle F, Derendorf H. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Profile of Voriconazole. *Clin Pharmacokinet.* 2006;45(7):649-663. doi:10.2165/00003088-200645070-00002
10. Purkins L, Wood N, Ghahramani P, Greenhalgh K, Allen MJ, Kleinermans D. Pharmacokinetics and Safety of Voriconazole following Intravenous- to Oral-Dose Escalation Regimens. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46(8):2546-2553. doi:10.1128/AAC.46.8.2546-2553.2002
11. Jeong S, Nguyen PD, Desta Z. Comprehensive In Vitro Analysis of Voriconazole Inhibition of Eight Cytochrome P450 (CYP) Enzymes: Major Effect on CYPs 2B6, 2C9, 2C19, and 3A. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(2):541-551. doi:10.1128/AAC.01123-08
12. Hope WW. Population Pharmacokinetics of Voriconazole in Adults. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(1):526-531. doi:10.1128/AAC.00702-11
13. Preissner SC, Hoffmann MF, Preissner R, Dunkel M, Gewiess A, Preissner S. Polymorphic Cytochrome P450 Enzymes (CYPs) and Their Role in Personalized Therapy. *PLoS One.* 2013;8(12):e82562. doi:10.1371/journal.pone.0082562
14. Pharmacogene Variation Consortium (PharmVar). CYP2C19. PharmVar. Acceso 07 de Octubre de 2024. <https://www.pharmvar.org/gene/CYP2C19>.
15. PHARMGKB. CYP2C19. PHARMGKB. Acceso 07 de Octubre de 2024. <https://www.pharmgkb.org/gene/PA124/variantAnnotation>.

16. Moriyama B, Obeng AO, Barbarino J, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guidelines for *CYP2C19* and Voriconazole Therapy. *Clin Pharmacol Ther.* 2017;102(1):45-51. doi:10.1002/cpt.583
17. PHARMGKB. Annotation of DPWG Guideline for voriconazole and CYP2C19. PHARMGKB. Acceso 07 de Octubre de 2024. <https://www.pharmgkb.org/chemical/PA10233/guidelineAnnotation/PA166104990>.
18. FDA. VFEND Prescribing information. FDA 18 de Octubre de 2022. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/021266s053,021267s063,021630s042lbl.pdf.
19. Levine MT, Chandrasekar PH. Adverse effects of voriconazole: Over a decade of use. *Clin Transplant.* 2016;30(11):1377-1386. doi:10.1111/ctr.12834
20. Imhof A, Schaer D, Schanz U, Schwarz U. Neurological adverse events to voriconazole: evidence for therapeutic drug monitoring. *Swiss Med Wkly.* Published online November 18, 2006. doi:10.4414/smw.2006.11547
21. Miyakis S, van Hal SJ, Ray J, Marriott D. Voriconazole concentrations and outcome of invasive fungal infections. *Clinical Microbiology and Infection.* 2010;16(7):927-933. doi:10.1111/j.1469-0691.2009.02990.x
22. Ueda K, Nannya Y, Kumano K, et al. Monitoring trough concentration of voriconazole is important to ensure successful antifungal therapy and to avoid hepatic damage in patients with hematological disorders. *Int J Hematol.* 2009;89(5):592-599. doi:10.1007/s12185-009-0296-3
23. Lee YJ, Lee SO, Choi SH, et al. Initial voriconazole trough blood levels and clinical outcomes of invasive aspergillosis in patients with hematologic malignancies. *Med Mycol.* 2013;51(3):324-330. doi:10.3109/13693786.2012.694082
24. Pascual A, Calandra T, Bolay S, Buclin T, Bille J, Marchetti O. Voriconazole Therapeutic Drug Monitoring in Patients with Invasive Mycoses Improves Efficacy and Safety Outcomes. *Clinical Infectious Diseases.* 2008;46(2):201-211. doi:10.1086/524669
25. Park WB, Kim NH, Kim KH, et al. The Effect of Therapeutic Drug Monitoring on Safety and Efficacy of Voriconazole in Invasive Fungal Infections: A Randomized Controlled Trial. *Clinical Infectious Diseases.* 2012;55(8):1080-1087. doi:10.1093/cid/cis599

26. Smith J, Safdar N, Knasinski V, et al. Voriconazole Therapeutic Drug Monitoring. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50(4):1570-1572. doi:10.1128/AAC.50.4.1570-1572.2006
27. Dolton MJ, Ray JE, Chen SCA, Ng K, Pont LG, McLachlan AJ. Multicenter Study of Voriconazole Pharmacokinetics and Therapeutic Drug Monitoring. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(9):4793-4799. doi:10.1128/AAC.00626-12
28. Troke PF, Hockey HP, Hope WW. Observational Study of the Clinical Efficacy of Voriconazole and Its Relationship to Plasma Concentrations in Patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(10):4782-4788. doi:10.1128/AAC.01083-10
29. Ashbee HR, Barnes RA, Johnson EM, Richardson MD, Gorton R, Hope WW. Therapeutic drug monitoring (TDM) of antifungal agents: guidelines from the British Society for Medical Mycology. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2014;69(5):1162-1176. doi:10.1093/jac/dkt508
30. Chau MM, Kong DCM, van Hal SJ, et al. Consensus guidelines for optimising antifungal drug delivery and monitoring to avoid toxicity and improve outcomes in patients with haematological malignancy, 2014. *Intern Med J.* 2014;44(12b):1364-1388. doi:10.1111/imj.12600
31. Abdul-Aziz MH, Alffenaar JWC, Bassetti M, et al. Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper#. *Intensive Care Med.* 2020;46(6):1127-1153. doi:10.1007/s00134-020-06050-1
32. Maertens JA, Girmenia C, Brüggemann RJ, et al. European guidelines for primary antifungal prophylaxis in adult haematology patients: summary of the updated recommendations from the European Conference on Infections in Leukaemia. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* Published online August 1, 2018. doi:10.1093/jac/dky286
33. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30(2):239-245. doi:10.1038/clpt.1981.154
34. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) Version 5. US Department of Health and Human Services. Pubicación: 2017. Acceso: 07 de Octubre de 2024. https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm
35. Zonios DI, Gea-Banacloche J, Childs R, Bennett JE. Hallucinations during Voriconazole Therapy. *Clinical Infectious Diseases.* 2008;47(1):e7-e10. doi:10.1086/588844

36. Kato H, Shiraishi C, Hagihara M, Mikamo H, Iwamoto T. Association between voriconazole-induced visual hallucination and dopamine in an analysis of the food and drug administration (FDA) adverse event reporting system database. *Sci Rep.* 2024;14(1):12519. doi:10.1038/s41598-024-63504-y
37. Klatt ME, Eschenauer GA. Review of Pharmacologic Considerations in the Use of Azole Antifungals in Lung Transplant Recipients. *Journal of Fungi.* 2021;7(2):76. doi:10.3390/jof7020076
38. Tan I, Lomasney L, Stacy GS, Lazarus M, Mar WA. Spectrum of Voriconazole-Induced Periostitis With Review of the Differential Diagnosis. *American Journal of Roentgenology.* 2019;212(1):157-165. doi:10.2214/AJR.18.19991
39. Guarascio AJ, Bhanot N, Min Z. Voriconazole-associated periostitis: Pathophysiology, risk factors, clinical manifestations, diagnosis, and management. *World J Transplant.* 2021;11(9):356-371. doi:10.5500/wjt.v11.i9.356
40. Zhou ZX, Yin XD, Zhang Y, et al. Antifungal Drugs and Drug-Induced Liver Injury: A Real-World Study Leveraging the FDA Adverse Event Reporting System Database. *Front Pharmacol.* 2022;13. doi:10.3389/fphar.2022.891336
41. Wang T, Zhu H, Sun J, et al. Efficacy and safety of voriconazole and CYP2C19 polymorphism for optimised dosage regimens in patients with invasive fungal infections. *Int J Antimicrob Agents.* 2014;44(5):436-442. doi:10.1016/j.ijantimicag.2014.07.013
42. Cadena J, Levine DJ, Angel LF, et al. Antifungal Prophylaxis with Voriconazole or Itraconazole in Lung Transplant Recipients: Hepatotoxicity and Effectiveness. *American Journal of Transplantation.* 2009;9(9):2085-2091. doi:10.1111/j.1600-6143.2009.02734.x
43. Solís-Muñoz P, López JC, Bernal W, et al. Voriconazole hepatotoxicity in severe liver dysfunction. *Journal of Infection.* 2013;66(1):80-86. doi:10.1016/j.jinf.2012.09.011
44. Levin MD, den Hollander JG, van der Holt B, et al. Hepatotoxicity of oral and intravenous voriconazole in relation to cytochrome P450 polymorphisms. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2007;60(5):1104-1107. doi:10.1093/jac/dkm330
45. Shen K, Gu Y, Wang Y, et al. Therapeutic drug monitoring and safety evaluation of voriconazole in the treatment of pulmonary fungal diseases. *Ther Adv Drug Saf.* 2022;13:204209862211275. doi:10.1177/20420986221127503

46. Bethesda MD . LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. Voriconazole. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2017.
47. Chen M, Suzuki A, Thakkar S, Yu K, Hu C, Tong W. DILIrank: the largest reference drug list ranked by the risk for developing drug-induced liver injury in humans. *Drug Discov Today*. 2016;21(4):648-653. doi:10.1016/j.drudis.2016.02.015
48. Colburn DE, Giles FJ, Oladovich D, Smith JA. In Vitro Evaluation of Cytochrome P450-mediated Drug Interactions between Cytarabine, Idarubicin, Itraconazole and Caspofungin. *Hematology*. 2004;9(3):217-221. doi:10.1080/10245330410001701585
49. Xun T, Rong Y, Lv B, Tian J, Zhang Q, Yang X. Interaction and potential mechanisms between atorvastatin and voriconazole, agents used to treat dyslipidemia and fungal infections. *Front Pharmacol*. 2023;14. doi:10.3389/fphar.2023.1165950
50. Masoumi H, Hadjibabaie M, Vaezi M, Ghavamzadeh A. Evaluation of the interaction of intravenous and oral voriconazole with oral cyclosporine in iranian HSCT patients. *J Res Pharm Pract*. 2017;6(2):77. doi:10.4103/jrpp.JRPP_16_163
51. Cheng L, You X, Wang X, Yu M, Jia C. The Role of Plasma Trough Concentration of Voriconazole and Voriconazole N-Oxide in Its Hepatotoxicity in Adult Patients. *Drug Des Devel Ther*. 2024;Volume 18:3617-3628. doi:10.2147/DDDT.S475706
52. Scott SA, Sangkuhl K, Gardner EE, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for Cytochrome P450-2C19 (CYP2C19) Genotype and Clopidogrel Therapy. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;90(2):328-332. doi:10.1038/clpt.2011.132
53. Gatti M, Pea F. The Cytokine Release Syndrome and/or the Proinflammatory Cytokines as Underlying Mechanisms of Downregulation of Drug Metabolism and Drug Transport: A Systematic Review of the Clinical Pharmacokinetics of Victim Drugs of this Drug–Disease Interaction Under Different Clinical Conditions. *Clin Pharmacokinet*. 2022;61(11):1519-1544. doi:10.1007/s40262-022-01173-8
54. van den Born DA, Mårtson AG, Veringa A, et al. Voriconazole exposure is influenced by inflammation: A population pharmacokinetic model. *Int J Antimicrob Agents*. 2023;61(4):106750. doi:10.1016/j.ijantimicag.2023.106750
55. Veringa A, ter Avest M, Span LFR, et al. Voriconazole metabolism is influenced by severe inflammation: a prospective study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2017;72(1):261-267. doi:10.1093/jac/dkw349

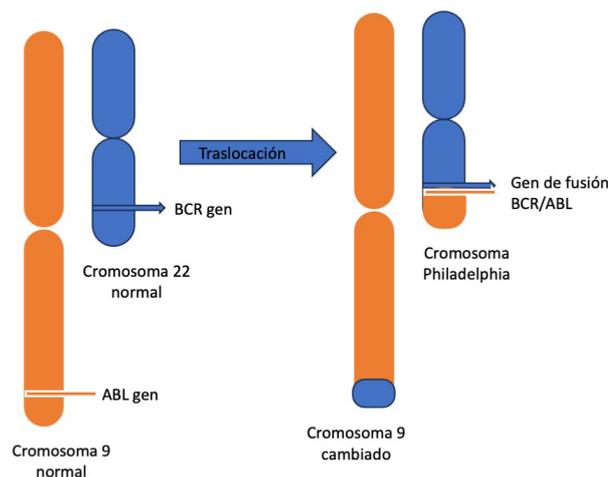
56. Gautier-Veyret E, Thiebaut-Bertrand A, Roustit M, et al. Optimization of voriconazole therapy for treatment of invasive aspergillosis: Pharmacogenomics and inflammatory status need to be evaluated. *Br J Clin Pharmacol.* 2021;87(6):2534-2541. doi:10.1111/bcp.14661

CAPÍTULO 7. INCORPORACIÓN DEL QUÍMICO FARMACÉUTICO AL EQUIPO DE SEGUIMIENTO DE PACIENTES EN LA POLICLÍNICA DE NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS CRÓNICAS: UNA MIRADA INTEGRAL PARA POTENCIAR LA SEGURIDAD Y EFECTIVIDAD

INTRODUCCIÓN

Las neoplasias mieloproliferativas (NMP) son un grupo heterogéneo de enfermedades originadas por la proliferación anormal de una o más de las líneas celulares mieloides. De acuerdo con la clasificación del consenso internacional de 2022 las NMP abarcan leucemia mieloide crónica (LMC), policitemia vera (PV), trombocitemia esencial (TE), mielofibrosis primaria (MFP), leucemia neutrofílica crónica, leucemia eosinofílica crónica (LEC) y otras no clasificadas.¹ La 5ª edición de la clasificación de la OMS difiere de la ya mencionada en que incluye una categoría adicional, leucemia mielomonocítica juvenil.² La LMC se caracteriza por la presencia del cromosoma *Philadelphia* (Ph), derivado de la translocación entre los cromosomas 9 y 22, dando como resultado un gen de fusión BCR: ABL1 que produce una proteína que desregula la actividad tirosín quinasa, Figura 19.

Figura 19: Generación del cromosoma Philadelphia, característico de la leucemia mieloide crónica.



La comprensión de los mecanismos moleculares de esta enfermedad ha llevado al gran uso de terapias dirigidas al blanco terapéutico como son los inhibidores de la

tirosinkinasa (ITKs), que revolucionaron el tratamiento de la LMC con gran impacto en su evolución y pronóstico, previniendo la evolución de la enfermedad a fase acelerada o blástica. Incluso, en los últimos años se ha visto la posibilidad de discontinuar de forma exitosa los ITKs, lo que se llama remisión libre de tratamiento (TFR, por sus siglas en inglés).³⁻⁵

Las guías internacionales de tratamiento para LMC, así como las guías locales, indican como primera línea del tratamiento para la fase crónica los ITKs. En pacientes sintomáticos con recuento elevado de glóbulos blancos y plaquetas, suele indicarse hidroxiurea (HX) mientras se aguarda la confirmación molecular y citogenética del diagnóstico.⁶⁻⁸ El primer ITK aprobado por la FDA fue imatinib en el año 2001. Imatinib actúa por unión competitiva al sitio de ATP en el dominio quinasa de proteínas tirosín quinasa BCR:ABL, inhibiendo así de forma selectiva la proliferación e induciendo apoptosis en líneas celulares BCR:ABL positivo, mientras que las vías normales no se ven afectadas. Además, posee actividad inhibitoria sobre algunos otros dominios quinasa como son Abl, c-KIT (aplicación en tumor del estroma gastrointestinal) y PDGF-R. La inhibición del Abl natural por parte de imatinib no parece tener consecuencias clínicamente relevantes debido a la redundancia en las vías de transducción de señales. Luego, a partir de 2006, fueron aprobados los ITKs de segunda generación: dasatinib (2006) nilotinib (2007), bosutinib (2012) y ponatinib (2012), con la ventaja frente a imatinib de mayor potencia inhibitoria y actividad frente a varias de las mutaciones que confieren resistencia a imatinib. La mayor potencia, ha demostrado en los estudios clínicos fase II respuestas más rápidas y profundas, sin evidencia aún sobre el beneficio a largo plazo (sobrevida libre de progresión o supervivencia global). Es por ello que en la actualidad las guías establecen como tratamientos de primera línea a imatinib, dasatinib, bosutinib o nilotinib en un mismo nivel, reservando ponatinib a los pacientes con la mutación T315I (confiere resistencia a imatinib, dasatinib, nilotinib y bosutinib) o casos resistentes o intolerantes a los ITKs de primera y segunda generación (imatinib, dasatinib, nilotinib y bosutinib).

Tanto toxicidad como falta de efectividad, suelen ser motivos de cambio de tratamiento, rotando de ITKs. En caso de falta de efectividad, es mandatorio el cambio y debe ir acompañado del estudio de mutaciones de BCR: ABL que permita la elección de una segunda línea de tratamiento con mayor eficacia.

En 2021, se aprobó un nuevo ITK, asciminib, con la particularidad de tener un sitio de unión diferente, siendo en este caso un inhibidor alostérico.⁹

La toxicidad de los ITKs está vinculada a su acción off-target, vinculado al rol fisiológico de las proteínas quinasas en todo el organismo y por tanto impacto en varios niveles: corazón, pulmones, hígado, tracto gastrointestinal, riñones, tiroides, hematológico y piel.¹⁰

Paralelamente, PV, TE y MFP son NMP típicamente BCR:ABL negativas, causadas por mutación adquirida en el gen JAK2 o CALR o MPL.¹¹

PV se caracteriza por la presencia de eritrocitosis, aumento de hemoglobina y hematocrito, en la sangre periférica. La mutación asociada en el 98% de los casos corresponde a JAK2, siendo el resto de las mutaciones excepcionales. Actualmente, el tratamiento se realiza en base a la estratificación del riesgo indicando citorreducción con HX junto a antiagregación en pacientes de alto riesgo y solo antiagregación y flebotomías en pacientes de bajo riesgo.^{12,13}

Para TE y MFP la mutación predominante sigue siendo JAK2 (50-60% y 55-65%, respectivamente) pero a diferencia de PV hay mayor frecuencia de CALR (20-25%, en ambos casos) y MPL (3-4% y 6-7%, respectivamente). Existen casos de TE y MFP, 10-15%, conocidos como triples negativos, ya que con las técnicas actuales no se detectan ninguna de las tres mutaciones mencionadas anteriormente.¹¹

La TE se caracteriza por trombocitosis clonal, por lo que el objetivo principal en su tratamiento es prevenir la trombosis, generalmente mediante antiagregación con bajas dosis de ácido acetilsalicílico (AAS). En pacientes de alto riesgo se sugiere además la indicación de citorreducción, siendo opcional en los casos de riesgo intermedio.¹¹

La MFP se caracteriza por fibrosis de la médula ósea, expresión inusual de citoquinas inflamatorias, anemia, hepatoesplenomegalia, hematopoyesis extramedular y síntomas constitucionales y adelgazamiento. En los casos de alto riesgo el tratamiento de elección es el trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas, mientras que en los casos de bajo riesgo se limita a un seguimiento de los pacientes. Los fármacos disponibles a la fecha corresponden a terapia paliativa enfocada en el tratamiento de la anemia, esplenomegalia y los síntomas constitucionales.¹⁴

A pesar de los grandes avances, ya mencionados, en el tratamiento de pacientes con NMP, estos continúan siendo pacientes complejos. Las terapias presentan potenciales efectos adversos y los pacientes suelen tener otras comorbilidades que llevan al uso de otros fármacos con el riesgo de interacciones farmacológicas.

Además de lo ya discutido en el capítulo 5 respecto a las IFF, en el contexto de pacientes ambulatorios, como es el caso del presente capítulo, cobran especial importancia otras interacciones como son las IFA y las interacciones fármaco planta medicinal (IFP).

El consumo de plantas medicinales es frecuente en nuestro país, generalmente como infusión.^{15,16}

Muchas de las plantas medicinales presentan componentes con acciones biológicas pudiendo ocasionar interacciones con los fármacos de la terapia del tipo PD. Adicionalmente algunos de sus componentes suelen presentar potencial para generar interacciones PK, ya sea mediante inhibición o inducción de enzimas responsables de la metabolización o de transportadores de eflujo afectando tanto la absorción y/o disposición de otros fármacos.^{17,18}

De forma similar a lo expuesto para las plantas medicinales, los alimentos también presentan el riesgo potencial de interactuar con los fármacos de la terapia, siendo el caso más frecuentemente reportado la inhibición de la isoenzima CYP3A4 por parte de los componentes del jugo de pomelo.¹⁹

En este contexto surge la necesidad de un enfoque multidisciplinario que permita abordar al paciente de manera integral, optimizando el tratamiento farmacológico con el fin de una terapia más segura y efectiva.

OBJETIVOS

Detectar potenciales IFF, IFA e IFP.

Analizar eventos adversos asociados a la terapia.

Evaluar adherencia al tratamiento.

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio observacional, prospectivo incluyendo a todos los pacientes atendidos en la policlínica de NMP crónicas del Hospital de Clínicas en el período de noviembre 2022 a diciembre 2023.

El Q.F. fue incorporado al equipo de seguimiento de pacientes de la policlínica. Durante la consulta médica se relevaron datos antropométricos, diagnóstico, otras enfermedades y comorbilidades, medicación, presencia de eventos adversos, hábitos (incluido consumo de plantas medicinales) y adherencia al tratamiento, Apéndice IX.

Durante las entrevistas con los pacientes fueron elaboradas planillas de seguimiento de la medicación, donde se listan los fármacos prescritos para el paciente con su pauta posológica y observaciones respecto a la hora y forma de administración. Estas planillas fueron entregadas y explicadas a los pacientes, Apéndice IX.

Posterior a la entrevista con el paciente se efectúa una búsqueda bibliográfica empleando buscadores como Google Scholar, Pubmed y Medscape para evaluar posibles IFF, IFA e interacción fármaco-planta medicinal, sugerencias respecto a la administración, RAs y precauciones y advertencias vinculadas a la terapia. En función de los hallazgos se elaboran informes para cada paciente, los cuales fueron discutidos con el equipo médico en la siguiente consulta del paciente.

La polifarmacia fue definida como la indicación entre 5 y 9 fármacos diarios e hiperpolifarmacia como la indicación de 10 o más fármacos diarios, tal como se estableció en capítulo 5.²⁰⁻²²

La adherencia fue evaluada empleando el SMAQ, tal como se describe en el Capítulo 3, previamente validado para enfermedades crónicas.^{23,24}

De acuerdo con el cuestionario, un paciente se clasifica como no cumplidor si contesta cualquier respuesta en el sentido de no adherencia, y en cuanto a las preguntas de cuantificación, si refiere haber perdido más de dos dosis en la última semana o refiere no haber tomado más de dos días completos la medicación en los últimos tres meses.

La imputabilidad de los eventos adversos fue realizada de acuerdo al algoritmo de Naranjo, adjudicándose como cierto (puntaje total ≥ 9), probable (puntaje total: 5-8), posible (puntaje total: 1-4), dudoso (puntaje total ≤ 0), tal como se describe en el Capítulo 1.²⁵ La severidad fue evaluada de acuerdo a CTCAE, versión 5.²⁶

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Durante el período del estudio se reclutaron 67 pacientes, con una media de 2 entrevistas por paciente (rango: 1 a 6 entrevistas). Los datos descriptivos de la población se muestran en la Tabla 38.

La mediana de fármacos prescritos por día fue de 4 (rango: 1-14). El 35% de las prescripciones relevadas correspondía a polifarmacia, siendo el 10% hiperpolifarmacia. La cantidad de fármacos prescritos al día fue significativamente menor ($p < 0,05$) que lo encontrado en pacientes hospitalizados, capítulo 5.

Tabla 38: Población de la policlínica de neoplasias mieloproliferativas crónicas entrevistada en el período de noviembre 2022 a setiembre 2023.

Edad, media (rango)	59 (20-88)
Sexo	
Femenino, n (%)	41 (61)
Diagnóstico	
LMC, n (%)	31 (46,3)
TE, n (%)	19 (28,4)
PV, n (%)	10 (14,9)
MF, n (%)	7 (10,4)

LMC: Leucemia mieloide crónica; TE: Trombocitemia esencial; PV: Policitemia vera; MF: Mielofibrosis primaria.

Las comorbilidades halladas con mayor frecuencia fueron hipertensión arterial ($n=21; 31\%$), diabetes ($n=7, 10\%$), artritis o artrosis ($n=7; 10\%$) y dislipemia ($n=6; 9\%$).

En la Tabla 39 se lista la comedicación con mayor frecuencia de prescripción. La alta frecuencia de prescripción de antihipertensivos, analgésicos, hipolipemiantes y antidiabéticos se condice con las patologías de mayor incidencia en la población relevada. Sin embargo, llaman la atención la frecuencia hallada para inhibidores de la secreción ácida y antiácidos, así como para psicofármacos.

Los datos respecto a la prescripción de psicofármacos a nivel mundial son dispares, sin embargo, existe consenso en que se observa una tendencia al alza, con duraciones de tratamiento mayores a lo recomendando de acuerdo a las guías de prescripción.^{27,28} Se plantea entonces un desafío a futuro en el seguimiento de la prescripción de estos fármacos para un uso adecuado de los mismos, que deberá ser acompañado de su desprescripción, con el fin de evitar los problemas asociados al uso de estos fármacos, dependencia, RAs e interacciones medicamentosas, junto a gastos excesivos en el sistema de salud. La alta frecuencia de prescripción de estos fármacos en la población Uruguayo ya había sido revelada por la VII Encuesta nacional sobre consumo de drogas

en la población general que reveló consumo de tranquilizantes en un 38.2% de la población, antidepresivos en un 14% e hipnóticos en un 10%.²⁹

En cuanto a la prescripción de inhibidores de la secreción ácida y antiácidos, para el 88% de los pacientes no se encontró una condición al momento de relevamiento que coincida con indicación de estos fármacos. Tal como fue discutido en capítulo 5, es importante recordar los criterios de gastro protección, en especial la duración del tratamiento, evitando una sobreutilización que conlleva riesgos y costos asociados.³⁰⁻³²

Tabla 39: Comedicación con mayor frecuencia de prescripción

	%
Antihipertensivos	37
Enalapril	22
Inhibidores de la secreción ácida y antiácidos	36
IBPs	21
Anti H ₂	13
Antiácidos	2
Psicofármacos	39
Analgésicos	25
Paracetamol	18
AINEs	7
Hipolipemiantes	25
Antidiabéticos	12

IBPs: Inhibidores de la bomba de protones. AINEs: Antiinflamatorios no esteroideos.

Al aplicar el cuestionario SMAQ se detecta un 33% de no adherencia, siendo las respuestas más frecuentes olvidar alguna vez su medicación (27%) y no tomar la medicación en el horario indicado (19%). Es sabido que una mala adherencia al tratamiento puede afectar significativamente la efectividad de éstos y por tanto la evolución del paciente. Es por ello que se trabajó en conjunto con los pacientes en búsqueda de estrategias que colaboraran con la optimización de la adherencia. Durante las consultas médicas en los casos de no adherencia asociados a olvidos se discutió con los pacientes distintos enfoques para mejorar la adherencia como alarmas en los celulares o tener la medicación a la vista. En cuanto a los pacientes que plantearon problemas con los horarios de la toma, fue acordado el mejor momento del día, en función de sus rutinas para realizar la toma.

Pacientes con diagnóstico de LMC

Los pacientes con LMC se encontraba en tratamiento con dasatinib (48%), imatinib (26%), nilotinib (10%) e HX (6%), los pacientes restantes (10%) se encontraban en TFR. Respecto a la administración de los ITKs, para imatinib se sugirió la toma con comidas dado que disminuye la incidencia de irritación gastrointestinal, para nilotinib se sugiere alejado de las comidas para evitar el aumento en biodisponibilidad y por lo tanto de efectos adversos y para dasatinib es indistinto, dejándolo a elección del paciente con el fin de favorecer la adherencia.³³⁻³⁵

Las advertencias en cuanto a la terapia con los ITKs son principalmente vinculadas a las RAs de estos fármacos. En la Tabla 40 se presentan las advertencias realizadas respecto a cada ITK.

Adicionalmente se realizan advertencias comunes a todos los ITKs respecto a la mielosupresión, retención de líquidos, prolongación del intervalo QT, disfunción tiroidea y el riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B.

La mielosupresión asociada al uso de los ITKs se debe tanto a la supresión de las células leucémicas como inhibición de la hematopoyesis no leucémica. Tras la reducción de la hematopoyesis de células leucémicas se requiere un tiempo para la recuperación de las células progenitoras dada la inhibición previa por parte de las células malignas. Por ello, en general se observa al inicio del tratamiento y suele limitarse a las primeras semanas o meses. Se destaca que la toxicidad hematológica es dosis dependiente y por tanto suele revertir tras la disminución de dosis o suspensión del tratamiento.⁴⁶

La prolongación del intervalo QT puede predisponer a la aparición de una taquicardia grave denominada TdP cuya aparición no es muy frecuente, pero se asocia a una elevada incidencia de muerte súbita.⁴⁸⁻⁵⁰ Esta reacción adversa se observa con mayor frecuencia para dasatinib (41,7%) y nilotinib (38,7%) que para imatinib (29,1%).⁵¹

Se debe valorar la existencia de factores de riesgo adicionales en el paciente como antecedentes de enfermedad cardíaca, hipotiroidismo no tratado, sexo femenino, edad > 65 años, alteraciones electrolíticas e interacciones farmacológicas.⁴⁸⁻⁵⁰

Tabla 40: Advertencias respecto a la terapia con inhibidores de la tirosín-quinasa.³⁶⁻⁶⁰

Imatinib	
Reacciones cutáneas	Se sugiere minimizar exposición directa al sol, indicando al paciente medidas de protección (ropa y protector solar). Informar al paciente de la posible presencia de estos eventos, con el fin de una detección temprana que permita tratar a los mismos y evitar así discontinuar el tratamiento.
Diarrea	Dada la alta frecuencia reportada para esta reacción adversa, 30% al 50% de los pacientes, monitorizar su presencia. Considerar que sólo el 1 al 5% suele ser grave. En caso de requerir un fármaco antidiarreico, loperamida es una opción (dosis inicial 4 mg, seguida de 2 mg cada 24 horas). Educar al paciente sobre las medidas no farmacológicas Monitorizar electrolitos en sangre para verificar que no existan pérdidas significativas de iones a causa de las diarreas frecuentes.
Hipoglicemia	Considerar hipoglicemia como posible reacción adversa, principalmente en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y evaluar un posible ajuste posológico de insulina.
Dasatinib	
Riesgo de sangrado	Existen reportes de efectos adversos hemorrágicos, que pueden deberse a la disfunción plaquetaria provocada por dasatinib que se ha observado en varios estudios tanto <i>in vivo</i> como <i>in vitro</i> . Revierten tras la suspensión del tratamiento.
Derrame pleural	El uso de dasatinib se ha asociado a mayor incidencia de derrame pleural que otros ITKs. Es de esencial importancia el seguimiento de los pacientes con el fin de una detección temprana de cualquier síntoma de derrame pleural.
Eventos cardíacos	Riesgo de prolongación del intervalo QT, insuficiencia cardíaca, derrame pericárdico, arritmias, palpitaciones e infarto de miocardio
Nilotinib	
Hiper glucemia	Un estudio de seguimiento sobre 836 pacientes mostró aumento en los niveles de glucosa para el 50% de los pacientes. A pesar de su alta incidencia, suelen manejarse de forma satisfactoria sin implicancias clínicas mayores.
Hiperlipidemias	Se ha demostrado un aumento de lípidos y mayor riesgo de enfermedad arterial periférica y cardiopatía isquémica asociadas al tratamiento con nilotinib.
Eventos cardiovasculares	En los ensayos clínicos y estudios post comercialización se han reportado RAs cardiovasculares, incluyendo enfermedad arterial oclusiva periférica, cardiopatía isquémica y acontecimientos isquémicos cerebrovasculares.

En cuanto a la disfunción tiroidea para imatinib se postula que el mecanismo puede asociarse a inducción de las UGTs, llevando a un aumento en el CL de hormonas tiroideas. Sin embargo, para dasatinib y nilotinib, no se conocen mecanismos plausibles

aún.⁵²⁻⁵⁴ A pesar de que en general, no se requiere tratamiento ni discontinuación del ITK es aconsejable el seguimiento de la función tiroidea en pacientes bajo tratamiento con estos ITKs.⁵²⁻⁵⁴

Tanto la FDA como la EMA han emitido alertas respecto al riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) asociado al uso de los ITKs, recomendando realizar serología previa al inicio de los tratamientos. En los casos de pacientes portadores de VHB, bajo tratamiento con ITKs, deben monitorizarse respecto a la aparición de signos y síntomas de infección activa. El mecanismo exacto por el cual se produce la reactivación no se conoce pero se cree que puede estar asociado a la pérdida de respuesta inmunológica.^{55,56}

Se registraron RAs para 13 de los 29 pacientes en tratamiento con ITKs, siendo el total de RAs registrados para este grupo de fármacos de 26. En la Tabla 41 se presentan las RAs para cada ITK junto a su imputabilidad y severidad. Las RAs hallados conciden con lo ya referenciado para estos fármacos.⁵⁷

A pesar del alto número de RAs registrados en su mayoría fueron leves (Grado 1: 73%) y moderados (Grado 2: 12%).

Las RAs hallados para imatinib fueron intolerancia gastrointestinal y toxicidad hematológica, lo cual está de acuerdo con la alta frecuencia reportada para éstos.⁵⁸ A pesar de que las RAs gastrointestinales suelen ser leves, pueden afectar la adherencia al tratamiento, es por ello importante advertir al paciente de su presencia y discutir medidas para minimizar su impacto, resaltando siempre la importancia de la adherencia al tratamiento. Dentro de las medidas para minimizar estas RAs se encuentran la toma con comidas, el uso de antieméticos y antidiarreicos, evitar comidas fritas y picantes y bebidas irritantes como alcohol y café.

La mielosupresión observada tanto para imatinib (38%) como dasatinib (20%), como se mencionó anteriormente está asociada a la inhibición que existe sobre las células madres que requerirán un tiempo para recuperarse. Por ello, se observa generalmente en los primeros meses de tratamiento siendo reversible.^{10,59}

Tabla 41: Frecuencia de reacciones adversas para los ITKs junto con su imputabilidad y severidad

	Imputabilidad	Severidad	n/N	%
Dasatinib				
Mielosupresión: Anemia, trombocitopenia, neutropenia y leucopenia	Probable	Grado 3 (67%) Grado 1 (33%)	3/15	20
Dolor costal	Probable	Grado 1	1/15	7
Sangrado ocular y alteración visual	Probable	Grado 4	1/15	7
Edema facial y de miembros inferiores	Probable	Grado 1	1/15	7
Mareo	Probable	Grado 1	1/15	7
Palpitaciones	Probable	Grado 1	1/15	7
Disnea	Probable	Grado 1	1/15	7
Cefalea	Probable	Grado 1	1/15	7
Astenia	Probable	Grado 1	1/15	7
Dolor abdominal	Probable	Grado 1	1/15	7
Dermatitis	Posible	Grado 1	1/15	7
Diabetes mellitus	Posible	Grado 2	1/15	7
Hipercolesterolemia	Posible	Grado 1	1/15	7
Diarrea	Posible	Grado 1	1/15	7
Imatinib				
Gastrointestinal: intolerancia digestiva, náuseas y vómitos, diarrea	Probable	Grado 1	3/8	38
Mielosupresión: anemia	Probable	Grado 1	2/8	25
Nilotinib				
Cutánea	Probable	Grado 1 (50%) Grado 2 (50%)	2/3	67
Hepatotoxicidad	Posible	Grado 2	1/3	33
Calambres	Probable	Grado 1	1/3	33
Alopecia	Posible	Grado 1	1/3	33

Las complicaciones hemorrágicas en el tratamiento con dasatinib han sido reportadas con una incidencia mayor a lo observado para otros ITKs, a pesar de continuar siendo baja, entre 8 y 24%. Sus formas de presentación van desde petequias y epistaxis a hemorragia digestiva y del Sistema Nervioso Central, incluso grado 3 o 4. Los sangrados en el tracto gastrointestinal son las RAs de este tipo observados con mayor frecuencia.⁶⁰ En nuestro estudio se registra sangrado ocular con alteración visual para un paciente, con severidad Grado 4 dada la pérdida completa de visión. Dicho paciente fue diagnosticado en noviembre 2021 iniciando HX como puente a imatinib presentando toxicidad hematológica. De febrero 2022 a junio 2022 se encontró bajo tratamiento con

imatinib, inicialmente 400 mg/día, aumentando a 600 mg/día dada la respuesta nula a pesar de una buena adherencia. En Setiembre 2022, tras tres meses de tratamiento con imatinib 600 mg/día presenta toxicidad hematológica que obliga a la suspensión del tratamiento. Posteriormente inicia dasatinib a dosis de 100 mg/día, suspendido también por toxicidad hematológica, posteriormente reinstalado y nuevamente suspendido por sangrado ocular derecho con pérdida de la agudeza visual. En mayo 2023 inicia Nilotinib, en tratamiento hasta la finalización de este estudio sin presencia de RAs. La comedición al momento de la reacción adversa por dasatinib era omeprazol y metformina, para los cuales no se cuenta con reportes de sangrados.

Se encuentra en la literatura un reporte de caso de hipema bilatateral tras dos semanas de tratamiento con dasatinib, resultando en pérdida completa de visión en el ojo derecho y limitada visión en el ojo izquierdo, cuyo desarrollo y evolución es de gran similitud a lo observado en nuestro estudio.⁶⁰

Se postulan varios mecanismos posiblemente involucrados en los sangrados asociados al uso de dasatinib. Principalmente, dasatinib provoca disfunción plaquetaria, por mecanismo desconocidos a la vez que inhibe la agregación plaquetaria y la adhesión a colágeno mediante la inhibición de quinasas de la familia SRC.⁶⁰⁻⁶² Además, afecta la proliferación del músculo liso vascular y angiogénesis mediante inhibición de PDGFR. Kreutzman *et al* demuestran que dasatinib altera el contacto célula-célula generando espacios entre las células del endotelio vascular juntamente con la activación de la miosina II no muscular por el aumento de proteínas-quinasa asociada a Rho, provocando contracción del vaso. Ambos procesos llevan a un aumento en la permeabilidad vascular.⁶³ La inducción de trombopoyesis ineficaz observada para dasatinib, generación de megacariocitos que no completan su maduración correctamente, también podría estar implicada.⁶⁰

Las RAs del tipo metabólicas, como diabetes mellitus e hiperlipidemias asociadas al uso de los ITK, se explican por la inhibición de múltiples quinasas, que en el caso de dasatinib incluyen a RIPK2, EGFR, c-KIT, cABL, p-cABL, PDGFβ, entre otras.⁶⁴ Para la paciente del presente estudio, dificulta la imputabilidad del evento adverso el hecho de no contar con registros previos que permitan confirmar la aparición de los eventos de forma posterior al tratamiento con dasatinib, sumado a la obesidad como posible causa alternativa.

En cuanto a las RAS de nilotinib, destacan la hepatotoxicidad, por su severidad, y las RAS cutáneas por su incidencia y severidad. Las RAs cutáneas, como rash, prurito y alopecia han sido reportado dentro de las RAs de mayor frecuencia tanto en los estudios clínicos como estudios de seguimiento en la práctica clínica.^{65,66}

En cuanto a la hepatotoxicidad, los ensayos clínicos originales informan elevaciones en los niveles de transaminasas de más de 5 veces el límite superior de lo normal en el 4%–9% de los pacientes y elevaciones menores se observaron en hasta el 15% de los pacientes. Estas fueron generalmente transitorias, normalizando con la continuación del tratamiento o después de una interrupción temporal del tratamiento y la reanudación del medicamento. La hiperbilirrubinemia, típicamente no conjugada, y la ictericia se han descrito en un pequeño porcentaje de pacientes. No se observaron RAs de grado 4 (bilirrubina total 10 veces el límite superior de lo normal), y el efecto fue reversible a pesar de la continuación de la terapia.⁶⁷

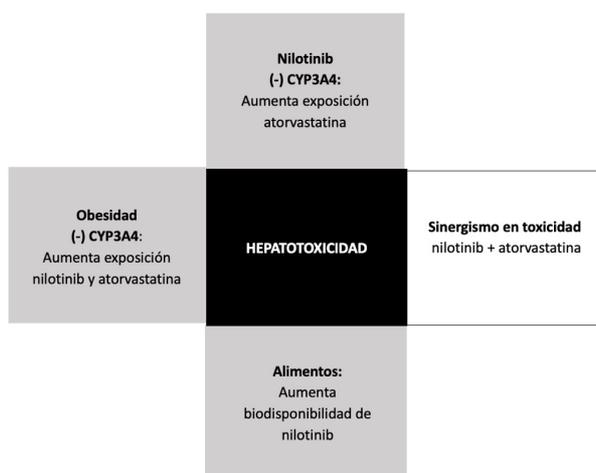
En nuestro estudio, se observa hepatotoxicidad grado 2 (Bilirrubina total 2,24 mg/dL, Bilirrubina indirecta: 1,56 mg/dL, AST: 55 U/L, ALT: 71 U/L, GGT: 110 U/L y FA: 133 U/L) para 1 de los 3 pacientes bajo tratamiento con nilotinib, categorizado como posible.

En esta paciente existen factores adicionales que pueden asociarse al desarrollo de esta reacción adversa: interacción farmacocinética, farmacodinámica y el efecto de la comida y la obesidad sobre la farmacocinética, Figura 20. La paciente se encontraba recibiendo tratamiento con atorvastatina, fármaco que también cuenta con riesgo de elevación de las enzimas hepáticas. A su vez, a este posible sinergismo farmacodinámico se suma una posible interacción farmacocinética ocasionada por la inhibición de nilotinib sobre la CYP3A4 enzima responsable del metabolismo de atorvastatina, llevando a una mayor exposición y por tanto mayor riesgo de RAs.^{67–74} Adicionalmente, la paciente presentaba obesidad severa (IMC=52,4), otro factor que puede influir sobre la farmacocinética tanto de nilotinib como atorvastatina. Varios estudios han demostrado que la obesidad presenta un efecto inhibitorio sobre la CYP3A4 el cual puede deberse al aumento en las citoquinas proinflamatorias en esta población. La vía principal de metabolización de nilotinib y atorvastatina es mediante CYP3A4 por tanto su inhibición llevará a una mayor exposición de ambos.^{75–81}

La paciente relata estar realizando la toma de nilotinib junto a las comidas, cuando fue registrada la elevación de las transaminasas. La administración con comidas grasas

aumenta la absorción de nilotinib por varios mecanismos: aumento de la solubilidad del fármaco por la presencia de sales biliares y por el propio contenido graso de la comida, aumento del flujo sanguíneo y retraso del vaciamiento gástrico. Se ha reportado un aumento de la $C_{m\acute{a}x}$ y del ABC de 82 y 112% respectivamente, tras la administración de nilotinib media hora después de una comida grasa en voluntarios sanos, mientras que con una comida con bajo contenido graso el aumento es de 33-55% y 15-29%. Adicionalmente, un estudio en pacientes con LMC, reveló un aumento en ABC de nilotinib del 50% al administrarse con comida grasa.⁸²

Figura 20: Posibles factores desencadenantes de hepatotoxicidad observada como reacción adversa a nilotinib.



Cuadros en gris corresponden a interacciones farmacocinéticas. Cuadros en blanco corresponden a interacciones farmacodinámicas.

En el presente estudio, tras separar la toma de nilotinib de las comidas y suspenderse la atorvastatina, mejora el funcional hepático, pasando a un grado 1 por los valores de bilirrubina y GGT (Bilirrubina total 1,37 mg/dL, bilirrubina indirecta: 0,54 mg/dL, GGT: 77 U/L), normalizando ALT y AST (AST: 20U/L, ALT: 20 U/L).

Pacientes con diagnóstico de PV, TE y MF

Los pacientes con TE se encontraban bajo tratamiento con HX+AAS (n=14), HX+clopidogrel (n=1), interferón+AAS (n=1), AAS (n=1), encontrándose los restantes pacientes (n=2) sin tratamiento farmacológico.

El tratamiento de los pacientes con PV era HX+AAS (n=8), HX+clopidogrel (n=1) e HX (n=1).

En el caso de MF los pacientes se encontraban recibiendo HX+AAS (n=4), HX solo (n=1), ruxolitinib (n=1) y anagrelide (n=1).

La indicación de clopidogrel corresponde a pacientes con alergia a AAS y el paciente con ruxolitinib es un paciente con MF que presenta hepatoesplenomegalia y síntomas constitucionales, sin ser candidato a trasplante. La paciente en tratamiento con interferón se debe al deseo de la paciente de buscar un embarazo ya que la HX se encuentra contraindicada en el embarazo por ser teratogénica y atravesar la placenta.^{83,84}

Las advertencias realizadas respecto a la terapia de los pacientes con PV, TE y MF se resume en la Tabla 42.

Tabla 42: Advertencias relacionadas a la administración de HX, ruxolitinib y anagrelide.^{83,85-91}

Fármaco	Advertencia	Sugerencia
Hidroxiurea	Úlceras	Se han reportado ulceraciones principalmente en pies y piernas. En caso de aparición se debe suspender el tratamiento.
	Insuficiencia renal	Reducir la dosis y seguimiento estricto de los parámetros hematológicos
Ruxolitinib	Aumento de lípidos	Dado que la terapia se asocia a un aumento tanto de colesterol como triglicéridos, se sugiere su seguimiento.
	Insuficiencia hepática	Ajuste de dosis. En pacientes con insuficiencia hepática se observa una disminución del clearance, aumento de la semivida de eliminación y exposición total al fármaco.
	Insuficiencia renal	A pesar de que la insuficiencia renal no ha demostrado modificar los parámetros farmacocinéticos de ruxolitinib, si se ha visto modificada la exposición a sus metabolitos, para los cuales se observan mayores concentraciones plasmáticas y la $t_{1/2}$ aumenta. Esto podría llevar a un aumento de los efectos en pacientes con insuficiencia renal por la acumulación de metabolitos activos.
Anagrelide	Insuficiencia hepática	A pesar de no contar con estudios específicos en esta población es de esperar que la insuficiencia hepática tenga un gran impacto en la exposición al fármaco. No se recomienda su administración en casos de insuficiencia moderada o intensa. Evaluación muy cuidadosa en casos de insuficiencia leve.
	Eventos cardiovascular-vasculares	Su uso se asocia a eventos como insuficiencia cardiaca congestiva, <i>torsade de pointes</i> , taquicardia ventricular o cardiomiopatía. Considerar factores de riesgo para estos eventos previo al inicio de la terapia, incluyendo coadministración con fármacos que prolongan intervalo QT o provocan hipopotasemia.

Se registraron 8 RAs para los 29 pacientes en tratamiento con HX (28%). En la Tabla 43 se presentan las RAs junto a su imputabilidad y severidad.

Tabla 43 : Frecuencia de reacciones adversas para hidroxiurea junto con su imputabilidad y severidad

	Imputabilidad	Severidad	n/N	%
Mielosupresión	Probable	Grado 2 (67%); Grado 3 (33%)	3/29	10
Intolerancia gastrointestinal	Posible	Grado 1 (33%); Grado 2 (67%)	3/29	10
Úlceras en piernas	Probable	Grado 2	1/29	3
Aumento de las enzimas hepáticas	Probable	Grado 1	1/29	3

Tal como ha sido reportado previamente, el uso de HX es en general bien tolerado. Los trastornos gastrointestinales y toxicidad hematológica observados, se encuentran dentro de las RAs frecuentes de acuerdo a la literatura y suelen ser dosis dependiente.^{12,92} Las RAs tales como úlceras y alteración de las enzimas hepáticas, si bien también se encuentran referenciados en literatura suelen ser menos frecuentes.^{12,92}

Las úlceras cutáneas dolorosas, son de las RAs más problemáticas de la terapia con HX. La aparición de úlceras en piernas u otro tipo de manifestaciones mucocutáneas a cualquier dosis de HX se considera un criterio de intolerancia al fármaco que requiere discontinuación del tratamiento hasta resolución de la reacción adversa.^{83,85} En nuestro estudio la HX fue suspendida de forma temporal, observándose mejoría.

Los casos de mielosupresión fueron resueltos mediante disminución de la dosis, suspensión temporal del fármaco o administración de filgrastim.

Interacciones

Del total de 144 relevamientos, se hallaron IFF para el 36%, IFP para 16% e IFA para el 5%.

Se detectaron 20 potenciales IFF que involucran ITKs, siendo su mayoría del tipo farmacocinético (65%), Tabla 44. Dentro de éstas, en el 46% el ITK era el fármaco objeto, ocurriendo la interacción por disminución en la solubilidad por coadministración con IBP

o anti-H₂ (n=4), aumento de su metabolismo por inducción de CYP3A4 (n=2) o inhibición de P-gp (n=1).

Tabla 44: Interacciones farmacocinéticas que involucran inhibidores de la tirosinquinasa.

ITK como fármaco objeto			
ITK	Fármaco precipitante	Mecansimo	Efecto
Dasatinib	Omeprazol		
Dasatinib	Lansoprazol	↓ solubilidad	↓ [ITK]
Dasatinib	Famotidina		
Nilotinib	Omeprazol		
Imatinib	Fenitoína	Inducción de CYP3A4	
Dasatinib	Atorvastatina	Inhibición de Pg-P	↑ [Dasatinib]
ITK como fármaco precipitante			
ITK	Fármaco objeto	Mecansimo	Efecto
Dasatinib/ Imatinib	Amlodipina	Inhibición de CYP3A4	↑ [Amlodipina]
Imatinib/ Nilotinib	Atorvastatina		↑ [Atorvastatina]
Dasatinib	Ibuprofeno	Inhibición de CYP2C8	↑ [Ibuprofeno]
Imatinib	Paracetamol	inhibición de UGT	↑ [NAPQI]

P-gp: P-glicoproteína; UGT: uridinadifosfato glucuroniltransferasa; ITK: inhibidores de la tirosinquinasa; NAPQI: metabolito hepatotóxico

La solubilidad tanto de dasatinib como nilotinib es pH-dependiente, siendo por tanto su absorción en el tracto gastrointestinal óptima a un pH intragástrico bajo. Sin embargo, cuando éste es elevado, debido al uso simultáneo de IBP o antagonistas H₂, la solubilidad y por ende la biodisponibilidad pueden disminuir significativamente.⁹³⁻⁹⁷ Es aconsejable en estos casos, evaluar la posibilidad de emplear antiácidos como hidróxido de magnesio y aluminio, separando la toma hasta 2 horas antes o 2 horas después de la administración del ITK.⁹⁷

Imatinib, dasatinib y nilotinib son metabolizados principalmente por CYP3A4.^{69,97-102} Si bien esta enzima se encuentra principalmente en el hígado, también se localiza en el intestino delgado en donde juega un rol importante en el metabolismo pre-sistémico y por ende en la biodisponibilidad de estos ITKs.^{103,104} La administración concomitante con fármacos inductores de CYP3A4 puede llevar a una reducción en la exposición de los ITKs. Debe considerarse que la inducción enzimática suele deberse a un aumento en la expresión enzimática y por tanto existe una demora en el efecto.¹⁰⁴ Se cuenta con

reportes de fallas terapéuticas en tratamientos con imatinib, al coadministrar DFH, inductor de CYP3A4.^{2,3} En el caso de nuestro estudio, existió coadministración de ambos fármacos en una paciente que se encontraba en tratamiento con DFH desde hace varios años con adecuado control de sus crisis, considerando el riesgo que implica el cambio en el tratamiento antiepiléptico, no sería aconsejable un cambio. La paciente ya se encontraba con la dosis máxima de imatinib, 800 mg, por lo que simplemente se sugiere el seguimiento de la respuesta molecular.

Dasatinib, al igual que imatinib y nilotinib, son sustratos de P-gp y breast cancer-resistant protein (BCRP),^{69,98-102} siendo esta otra fuente potencial de interacción. Estos transportadores de eflujo, localizados en lugares estratégicos como a nivel de la membrana apical de las células del epitelio intestinal y a nivel de la membrana del canalículo biliar, aumenta la eficiencia metabolizadora de la CYP3A4 ya que evitan que la concentración en el interior del enterocito y hepatocito llegue a saturar su capacidad enzimática, afectando tanto la biodisponibilidad como disposición de los ITKs.^{69,98-100,105-107} A su vez, las células blanco cancerosas también expresan los mencionados transportadores de eflujo en su membrana, bombeando el fármaco fuera de la célula.¹⁰⁸⁻¹¹¹ Es por ello, que la inhibición de la P-gp por atorvastatina, puede llevar a un aumento tanto de las concentraciones plasmáticas como intracelulares en las células blanco de dasatinib.⁶⁹

Además de ser sustrato, algunos ITK como dasatinib, imatinib y nilotinib son inhibidores enzimáticos, convirtiéndose ellos en fármacos precipitantes. En el presente estudio se hallaron interacciones causadas por inhibición de CYP3A4 (n=4), inhibición de CYP2C8 (n=1) e inhibición de UGT (n=1) por parte de los ITKs, Tabla 44. En estos casos deben remplazarse los fármacos objeto por alternativas más seguras o en caso de coadministrarse vigilar la presencia de posibles efectos adversos y evaluar la necesidad de una reducción de dosis.

En cuanto a las interacciones farmacodinámicas, Tabla 45, las mismas están asociadas a la coadministración de fármacos que compartan o puedan agravar las RAs de los ITKs como ser prolongación del intervalo QT (n=5), hemorragias (n=4) y hepatotoxicidad (n=1).

Tabla 45: Interacciones farmacodinámicas que involucran inhibidores de la tirosín-quinasa.

ITK	Fármaco	Motivo
	Quetiapina	
	Amitriptilina	
Dasatinib	Escitalopam	Prolongación de QT
	Cilostazol	
	Risperidona	
	AAS	
	Escitalopam	
Dasatinib	Cilostazol	Riesgo de sangrado
	Risperidona	
Imatinib	Paracetamol	Hepatotoxicidad

Como ya fue discutido anteriormente imatinib, dasatinib, nilotinib y ponatinib presentan riesgo de prolongación del intervalo QT.^{93,69} Es por ello que el uso conjunto con fármacos como quetiapina, amitriptilina, escitalopram, cilostazol y risperidona, aumentan el riesgo de esta reacción adversa. En caso de no poder evitar su coadministración, se aconseja realizar un seguimiento del paciente con monitoreo mediante ECG, seguimiento de los niveles séricos de magnesio y potasio (corregir hipopotasemia y/o hipomagnesemia) y advertir al paciente sobre síntomas de consulta precoz y situaciones que pueden llevar a un aumento del riesgo como gastroenterocolitis (que pueden ocasionar hipopotasemia).⁴⁸⁻⁵⁰ Siempre se debe valorar además la existencia de factores de riesgo adicionales en el paciente como antecedentes de enfermedad cardíaca, hipotiroidismo no tratado, sexo femenino, edad > 65 años y alteraciones electrolíticas.⁴⁸⁻⁵⁰

Las RAs hemorrágicos reportados para la terapia con dasatinib hacen que exista un aumento del riesgo al coadministrarse con fármacos como AAS, escitalopram, cilostazol y risperidona que comparten dicha reacción adversa.^{112,113}

La interacción imatinib-paracetamol es tanto farmacocinética como farmacodinámica. Se han referenciado casos de hepatotoxicidad al coadministrar imatinib y paracetamol. La interacción farmacodinámica se da por un sinergismo en la hepatotoxicidad reportada para ambos fármacos.¹¹⁴ Mientras que la interacción farmacocinética se podría deber a una inhibición por parte de imatinib de la glucuronidación de

paracetamol, siendo compensada por las otras vías metabólicas que llevan a un aumento del metabolito hepatotóxico, NAPQI.¹⁵ Por lo antes expuesto, debe evitarse en lo posible el uso de paracetamol en pacientes en tratamiento con imatinib y en caso de coadministrarse se sugiere una dosis diaria máxima de 1000 mg de paracetamol, con monitorización de la función hepática.¹¹⁷

Adicionalmente, existió una potencial interacción advertida al cuerpo médico de forma previa a la incorporación de los fármacos a la terapia. Un paciente con nilotinib contaba con diagnóstico de infección por *Helicobacter pylori*, siendo el tratamiento de primera línea claritromicina junto a amoxicilina, metronidazol y un IBP. La coadministración de nilotinib con claritromicina, inhibidor de P-gp y CYP3A4, podría llevar a un aumento en la exposición de nilotinib y por tanto mayor riesgo de RAs.^{33,100,118} A su vez, ambos fármacos presentan riesgo definido de aumento del intervalo QT.⁴⁸ Considerando que el aumento del intervalo QT es un efecto dependiente de la exposición, la cual, como se discute anteriormente, puede estar aumentada, es de esperar un riesgo alto de esta reacción adversa al coadministrar claritromicina y nilotinib por lo que se desaconseja su uso y se sugiere evaluar alternativas al tratamiento antibiótico. En este contexto, el cuerpo médico realiza interconsulta con cardiología y gastroenterología, resolviendo como tratamiento levofloxacino junto a amoxicilina, omeprazol y subsalicilato de bismuto. Una vez definido este tratamiento, se advierte al cuerpo médico que levofloxacina también presenta riesgo definido de aumento del intervalo QT pero a diferencia de claritromicina no presenta la interacción farmacocinética que podría llevar a aumento en la exposición de nilotinib, se sugiere monitorear los niveles de magnesio y potasio, y realizar seguimiento mediante electrocardiogramas.^{48,69}

En cuanto a los fármacos indicados para la terapia de TE, PV y MF no se detectaron potenciales interacciones para HX, interferón y ruxolitinib. Si fueron detectadas interacciones para AAS y clopidogrel, Tabla 46.

Tabla 46: Interacciones fármaco-fármaco que involucran AAS y Clopidogrel

Fármaco 1	Fármaco 2	PK/PD	Motivo
AAS	Sertralina Escitalopram	PD	Aumento del riesgo de sangrado
Clopidogrel	Escitalopram	PK/PD	Posible ↑ [Escitalopram] por competencia por el metabolismo de CYP2C19; riesgo de sangrado y de síndrome serotoninérgico
Clopidogrel	Omeprazol	PK	↓ [Metabolito activo] (por inhibición de CYP2C19)

PD: farmacodinamia; PK: farmacocinética

Al coadministrar AAS o clopidogrel con inhibidores de la recaptación de serotonina como sertralina y escitalopram, podría existir un sinergismo en los efectos antiagregantes plaquetarios aumentando el riesgo de sangrado. Estos fármacos pueden inhibir el transporte de la serotonina del plasma hacia el interior de las plaquetas, llevando a una disminución de las reservas de serotonina en los gránulos plaquetarios. Esto lleva a un riesgo de inhibición de la amplificación de la agregación plaquetaria ya que las plaquetas no tienen la capacidad de sintetizar serotonina.^{112,113} Según distintos estudios, el uso de estos fármacos incrementa el riesgo de sangrado digestivo entre 1,6 y 3 veces.^{119,120}

En el caso específico de la coadministración de clopidogrel y escitalopram, a lo mencionado en el párrafo anterior, se suma una posible interacción farmacocinética. Ambos fármacos son metabolizados por CYP2C19, pudiendo existir competencia por el sitio de unión a dicha enzima, provocando una saturación de su capacidad y por tanto disminución del metabolismo de ambos fármacos. Esto es de especial importancia en caso de pacientes cuyo polimorfo de CYP2C19 corresponde a un metabolizador lento, como lo reportado por Wu *et al.* Dado que clopidogrel es un profármaco, una disminución en su metabolización llevaría a una menor activación y posible pérdida de efectividad. Por el contrario, en el caso de escitalopram existirá un aumento en la exposición al fármaco, con riesgo de observarse RAs asociadas al mismo, como la hiponatremia y el síndrome serotoninérgico.¹²¹⁻¹²³ Debido a que en nuestro estudio se desconoce la genética de la paciente, es importante realizar un estrecho seguimiento, considerando la posibilidad de una pobre activación de clopidogrel y RAs vinculadas a escitalopram.¹²¹

Adicionalmente se detecta la potencial interacción farmacocinética al coadministrar clopidogrel y omeprazol. Se ha demostrado que el omeprazol interfiere con la activación

del clopidogrel. Esto se debe a que tanto el omeprazol como otros IBPs como el esomeprazol, son potentes inhibidores de la enzima CYP2C19, la cual es responsable de la activación del profármaco clopidogrel.^{124,125} En nuestro estudio se sugirió re-evaluar la necesidad de administración de omeprazol, no detectándose un motivo de su indicación, lo que lleva a una desprescripción por parte del cuerpo médico.

En cuanto a las interacciones farmacológicas del resto de la terapia, sin involucrar a los fármacos implicados en el tratamiento de neoplasias mieloproliferativas, se detectaron 18 potenciales interacciones, siendo principalmente del tipo farmacodinámico (95%), Tabla 47. Nuevamente destacan la coadministración de fármacos con riesgo de prolongación del intervalo QT, 38% de las interacciones farmacodinámicas.

Se detectaron 4 potenciales IFA: enalapril-potasio, atenolol-jugo de naranja e imatinib o dasatinib-jugo de pomelo.

En pacientes tratados con enalapril, el mecanismo de acción propio del fármaco puede provocar un aumento en los niveles de potasio, por eso se sugiere una dieta baja en potasio y monitorizar los niveles de potasio en sangre.¹²⁶

Lilja *et al.* reportan la interacción entre jugo de naranja y atenolol, observando una disminución en la biodisponibilidad y en consecuencia una reducción de $C_{m\acute{a}x}$ y ABC en 49 y 40%.¹²⁷ Dado que tanto jugo de naranja como de manzana inhiben a los transportadores de influjo OATP1A2 y OATP2B1 y que estudios *in-vitro* sugieren que la absorción de atenolol a nivel intestinal se encuentra mediada por dichos transportadores, se cree que este puede ser el mecanismo responsable de la disminución de la biodisponibilidad.¹⁰²

El jugo de pomelo presenta un alto potencial inhibitorio de la enzima CYP3A4, responsable del metabolismo de imatinib y dasatinib, por ello el consumo conjunto puede llevar a un aumento de la biodisponibilidad de estos fármacos y por tanto mayor riesgo de RAs.^{69,128}

Tabla 47: Interacciones fármaco-fármaco sin incluir fármacos implicados en el tratamiento de neoplasias mieloproliferativas

Interacciones PD				
Fármaco 1	Fármaco 2	Fármaco 3	Fármaco 4	Motivo
Sertralina	Famotidina	Quetiapina	-	
Domperidona	Pantoprazol	-	-	Prolongación del intervalo QT
Ciprofloxacino	Voriconazol	Omeprazol	-	
Escitalopram	Risperidona	-	-	Prolongación del intervalo QT; Riesgo de sangrado
Escitalopram	cilostazol	-	-	
Furosemide	Sertralina	-	-	Prolongación del intervalo QT; Hiponatremia
Amlodipina	Dapaglifozina	-	-	
Amlodipina	Insulina	-	-	Riesgo hipoglicemia
Amlodipina	Metformina	-	-	
Enalapril	Insulina	-	-	
Terazosina	Carvedilol	Amlodipina	-	Hipotensión
Dapagliflozina	Atenolol	Amlodipina	Enalapril	
Quetiapina	Memantina	-	-	Exacerbación efectos anticolinérgicos
Quetiapina	Zolpidem	-	-	
Quetiapina	Alprazolam	-	-	Riesgo sedación
Quetiapina	Clonazepam	-	-	
Interacciones PK				
Fármaco 1	Fármaco 2	Fármaco 3	Fármaco 4	Motivo
Carvedilol	Sertralina	-	-	↑[Carvedilol] (por inhibición de CYP2D6 e inhibición de P-gp)

El 25% de los pacientes consumía al menos una planta medicinal. Para dichos pacientes se hallaron 42 potenciales interacciones con los fármacos de la terapia, Tabla 48. El 67% corresponden a interacciones farmacocinéticas, siendo el mecanismo principal involucrado la inhibición o inducción de enzimas del CYP450.^{17,129,130} En cuanto a las interacciones farmacodinámicas (29%) son ocasionadas por los efectos sinérgicos diuréticos, antiagregantes o anticoagulantes, hipolipemiantes, hipoglucemiantes y sedantes de algunas de las plantas medicinales.^{18,131-133} El 5% restante corresponde a

interacciones farmacodinámicas y farmacocinéticas de forma simultánea, existiendo una inhibición de la CYP3A4 por las plantas medicinales involucradas [Carqueja (*Baccharis trimera*) y Clavo de olor (*Syzygium aromaticum*)] que pueden provocar un aumento de la exposición a los fármacos objeto (dasatinib y rivaroxaban, respectivamente). A su vez dado que carqueja posee sustancias con potencial de inhibir COX-1 y clavo de olor presenta efecto antiagregante plaquetario, puede existir sinergismo con dasatinib y rivaroxaban, respectivamente, aumentando el riesgo de sangrado.^{134,135}

Debe considerarse que la relevancia clínica de las interacciones con plantas medicinales puede cambiar de acuerdo con la frecuencia y forma de consumo y por la variabilidad de la composición fitoquímica propia de los productos naturales.

Tabla 48: Interacciones fármaco-planta medicinal.^{17,18,95,106,129,131,132,134–147}

Interacciones PK		
Planta medicinal	Fármaco objeto	Mecanismo
Cedrón (<i>Aloysia citriodor</i>)	Imatinib Dasatinib	Inhibición de CYP3A4 y P-gp
	Fenitoína	Inhibición CYP2C9
	Finasteride	Inhibición de CYP3A4
	Atorvastatina Amlodipina Clonazepam Escitalopram	Posible inhibición de CYP3A4
Té verde (<i>Camellia sinensis</i>)	Atorvastatina	Inhibición de P-gp
Manzanilla (<i>Matricaria chamomilla</i>)	Dasatinib Bisoprolol Domperidona Atorvastatina	Inducción de CYP3A4
	Diazepam	Inducción de CYP3A4 y CYP2C19
	Amitriptilina	Inducción de CYP2C19
Clavo de olor (<i>Syzygium aromaticum</i>)	Atorvastatina	Posible inhibición de CYP3A4
Alcaucil (<i>Cynara scolymus</i>)	Atorvastatina Bisoprolol Bicalutamida	Inhibición de CYP3A4

Gingko (<i>Gingko biloba</i>)	Imatinib Alprazolam Quetiapina	Inducción de CYP3A4
	Fluvoxamine	Inducción de CYP3A4 y CYP2C19
Cedrón (<i>Aloysia citriodor</i>) + Menta (<i>Mentha x piperita</i> L.)	Bisoprolol Diazepam	Menta posible inhibidor de CYP3A4; cedrón inhibidor de CYP3A4
	Domperidona	Menta posible inhibidor de CYP3A4; cedrón inhibidor de CYP3A4 y CYP1A2
	Atorvastatina	Menta posible inhibidor de CYP3A4; cedrón inhibidor de CYP3A4 y P-gp
Cedrón (<i>Aloysia citriodor</i>) + Manzanilla (<i>Matricaria chamomilla</i>)	Famotidina	Cedrón y manzanilla inhibidores de CYP1A2

Interacciones PD

Planta medicinal	Fármaco objeto	Mecanismo
Menta (<i>Mentha x piperita</i> L.)	AAS	Inhibición de la agregación plaquetaria: riesgo de sangrado
	Dasatinib+Risperidona+Escitalopram	
Guaco (<i>Mikania micrantha</i>)	Rivaroxaban	Efecto anticoagulante: riesgo de hemorragias
Malva (<i>Malva parviflora</i>)	Hidroclorotiazida+Amlodipina+Carvedilol	Efecto diurético: riesgo de hipotensión
Quiebra piedra (<i>Phyllanthus niruri</i>)	Losartán	
Cola de caballo (<i>Equisetum giganteum</i>)	Propranolol	
Carnicera (<i>Conyza bonariensis</i>)	Bisoprolol	
Alcaucil (<i>Cynara scolymus</i>) Cola de caballo (<i>Equisetum giganteum</i>)	Furosemide Espironolactona	Efecto diurético: riesgo de hipotensión y desequilibrio electrolítico
Malva (<i>Malva parviflora</i>) + Salvia (<i>Salvia officinalis</i>)	Atorvastatina	Efecto hipolipemiente de malva y salvia: sinergismo
Tilo (<i>Tilia platyphyllos</i>)	Diazepam	Efecto sedante: sinergismo
Cola de caballo (<i>Equisetum giganteum</i>) + Sarandí blanco (<i>Phyllanthus sellowianus</i>)	Espironolactona	Cola de caballo y sarandí blanco poseen efecto hipoglucemiante mientras que espironolactona pueden enmascarar los síntomas de hipoglicemia

Interacciones PK + PD		
Planta medicinal	Fármaco objeto	Mecanismo
Carqueja (<i>Baccharis trimera</i>)	Dasatinib	Inhibición de CYP3A4 + sinergismo en el riesgo de sangrado
Clavo de olor (<i>Syzygium aromaticum</i>)	Rivaroxaban	

Se hallaron 4 pacientes que consumían cannabinoides, 3 de ellos como uso adulto (fumado) y 1 como gotas orales de cannabidiol (CBD). Para estos casos las interacciones halladas se representan en la Tabla 49. Los cannabinoides han mostrado ser inhibidores de CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4 y CYP2D6 y de las UGTs. En algunos casos la administración crónica del CBD puede llevar a la inducción de la isoenzima CYP3A4. Asimismo, el CBD es inhibidor de los transportadores de eflujo Pg-P y BCRP.¹⁴⁸⁻¹⁵²

Tabla 49: Interacciones fármaco-cannabinoides

PK/PD	Fármaco objeto	Mecanismo
PK	Tramadol	Inhibición de CYP2D6 (responsable de formación del metbaolito activo)
	Codeína	Inhibición de CYP2D6: puede disminuir la formación de morfina
	Imatinib	Inhibición o inducción de CYP3A4; inhibición de Pg-p
	Dasatinib	
	Atorvastatina	
	Ketoprofeno	Inhibición de CYP2C9 y CYP2D6
	Ibuprofeno	Inhibición de CYP2C9, CYP3A4, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6
PD	AAS	CBD inhibe la agregación plaquetaria

La inhibición por parte de CBD de CYP2D6 puede llevar a una pérdida de efectividad analgésica tanto de tramadol como codeína.^{153,154} Contrariamente, puede verse una mayor exposición al fármaco por inhibición por parte de los cannabinoides de CYP2C9, CYP3A4, CYP2B6, CYP2C19 y CYP2D6 para ibuprofeno y por inhibición de CYP2C9 y CYP2D6 para ketoprofeno.¹⁴⁸⁻¹⁵² Mientras que, para imatinib, dasatinib y atorvastatina es más difícil de predecir cual será el efecto final ya que podría existir una inhibición de CYP3A4 por parte de los cannabinoides llevando a mayor exposición de los fármacos

objetos y por tanto mayor riesgo de RAs o contrariamente la inducción de CYP3A4, reportada para CBD en algunos casos de administración crónica, podría disminuir la exposición y llevar a pérdida de efectividad.¹⁴⁸⁻¹⁵²

A estas interacciones farmacocinéticas mencionadas de los cannabinoides se suma la posible interacción farmacodinámica al coadministrar con AAS ya que CBD puede provocar inhibición de la agregación plaquetaria.¹⁵⁵

CONCLUSIONES

Se detecta un alto número de potenciales interacciones farmacológicas en la terapia de los pacientes atendidos en la policlínica de NMP crónicas. Los fármacos involucrados en las interacciones no corresponden únicamente a indicaciones por hematología, lo cual plantea el desafío de la búsqueda de mecanismos para el diálogo con otras especialidades, favoreciendo la mirada integral del paciente.

La frecuencia de consumo de plantas medicinales y las potenciales interacciones detectadas para las mismas, revelan la gran importancia de interrogar sobre su uso.

La no adherencia hallada, las advertencias de la terapia y las RAs evaluadas, muestran la complejidad de estas terapias. Los pacientes deben estar informados sobre las consecuencias de una baja adherencia, las posibles RAs, conociendo como detectarlos, la importancia de su comunicación y sobre todo la posibilidad de su manejo evitando suspensiones de la terapia.

Adicionalmente, el trabajo en conjunto, demuestra una vez más que los grupos multidisciplinarios permiten una sinergia que redundará en terapias más efectivas y seguras, con potencial de mejorar la calidad de vida de los pacientes y reducir los costos de salud.

REFERENCIAS

1. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood*. 2022;140(11):1200-1228. doi:10.1182/blood.2022015850
2. Khoury JD, Solary E, Abla O, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic

- Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1703-1719. doi:10.1038/s41375-022-01613-1
3. Saussele S, Richter J, Guilhot J, et al. Discontinuation of tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukaemia (EURO-SKI): a prespecified interim analysis of a prospective, multicentre, non-randomised, trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(6):747-757. doi:10.1016/S1470-2045(18)30192-X
 4. Etienne G, Guilhot J, Rea D, et al. Long-Term Follow-Up of the French Stop Imatinib (STIM1) Study in Patients With Chronic Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol*. 2017;35(3):298-305. doi:10.1200/JCO.2016.68.2914
 5. Pavlovsky C, Abello Polo V, Pagnano K, et al. Treatment-free remission in patients with chronic myeloid leukemia: recommendations of the LALNET expert panel. *Blood Adv*. 2021;5(23):4855-4863. doi:10.1182/bloodadvances.2020003235
 6. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020;34(4):966-984. doi:10.1038/s41375-020-0776-2
 7. Deininger MW, Shah NP, Altman JK, et al. Chronic Myeloid Leukemia, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Netw*. 2020;18(10):1385-1415. doi:10.6004/jnccn.2020.0047
 8. Guía de Diagnóstico y tratamiento en Leucemia Mieloide Crónica. Unidad Académica de Hematología, Grupo Uruguayo de Neoplasias Mieloides Crónicas; 2016.
 9. Réa D, Hughes TP. Development of asciminib, a novel allosteric inhibitor of BCR-ABL1. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2022;171:103580. doi:10.1016/j.critrevonc.2022.103580
 10. Steegmann JL, Baccarani M, Breccia M, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management and avoidance of adverse events of treatment in chronic myeloid leukaemia. *Leukemia*. 2016;30(8):1648-1671. doi:10.1038/leu.2016.104
 11. Tefferi A, Vannucchi AM, Barbui T. Essential thrombocythemia: 2024 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. 2024;99(4):697-718. doi:10.1002/ajh.27216
 12. Duminuco A, Harrington P, Harrison C, Curto-Garcia N. Polycythemia Vera: Barriers to and Strategies for Optimal Management. *Blood Lymphat Cancer Targets Ther*.

2023;Volume 13:77-90. doi:10.2147/BLCTT.S409443

13. Lee S-E, Hong J, Bang S-M, et al. Differences in Clinical Outcomes Between Hydroxyurea-Resistant and -Intolerant Polycythemia Vera Patients. *J Korean Med Sci.* 2024;39(3). doi:10.3346/jkms.2024.39.e24
14. Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2023;98(5):801-821. doi:10.1002/ajh.26857
15. Parrillo S, Manini-Rios JJ, Etcheverry S. Research on the use of medicinal plants in Montevideo. *Acta Hort.* 1999;(501):123-128. doi:10.17660/ActaHortic.1999.501.16
16. Maldonado C, Lorier M, Olmos I, et al. Consumption of medicinal plants by the psychiatric population in Uruguay and their possible interactions with the most frequently prescribed medication. *Curr Top Pharmacol.* 2016;20:17-24.
17. Kobayashi T, Sugaya K, Onose J-I, Abe N. Peppermint (*Mentha piperita* L.) extract effectively inhibits cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) mRNA induction in rifampicin-treated HepG2 cells. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2019;83(7):1181-1192. doi:10.1080/09168451.2019.1608802
18. Gutiérrez RMP. Hypolipidemic and hypoglycemic activities of a oleanolic acid derivative from *Malva parviflora* on streptozotocin-induced diabetic mice. *Arch Pharm Res.* 2017;40(5):550-562. doi:10.1007/s12272-016-0873-y
19. Guo LQ, Fukuda K, Ohta T, Yamazoe Y. Role of furanocoumarin derivatives on grapefruit juice-mediated inhibition of human CYP3A activity. *Drug Metab Dispos.* 2000;28(7):766-771.
20. Gnjjidic D, Hilmer SN, Blyth FM, et al. High-Risk Prescribing and Incidence of Frailty Among Older Community-Dwelling Men. *Clin Pharmacol Ther.* 2012;91(3):521-528. doi:10.1038/clpt.2011.258
21. LeBlanc TW, McNeil MJ, Kamal AH, Currow DC, Abernethy AP. Polypharmacy in patients with advanced cancer and the role of medication discontinuation. *Lancet Oncol.* 2015;16(7):e333-e341. doi:10.1016/S1470-2045(15)00080-7
22. Kotlinska-Lemieszek A, Paulsen Ø, Kaasa S, Klepstad P. Polypharmacy in Patients With Advanced Cancer and Pain: A European Cross-Sectional Study of 2282 Patients. *J Pain Symptom Manage.* 2014;48(6):1145-1159. doi:10.1016/j.jpainsymman.2014.03.008

23. Knobel H, Alonso J, Casado JL, et al. Validation of a simplified medication adherence questionnaire in a large cohort of HIV-infected patients: the GEEMA Study. *AIDS*. 2002;16(4):605-613. doi:10.1097/00002030-200203080-00012
24. Ortega Suárez FJ, Sánchez Plumed J, Pérez Valentín MA, et al. Validation on the simplified medication adherence questionnaire (SMAQ) in renal transplant patients on tacrolimus. *Nefrologia*. 2011;31(6):690-696. doi:10.3265/Nefrologia.pre2011.Aug.10973
25. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30(2):239-245. doi:10.1038/clpt.1981.154
26. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) Version 5. US Department of Health and Human Services. Publicación: 2017. Acceso: 07 de Octubre de 2024. https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm
27. Marin GH, Mauro J del, Marin L, et al. Benzodiazepine and Z-drug consumption in a national social security organization in Argentina: rational or excessive use? *Salud Colect*. 2021;17:1-11. doi:10.18294/SC.2021.3583
28. Teruel Muñoz C. Datos y Hechos Sobre Benzodiazepinas y Otros Ansiolíticos e Hipnosedantes. Ministerio de Sanidad. Publicación: 10 de Octubre de 2023. Acceso: 07 de Octubre de 2024. https://pnsd.sanidad.gob.es/noticiasEventos/agoraDGPNSD/2023/Agora16/231010_XVI_AGORA_Cristina_Teruel.pdf
29. Suarez H, Ramírez J, Keuroglan L, Vignolo A, Ouviaña G, Morando J, et al. *VII Encuesta Nacional Sobre Consumo de Drogas En Población General*. Junta Nacional de Drogas; 2019.
30. Forgacs I, Loganayagam A. Overprescribing proton pump inhibitors. *BMJ*. 2008;336(7634):2-3. doi:10.1136/bmj.39406.449456.BE
31. Hussain S, Siddiqui AN, Habib A, Hussain MS, Najmi AK. Proton pump inhibitors' use and risk of hip fracture: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2018;38(11):1999-2014. doi:10.1007/s00296-018-4142-x
32. Heidelbaugh JJ, Inadomi JM. Magnitude and Economic Impact of Inappropriate Use of Stress Ulcer Prophylaxis in Non-ICU Hospitalized Patients. *Am J*

- Gastroenterol.* 2006;101(10):2200-2205. doi:10.1111/j.1572-0241.2006.00839.x
33. Tanaka C, Yin OQP, Smith T, et al. Effects of Rifampin and Ketoconazole on the Pharmacokinetics of Nilotinib in Healthy Participants. *J Clin Pharmacol.* 2011;51(1):75-83. doi:10.1177/0091270010367428
 34. Kaul S, Wu C, Mayfield S, Manning J, Blackwood-Chirchir A. Dasatinib Can Be Administered Orally with or without a Meal. *Blood.* 2007;110(11):4569-4569. doi:10.1182/blood.V110.11.4569.4569
 35. The European Medicines Agency (EMA). Product information Glivec. EMA. Publicación: 11 de Abril de 2024. Acceso: 07 de Octubre de 2024. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/glivec-epar-product-information_en.pdf
 36. Amitay-Laish L, Stemmer SM, Lacouture ME. Adverse cutaneous reactions secondary to tyrosine kinase inhibitors including imatinib mesylate, nilotinib, and dasatinib. *Dermatol Ther.* 2011;24(4):386-395. doi:10.1111/j.1529-8019.2011.01431.x
 37. Rousselot P, Larghero J, Raffoux E, et al. Photosensitization in chronic myelogenous leukaemia patients treated with imatinib mesylate. *Br J Haematol.* 2003;120(6):1091-1092. doi:10.1046/j.1365-2141.2003.04208_3.x
 38. Brazzelli V, Muzio F, Manna G, et al. Photoinduced dermatitis and oral lichenoid reaction in a chronic myeloid leukemia patient treated with imatinib mesylate. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2012;28(1):2-5. doi:10.1111/j.1600-0781.2011.00621.x
 39. Valeyrie L, Bastuji-Garin S, Revuz J, et al. Adverse cutaneous reactions to imatinib (STI571) in Philadelphia chromosome-positive leukemias: A prospective study of 54 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48(2):201-206. doi:10.1067/mjd.2003.44
 40. Nardi G, Lhiaubet-Vallet V, Miranda MA. Photosensitization by Imatinib. A Photochemical and Photobiological Study of the Drug and Its Substructures. *Chem Res Toxicol.* 2014;27(11):1990-1995. doi:10.1021/tx500328q
 41. Vigiaccess. Uppsala Monitoring Centre. Acceso: 07 de Octubre de 2024. <https://www.vigiaccess.org>
 42. Stein A, Voigt W, Jordan K. Review: Chemotherapy-induced diarrhea: pathophysiology, frequency and guideline-based management. *Ther Adv Med*

- Oncol.* 2010;2(1):51-63. doi:10.1177/1758834009355164
43. Cherny NI. Evaluation and Management of Treatment-Related Diarrhea in Patients with Advanced Cancer: A Review. *J Pain Symptom Manage.* 2008;36(4):413-423. doi:10.1016/j.jpainsymman.2007.10.007
 44. Gómez-Sámano MÁ, Baquerizo-Burgos JE, Coronel MFC, et al. Effect of imatinib on plasma glucose concentration in subjects with chronic myeloid leukemia and gastrointestinal stromal tumor. *BMC Endocr Disord.* 2018;18(1):77. doi:10.1186/s12902-018-0303-x
 45. Gitelman SE, Bundy BN, Ferrannini E, et al. Imatinib therapy for patients with recent-onset type 1 diabetes: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(8):502-514. doi:10.1016/S2213-8587(21)00139-X
 46. Eşkazan AE. Tyrosine kinase inhibitors (TKIs) used in the management of chronic myeloid leukaemia are associated with haematologic toxicities—Which TKI is the safest? *Br J Clin Pharmacol.* 2019;85(10):2241-2243. doi:10.1111/bcp.14092
 47. Huang J, Cai J, Ye Q, Jiang Q, Lin H, Wu L. Fluid retention-associated adverse events in patients treated with BCR::ABL1 inhibitors based on FDA Adverse Event Reporting System (FAERS): a retrospective pharmacovigilance study. *BMJ Open.* 2023;13(8):e071456. doi:10.1136/bmjopen-2022-071456
 48. Jiménez V, Láinez M, Martínez E, Matas A, Nieto M. Fármacos que prolongan el intervalo QT. *Bol Ter Andal.* 2017;32(2).
 49. Tisdale JE. Drug-induced QT interval prolongation and torsades de pointes. *Can Pharm J / Rev des Pharm du Canada.* 2016;149(3):139-152. doi:10.1177/1715163516641136
 50. Khatib R, Sabir FRN, Omari C, Pepper C, Tayebjee MH. Managing drug-induced QT prolongation in clinical practice. *Postgrad Med J.* 2021;97(1149):452-458. doi:10.1136/postgradmedj-2020-138661
 51. Abu Rmilah AA, Lin G, Begna KH, Friedman PA, Herrmann J. Risk of QTc prolongation among cancer patients treated with tyrosine kinase inhibitors. *Int J Cancer.* 2020;147(11):3160-3167. doi:10.1002/ijc.33119
 52. Kim TD, Schwarz M, Nogai H, et al. Thyroid Dysfunction Caused by Second-Generation Tyrosine Kinase Inhibitors in Philadelphia Chromosome-Positive

- Chronic Myeloid Leukemia. *Thyroid*. 2010;20(11):1209-1214. doi:10.1089/thy.2010.0251
53. Fallahi P, Ferrari SM, Vita R, et al. Thyroid dysfunctions induced by tyrosine kinase inhibitors. *Expert Opin Drug Saf*. 2014;1-11. doi:10.1517/14740338.2014.913021
 54. Brown RL. Tyrosine kinase inhibitor-induced hypothyroidism: incidence, etiology, and management. *Target Oncol*. 2011;6(4):217-226. doi:10.1007/s11523-011-0197-2
 55. Atteya A, Ahmad A, Daghestani D, Mushtaq K, Yassin MA. Evaluation of Hepatitis B Reactivation Among Patients With Chronic Myeloid Leukemia Treated With Tyrosine Kinase Inhibitors. *Cancer Control*. 2020;27(1):107327482097659. doi:10.1177/1073274820976594
 56. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Riesgo de Reactivación Del Virus de La Hepatitis B En Pacientes Tratados Con Imatinib, Dasatinib, Nilotinib, Bosutinib y Ponatinib (Medicamentos Inhibidores de La Tirosina Quinasa Bcr-Abl). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Publicación: 08 de Abril de 2016. Acceso: 07 de Octubre de 2024. https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2016/ni-muh_fv_08-hepatitis-b/?lang=en
 57. Bauer, RN, MSN, BC-FNP S, Comer, MSN, APRN H, Ramsey, RN, MSN, ANP-BC B, Thomas, RN, MSN, ANP-C K. Management of Adverse Events Associated With Tyrosine Kinase Inhibitor Use in Adult Patients With Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase: An Advanced Practice Perspective. *J Adv Pract Oncol*. 2021;12(5). doi:10.6004/jadpro.2021.12.5.7
 58. Mughal T. Principal long-term adverse effects of imatinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Biol Targets Ther*. 2010; 315. doi:10.2147/BTT.S5775
 59. Henkes M, van der Kuip H, Aulitzky WE. Therapeutic options for chronic myeloid leukemia: focus on imatinib (Glivec, Gleevec trade mark). *Ther Clin Risk Manag*. 2008;4(1):163-187.
 60. Sharma S, Garg N, Ghiuzeli CM. Unusual case of dasatinib-associated acute bilateral hyphemas leading to blindness in a patient with chronic myeloid leukaemia. *BMJ Case Rep*. 2018; bcr2018225705. doi:10.1136/bcr-2018-225705

61. Mezei G, Debreceni IB, Kerenyi A, et al. Dasatinib inhibits coated-platelet generation in patients with chronic myeloid leukemia. *Platelets*. 2019;30(7):836-843. doi:10.1080/09537104.2018.1501470
62. Sahu KK, Yanamandra U, Bhar V, Dhibar DP, Varma SC, Malhotra P. Dasatinib and Dysfunction of Platelets. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2016;32(S1):246-247. doi:10.1007/s12288-016-0659-x
63. Kreutzman A, Colom-Fernández B, Jiménez AM, et al. Dasatinib Reversibly Disrupts Endothelial Vascular Integrity by Increasing Non-Muscle Myosin II Contractility in a ROCK-Dependent Manner. *Clin Cancer Res*. 2017;23(21):6697-6707. doi:10.1158/1078-0432.CCR-16-0667
64. Medeiros BC, Possick J, Fradley M. Cardiovascular, pulmonary, and metabolic toxicities complicating tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukemia: Strategies for monitoring, detecting, and managing. *Blood Rev*. 2018;32(4):289-299. doi:10.1016/j.blre.2018.01.004
65. Kantarjian HM, Giles FJ, Bhalla KN, et al. Nilotinib is effective in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results. *Blood*. 2011;117(4):1141-1145. doi:10.1182/blood-2010-03-277152
66. Symeonidis A, Anagnostopoulos A, Ximeri M, et al. Safety and Tolerability of Nilotinib in Patients with Chronic Myeloid Leukemia during Routine Clinical Practice: Results from the ERASER Study from Greece. *J Clin Haematol*. 2022;3(2):66-76. doi:10.33696/haematology.3.051
67. Belopolsky Y, Grinblatt DL, Dunnenberger HM, Sabatini LM, Joseph NE, Fimmel CJ. A Case of Severe, Nilotinib-Induced Liver Injury. *ACG Case Reports J*. 2019;6(2):e00003. doi:10.14309/crj.0000000000000003
68. Zhang H, Sheng J, Ko JH, et al. Inhibitory effect of single and repeated doses of nilotinib on the pharmacokinetics of CYP3A substrate midazolam. *J Clin Pharmacol*. 2015;55(4):401-408. doi:10.1002/jcph.434
69. Haouala A, Widmer N, Duchosal MA, Montemurro M, Buclin T, Decosterd LA. Drug interactions with the tyrosine kinase inhibitors imatinib, dasatinib, and nilotinib. *Blood*. 2011;117(8):e75-e87. doi:10.1182/blood-2010-07-294330
70. Athyros VG, Tziomalos K, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Atorvastatin: safety and

- tolerability. *Expert Opin Drug Saf.* 2010;9(4):667-674. doi:10.1517/14740338.2010.495385
71. Hu M, Cheung BM, Tomlinson B. Safety of statins: an update. *Ther Adv Drug Saf.* 2012;3(3):133-144. doi:10.1177/2042098612439884
 72. Newman CB, Preiss D, Tobert JA, et al. Statin Safety and Associated Adverse Events: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019;39(2). doi:10.1161/ATV.0000000000000073
 73. Sikka P, Saxena K, Kapoor S. Statin Hepatotoxicity: Is it a Real Concern? *Hear Views.* 2011;12(3):104. doi:10.4103/1995-705X.95065
 74. Bakker-Arkema R. A brief review paper of the efficacy and safety of atorvastatin in early clinical trials. *Atherosclerosis.* 1997;131(1):17-23. doi:10.1016/S0021-9150(97)06066-8
 75. Smit C, De Hoogd S, Brüggemann RJM, Knibbe CAJ. Obesity and drug pharmacology: a review of the influence of obesity on pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2018;14(3):275-285. doi:10.1080/17425255.2018.1440287
 76. Brill MJE, Diepstraten J, van Rongen A, van Kralingen S, van den Anker JN, Knibbe CAJ. Impact of Obesity on Drug Metabolism and Elimination in Adults and Children. *Clin Pharmacokinet.* 2012;51(5):277-304. doi:10.2165/11599410-000000000-00000
 77. Caraco Y, Zylber-Katz E, Berry EM, Levy M. Carbamazepine Pharmacokinetics in Obese and Lean Subjects. *Ann Pharmacother.* 1995;29(9):843-847. doi:10.1177/106002809502900902
 78. Moghbeli M, Khedmatgozar H, Yadegari M, Avan A, Ferns GA, Ghayour Mobarhan M. Cytokines and the immune response in obesity-related disorders. *Adv Clin Chem.* 2021;101:135-168. doi:10.1016/bs.acc.2020.06.004
 79. Schmidt FM, Weschenfelder J, Sander C, et al. Inflammatory Cytokines in General and Central Obesity and Modulating Effects of Physical Activity. Eckel J, ed. *PLoS One.* 2015;10(3):e0121971. doi:10.1371/journal.pone.0121971
 80. Ellulu MS, Patimah I, Khaza'ai H, Rahmat A, Abed Y. Obesity and inflammation: the linking mechanism and the complications. *Arch Med Sci.* 2017;4:851-863. doi:10.5114/aoms.2016.58928

81. Gatti M, Pea F. The Cytokine Release Syndrome and/or the Proinflammatory Cytokines as Underlying Mechanisms of Downregulation of Drug Metabolism and Drug Transport: A Systematic Review of the Clinical Pharmacokinetics of Victim Drugs of this Drug–Disease Interaction Unde. *Clin Pharmacokinet.* 2022;61(11):1519-1544. doi:10.1007/s40262-022-01173-8
82. Tanaka C, Yin OQP, Sethuraman V, et al. Clinical Pharmacokinetics of the BCR–ABL Tyrosine Kinase Inhibitor Nilotinib. *Clin Pharmacol Ther.* 2010;87(2):197-203. doi:10.1038/clpt.2009.208
83. Spivak JL, Hasselbalch H. Hydroxycarbamide: a user’s guide for chronic myeloproliferative disorders. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2011;11(3):403-414. doi:10.1586/era.11.10
84. Vachhani P, Mascarenhas J, Bose P, et al. Interferons in the treatment of myeloproliferative neoplasms. *Ther Adv Hematol.* 2024;15. doi:10.1177/20406207241229588
85. Barosi G, Birgegard G, Finazzi G, et al. A unified definition of clinical resistance and intolerance to hydroxycarbamide in polycythaemia vera and primary myelofibrosis: results of a European LeukemiaNet (ELN) consensus process. *Br J Haematol.* 2010;148(6):961-963. doi:10.1111/j.1365-2141.2009.08019.x
86. Chen X, Shi JG, Emm T, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of orally administered ruxolitinib (INCB018424 phosphate) in renal and hepatic impairment patients. *Clin Pharmacol drug Dev.* 2014;3(1):34-42. doi:10.1002/cpdd.77
87. Boldrini V, Vannucchi AM, Guglielmelli P. A safety evaluation of ruxolitinib for the treatment of polycythemia vera. *Expert Opin Drug Saf.* 2024;23(1):1-7. doi:10.1080/14740338.2023.2299391
88. Alsmadi MM, AL-Daoud NM, Jaradat MM, et al. Physiologically-based pharmacokinetic model for alectinib, ruxolitinib, and panobinostat in the presence of cancer, renal impairment, and hepatic impairment. *Biopharm Drug Dispos.* 2021;42(6):263-284. doi:10.1002/bdd.2282
89. KINTZEL P. Anticancer drug renal toxicity and elimination: dosing guidelines for altered renal function. *Cancer Treat Rev.* 1995;21(1):33-64. doi:10.1016/0305-7372(95)90010-1

90. Song D, Shabani J, Jaiswal V, Paudel K, Gupta A, Rubinstein D. Anagrelide-induced pericardial effusion in a patient with essential thrombocythemia. *Clin Case Reports*. 2023;11(4). doi:10.1002/ccr3.7246
91. Sugawara M, Okada S, Kanda M, Iseki T, Sakaida E, Kobayashi Y. Anagrelide-associated Cardiomyopathy and Heart Failure in a Patient with Essential Thrombocythemia: A Case Report and Literature Review. *Intern Med*. 2022;61(21):9090-21. doi:10.2169/internalmedicine.9090-21
92. Antonioli E, Guglielmelli P, Pieri L, et al. Hydroxyurea-related toxicity in 3,411 patients with Ph'-negative MPN. *Am J Hematol*. 2012;87(5):552-554. doi:10.1002/ajh.23160
93. McCormack PL, Keam SJ. Dasatinib. *Drugs*. 2011;71(13):1771-1795. doi:10.2165/11207580-000000000-00000
94. Levêque D, Becker G, Bilger K, Natarajan-Amé S. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dasatinib. *Clin Pharmacokinet*. 2020;59(7):849-856. doi:10.1007/s40262-020-00872-4
95. Budha NR, Frymoyer A, Smelick GS, et al. Drug Absorption Interactions Between Oral Targeted Anticancer Agents and PPIs: Is pH-Dependent Solubility the Achilles Heel of Targeted Therapy? *Clin Pharmacol Ther*. 2012;92(2):203-213. doi:10.1038/clpt.2012.73
96. Abbas R, Hug BA, Leister C, Burns J, Sonnichsen D. Effect of Ketoconazole on the Pharmacokinetics of Oral Bosutinib in Healthy Subjects. *J Clin Pharmacol*. 2011;51(12):1721-1727. doi:10.1177/0091270010387427
97. Abbas R, Hsyu P-H. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Bosutinib. *Clin Pharmacokinet*. 2016;55(10):1191-1204. doi:10.1007/s40262-016-0391-6
98. Peng B, Lloyd P, Schran H. Clinical Pharmacokinetics of Imatinib. *Clin Pharmacokinet*. 2005;44(9):879-894. doi:10.2165/00003088-200544090-00001
99. Récoché I, Rousseau V, Bourrel R, et al. Drug–drug interactions with imatinib. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(40):e5076. doi:10.1097/MD.0000000000005076
100. Kumar V, Singh P, Gupta SK, Ali V, Verma M. Transport and metabolism of tyrosine kinase inhibitors associated with chronic myeloid leukemia therapy: a review. *Mol Cell Biochem*. 2022;477(4):1261-1279. doi:10.1007/s11010-022-04376-6

101. Jain H, Thorat J, Sengar M, Dubey A. Ponatinib: A drug review. *Cancer Res Stat Treat*. 2019;2(2):190. doi:10.4103/CRST.CRST_98_19
102. Whirl-Carrillo M, Huddart R, Gong L, et al. An Evidence-Based Framework for Evaluating Pharmacogenomics Knowledge for Personalized Medicine. *Clin Pharmacol Ther*. 2021;110(3):563-572. doi:10.1002/cpt.2350
103. Basheer L, Kerem Z. Interactions between CYP3A4 and Dietary Polyphenols. *Oxid Med Cell Longev*. 2015;2015:1-15. doi:10.1155/2015/854015
104. Lynch T, Price A. The effect of cytochrome P450 metabolism on drug response, interactions, and adverse effects. *Am Fam Physician*. 2007;76(3):391-396.
105. Finch A, Pillans P. P-glycoprotein and its role in drug-drug interactions. *Aust Prescr*. 2014;37(4):137-139. doi:10.18773/austprescr.2014.050
106. Elmeliegy M, Vourvahis M, Guo C, Wang DD. Effect of P-glycoprotein (P-gp) Inducers on Exposure of P-gp Substrates: Review of Clinical Drug–Drug Interaction Studies. *Clin Pharmacokinet*. 2020;59(6):699-714. doi:10.1007/s40262-020-00867-1
107. Taskar KS, Yang X, Neuhoff S, et al. Clinical Relevance of Hepatic and Renal P-gp/BCRP Inhibition of Drugs: An International Transporter Consortium Perspective. *Clin Pharmacol Ther*. 2022;112(3):573-592. doi:10.1002/cpt.2670
108. Nakanishi T, Ross DD. Breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2): its role in multidrug resistance and regulation of its gene expression. *Chin J Cancer*. 2012;31(2):73-99. doi:10.5732/cjc.011.10320
109. Fletcher JI, Haber M, Henderson MJ, Norris MD. ABC transporters in cancer: more than just drug efflux pumps. *Nat Rev Cancer*. 2010;10(2):147-156. doi:10.1038/nrc2789
110. Suvannasankha A, Minderman H, O’Loughlin KL, et al. Breast cancer resistance protein (BCRP/MXR/ABCG2) in adult acute lymphoblastic leukaemia: frequent expression and possible correlation with shorter disease-free survival. *Br J Haematol*. 2004;127(4):392-398. doi:10.1111/j.1365-2141.2004.05211.x
111. Yoh K, Ishii G, Yokose T, et al. Breast Cancer Resistance Protein Impacts Clinical Outcome in Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res*. 2004;10(5):1691-1697. doi:10.1158/1078-0432.CCR-0937-3

112. Labos C, Dasgupta K, Nedjar H, Turecki G, Rahme E. Risk of bleeding associated with combined use of selective serotonin reuptake inhibitors and antiplatelet therapy following acute myocardial infarction. *Can Med Assoc J.* 2011;183(16):1835-1843. doi:10.1503/cmaj.100912
113. Halperin D, Reber G. Influence of antidepressants on hemostasis. *Dialogues Clin Neurosci.* 2007;9(1):47-59. doi:10.31887/DCNS.2007.9.1/dhalperin
114. Ridruejo E, Cacchione R, Villamil AG, Marciano S, Gadano AC, Mandó OG. Imatinib-induced fatal acute liver failure. *World J Gastroenterol.* 2007;13(48):6608. doi:10.3748/wjg.v13.i48.6608
115. Kostrubsky SE, Sinclair JF, Strom SC, et al. Phenobarbital and Phenytoin Increased Acetaminophen Hepatotoxicity Due to Inhibition of UDP-Glucuronosyltransferases in Cultured Human Hepatocytes. *Toxicol Sci.* 2005;87(1):146-155. doi:10.1093/toxsci/kfi211
116. Mutlib AE, Goosen TC, Bauman JN, Williams JA, Kulkarni S, Kostrubsky S. Kinetics of Acetaminophen Glucuronidation by UDP-Glucuronosyltransferases 1A1, 1A6, 1A9 and 2B15. Potential Implications in Acetaminophen-Induced Hepatotoxicity. *Chem Res Toxicol.* 2006;19(5):701-709. doi:10.1021/tx050317i
117. Liu Y, Ramírez J, Ratain MJ. Inhibition of paracetamol glucuronidation by tyrosine kinase inhibitors. *Br J Clin Pharmacol.* 2011;71(6):917-920. doi:10.1111/j.1365-2125.2011.03911.x
118. Pillai VC, Parise RA, Christner SM, Rudek MA, Beumer JH, Venkataramanan R. Potential interactions between HIV drugs, ritonavir and efavirenz and anticancer drug, nilotinib-a study in primary cultures of human hepatocytes that is applicable to HIV patients with cancer. *J Clin Pharmacol.* 2014;54(11):1272-1279. doi:10.1002/jcph.333
119. Pérez V, Speranza N, Tamosiunas G, Ormaechea G. Perfil de riesgo de los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). *Rev Urug Med Int.* 2016;1(3).
120. de Abajo FJ, Rodriguez LAG, Montero D. Association between selective serotonin reuptake inhibitors and upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *BMJ.* 1999;319(7217):1106-1109. doi:10.1136/bmj.319.7217.1106
121. Wu J, Yu J, Qu K, Yin J, Zhu C, Liu X. Serotonin syndrome caused by a CYP2C19-

- mediated interaction between low-dose escitalopram and clopidogrel: a case report. *Front Psychiatry*. 2023;14. doi:10.3389/fpsy.2023.1257984
122. Liu BA, Mittmann N, Knowles SR, Shear NH. Hyponatremia and the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone associated with the use of selective serotonin reuptake inhibitors: a review of spontaneous reports. *CMAJ*. 1996;155(5):519-527.
 123. Kim G-H. Pathophysiology of Drug-Induced Hyponatremia. *J Clin Med*. 2022;11(19). doi:10.3390/jcm11195810
 124. Frelinger AL, Lee RD, Mulford DJ, et al. A Randomized, 2-Period, Crossover Design Study to Assess the Effects of Dexlansoprazole, Lansoprazole, Esomeprazole, and Omeprazole on the Steady-State Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Clopidogrel in Healthy Volunteers. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(14):1304-1311. doi:10.1016/j.jacc.2011.12.024
 125. Simon N, Finzi J, Cayla G, Montalescot G, Collet J-P, Hulot J-S. Omeprazole, pantoprazole, and CYP2C19 effects on clopidogrel pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships in stable coronary artery disease patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71(9):1059-1066. doi:10.1007/s00228-015-1882-3
 126. Todd PA, Heel RC. Enalapril. *Drugs*. 1986;31(3):198-248. doi:10.2165/00003495-198631030-00002
 127. Lilja JJ, Raaska K, Neuvonen PJ. Effects of orange juice on the pharmacokinetics of atenolol. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005;61(5-6):337-340. doi:10.1007/s00228-005-0930-9
 128. Tassaneeyakul W, Guo L-Q, Fukuda K, Ohta T, Yamazoe Y. Inhibition Selectivity of Grapefruit Juice Components on Human Cytochromes P450. *Arch Biochem Biophys*. 2000;378(2):356-363. doi:10.1006/abbi.2000.1835
 129. Ganzera M, Schneider P, Stuppner H. Inhibitory effects of the essential oil of chamomile (*Matricaria recutita* L.) and its major constituents on human cytochrome P450 enzymes. *Life Sci*. 2006;78(8):856-861. doi:10.1016/j.lfs.2005.05.095
 130. Dresser GK, Wachter V, Wong S, Wong HT, Bailey DG. Evaluation of peppermint oil and ascorbyl palmitate as inhibitors of cytochrome P4503A4 activity in vitro and in vivo. *Clin Pharmacol Ther*. 2002;72(3):247-255. doi:10.1067/mcp.2002.126409

131. Vieira GT, de Oliveira TT, Carneiro MAA, et al. Antidiabetic effect of *Equisetum giganteum* L. extract on alloxan-diabetic rabbit. *J Ethnopharmacol.* 2020;260:112898. doi:10.1016/j.jep.2020.112898
132. Leite PM, Miranda APN, Amorim JM, et al. In Vitro Anticoagulant Activity of *Mikania laevigata*: Deepening the Study of the Possible Interaction Between Guaco and Anticoagulants. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2019;74(6):574-583. doi:10.1097/FJC.0000000000000745
133. Mohammed DM, Elsayed N, Abou Baker DH, Ahmed KA, Sabry BA. Bioactivity and antidiabetic properties of *Malva parviflora* L. leaves extract and its nano-formulation in streptozotocin-induced diabetic rats. *Heliyon.* 2022;8(12):e12027. doi:10.1016/j.heliyon.2022.e12027
134. Abad MJ, Bessa AL, Ballarin B, Aragón O, Gonzales E, Bermejo P. Anti-inflammatory activity of four Bolivian *Baccharis* species (Compositae). *J Ethnopharmacol.* 2006;103(3):338-344. doi:10.1016/j.jep.2005.08.024
135. The European Medicines Agency (EMA). Final Community Herbal Monograph on *Syzygium Aromaticum* (L.) Merrill et L. M. Perry, Floris Aetheroleum. The European Medicines Agency. Publicación: 12 de Diciembre de 2011. Acceso: 07 de Octubre de 2024. https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-syzygium-aromaticum-l-merrill-et-l-m-perry-floris-aetheroleum_en.pdf
136. Aldaz A, Arocas V, Delgado O, et al. Introducción a Las Interacciones Farmacológicas. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2013.
137. Hamidpour M, Hamidpour R, Hamidpour S, Shahlari M. Chemistry, Pharmacology, and Medicinal Property of Sage (*Salvia*) to Prevent and Cure Illnesses such as Obesity, Diabetes, Depression, Dementia, Lupus, Autism, Heart Disease, and Cancer. *J Tradit Complement Med.* 2014;4(2):82-88. doi:10.4103/2225-4110.130373
138. Draginic N, Jakovljevic V, Andjic M, et al. *Melissa officinalis* L. as a Nutritional Strategy for Cardioprotection. *Front Physiol.* 2021;12. doi:10.3389/fphys.2021.661778
139. Napimoga MH, Yatsuda R. Scientific evidence for *Mikania laevigata* and *Mikania glomerata* as a pharmacological tool. *J Pharm Pharmacol.* 2010;62(7):809-820.

doi:10.1211/jpp.62.07.0001

140. Walach H, Rilling C, Engelke U. Efficacy of Bach-flower remedies in test anxiety: A double-blind, placebo-controlled, randomized trial with partial crossover. *J Anxiety Disord.* 2001;15(4):359-366. doi:10.1016/S0887-6185(01)00069-X
141. Campos MG, Machado J, Costa ML, Lino S, Correia F, Maltez F. Case Report: Severe Hematological, Muscle and Liver Toxicity Caused by Drugs and Artichoke Infusion Interaction in an Elderly Polymedicated Patient. *Curr Drug Saf.* 2018;13(1):44-50. doi:10.2174/1574886312666170912163746
142. Masalmeh AM Al, Mallah E, Mansoor K, et al. Pharmacokinetic interaction of rosuvastatin with artichoke (*Cynara scolymus* L.) leaf extract in rats. *J Appl Pharm Sci.* 2023; 13(06):179-192. doi:10.7324/JAPS.2023.116608
143. Kupiec T, Raj V. Fatal Seizures Due to Potential Herb-Drug Interactions with Ginkgo Biloba. *J Anal Toxicol.* 2005;29(7):755-758. doi:10.1093/jat/29.7.755
144. Moreale J, González T. Evaluación de las interacciones farmacológicas de las hierbas medicinales en Uruguay. *Biomedicina.* 2012;7(3):6-21.
145. Shimada T, Tanaka K, Takenaka S, et al. Structure–Function Relationships of Inhibition of Human Cytochromes P450 1A1, 1A2, 1B1, 2C9, and 3A4 by 33 Flavonoid Derivatives. *Chem Res Toxicol.* 2010;23(12):1921-1935. doi:10.1021/tx100286d
146. Lee LS, Andrade ASA, Flexner C. HIV/AIDS: Interactions between Natural Health Products and Antiretroviral Drugs: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Effects. *Clin Infect Dis.* 2006;43(8):1052-1059. doi:10.1086/507894
147. Leite PM, Martins MAP, Carvalho M das G, Castilho RO. Mechanisms and interactions in concomitant use of herbs and warfarin therapy: An updated review. *Biomed Pharmacother.* 2021;143:112103. doi:10.1016/j.biopha.2021.112103
148. Vázquez M, Guevara N, Maldonado C, Guido PC, Schaiquevich P. Potential Pharmacokinetic Drug-Drug Interactions between Cannabinoids and Drugs Used for Chronic Pain. *Biomed Res Int.* 2020;2020:1-9. doi:10.1155/2020/3902740
149. Zendulka O, Dovrtělová G, Nosková K, et al. Cannabinoids and Cytochrome P450 Interactions. *Curr Drug Metab.* 2016;17(3):206-226. doi:10.2174/1389200217666151210142051

150. Ebrahimi-Fakhari D, Agricola KD, Tudor C, Krueger D, Franz DN. Cannabidiol Elevates Mechanistic Target of Rapamycin Inhibitor Levels in Patients With Tuberous Sclerosis Complex. *Pediatr Neurol.* 2020;105:59-61. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2019.11.017
151. Leino AD, Emoto C, Fukuda T, Privitera M, Vinks AA, Alloway RR. Evidence of a clinically significant drug-drug interaction between cannabidiol and tacrolimus. *Am J Transplant.* 2019;19(10):2944-2948. doi:10.1111/ajt.15398
152. Machado Bergamaschi M, Helena Costa Queiroz R, Waldo Zuardi A, Alexandre S. Crippa J. Safety and Side Effects of Cannabidiol, a Cannabis sativa Constituent. *Curr Drug Saf.* 2011;6(4):237-249. doi:10.2174/157488611798280924
153. Wilson-Morkeh H, Al-Abdulla A, Sien L, Mohamed H, Youngstein T. Important drug interactions exist between cannabidiol oil and commonly prescribed drugs in rheumatology practice. *Rheumatology.* 2020;59(1):249-251. doi:10.1093/rheumatology/kez304
154. Balachandran P, Elsohly M, Hill KP. Cannabidiol Interactions with Medications, Illicit Substances, and Alcohol: a Comprehensive Review. *J Gen Intern Med.* 2021;36(7):2074-2084. doi:10.1007/s11606-020-06504-8
155. Stanley CP, Hind WH, O'Sullivan SE. Is the cardiovascular system a therapeutic target for cannabidiol? *Br J Clin Pharmacol.* 2013;75(2):313-322. doi:10.1111/j.1365-2125.2012.04351.x

CONCLUSIONES

Esta tesis desarrolla el aporte que la academia puede realizar sobre la farmacovigilancia, disciplina dinámica y compleja, con sistemas en continua búsqueda de mejora y que sin dudas pueden beneficiarse de la acción conjunta de todos los agentes implicados.

Los resultados obtenidos en las distintas investigaciones llevadas a cabo en la presente tesis demuestran que la farmacovigilancia activa, es una herramienta de gran poder para generar información respecto a las seguridad y efectividad de los fármacos.

El seguimiento de un uso *off-label*, como el caso de la administración subcutánea de levetiracetam, apoyado en el monitoreo terapéutico generan evidencia respecto a la efectividad y tolerabilidad de dicho tratamiento, lo cual es de gran relevancia para los usos *off-label* cuya fuente principal de evidencia son los reportes de casos ya que no cuentan con estudios clínicos controlados. Adicionalmente, el uso de herramientas informáticas permite describir adecuadamente la farmacocinética en esta población.

La baja adherencia hallada para los tratamientos estudiados, principalmente MMF, ponen de manifiesto la importancia de su consideración en la práctica clínica. A pesar de que los diferentes resultados obtenidos de acuerdo a los métodos empleados para su estimación confirman la no existencia de un patrón oro, los resultados obtenidos con el test de Morisky-Green (adherencia a MMF) y SMAQ (adherencia a DTG e ITKs) destacan su utilidad. Estos cuestionarios constituyen herramientas económicas y de fácil aplicación en la práctica clínica. Asimismo, las simulaciones basadas en modelos farmacocinéticos poblacionales, constituyen una herramienta novedosa en nuestro medio, con potencial para la detección de falta de adherencia mediante la comparación de los niveles plasmáticos experimentales con el resultado de la simulación.

Adicionalmente, se debe apuntar a la búsqueda de estrategias que ayuden a mejorar la adherencia a los tratamientos.

El uso o desarrollo de modelos poblacionales para la simulación y/o seguimiento de las concentraciones plasmáticas muestran ser de utilidad para el entendimiento de la respuesta cinética de los fármacos y para la integración de los parámetros que influyen sobre la misma, incluyendo la adherencia.

El estudio de interacciones farmacológicas confirma una alta frecuencia de potenciales interacciones con impacto clínico. Esto fue abarcado con una mirada centrada en el fármaco como es el caso de los productos derivados de Cannabis, considerados de relevancia por su reciente incorporación en nuestro medio, como con una mirada centrada en el paciente, estudiando a pacientes oncohematológicos, los cuales destacan por la polimedicación y complejidad clínica. Adicionalmente fue demostrada la existencia de potenciales interacciones fármaco-planta medicinal y fármaco-alimento, las cuales también deben ser advertidas.

Mediante un estudio piloto sobre pacientes oncohematológicos en tratamiento con voriconazol se muestra la fortaleza del trabajo en equipos multidisciplinarios para la detección y manejo de reacciones adversas, a la vez que se confirma el valor del monitoreo terapéutico. Adicionalmente este estudio presenta a la farmacogenética como herramienta de utilidad en el ajuste y optimización de las terapias.

Cabe destacar la relevancia de la incorporación del químico farmacéutico a los equipos de salud en los estudios realizados durante esta tesis doctoral. Como profesional con sólidos conocimientos sobre los medicamentos, así como sobre la respuesta dinámica y cinética de los fármacos contribuyó en la detección de problemas relacionados con los medicamentos, potenciales interacciones farmacológicas (con discusión sobre su impacto clínico y manejo), valoración y resolución de reacciones adversas y evaluación de adherencia. Constituyó una fuente de información confiable y objetiva para el personal de salud. A su vez, el trabajo multidisciplinario permitió un ambiente de intercambio enriquecedor para la toma de decisiones.

Consideraciones finales:

- La adherencia, reacciones adversas y potenciales interacciones farmacológicas deberían ser evaluadas de forma rutinaria en la práctica clínica
- El monitoreo terapéutico de medicamentos constituye una herramienta con demostrada efectividad para mejorar los resultados clínicos de los pacientes, minimizando la toxicidad y maximizando la efectividad de los tratamientos. Su aplicación, principalmente para fármacos con estrecho margen terapéutico o perfil de reacciones adversas concentración-dependientes, podría colaborar en la individualización de los tratamientos.
- Nuevas herramientas informáticas que permiten el desarrollo de modelos farmacocinéticos poblacionales, así como la aplicación de modelos existentes para la generación de simulaciones, son de gran utilidad para comprender el impacto de diferentes variables sobre la respuesta farmacocinética como funcionalidad renal, unión a proteínas plasmáticas, presencia de interacciones farmacológicas, entre otros. Su implementación en la clínica puede apoyar al monitoreo terapéutico de fármacos en la detección de falta de adherencia y en la determinación del ajuste de dosis requerido para alcanzar la concentración de fármaco que expone al paciente a una mayor probabilidad de respuesta, con el menor riesgo posible.
- La farmacovigilancia activa debería ser una actividad usual, no excepcional, considerada parte integral de la práctica clínica. La inclusión del químico farmacéutico a equipos multidisciplinarios podría ser un mecanismo para la realización de farmacovigilancia activa de forma habitual. Se entiende que esto permite una sinergia con otras disciplinas, como médicos y personal de enfermería, y cuenta con el potencial de contribuir a terapias más seguras y efectivas con impacto positivo sobre la calidad de vida de los pacientes y reducción de los costos de salud.
- Los pacientes, como centro del tratamiento, cuentan con el derecho de ser adecuadamente informados respecto a sus terapias e involucrarse en las mismas, con un rol activo. Esto a su vez, es en la actualidad reclamado de forma creciente por los

mismos pacientes. Como fue puesto de manifiesto, los pacientes suelen presentar numerosas inquietudes respecto a la medicación que reciben entre las que destacan una gran preocupación por las reacciones adversas.

Los pacientes deben estar informados sobre las consecuencias de una baja adherencia y conocer las posibles reacciones adversas asociadas a su terapia, saber cómo detectarlas, ser conscientes de la importancia de su comunicación y sobre todo entender la posibilidad de su manejo, en muchos casos evitando suspensiones de la terapia.

Es esperable que un involucramiento del paciente redunde en mejor adherencia y colabore en la detección de errores de medicación, reacciones adversas y manifestaciones clínicas de interacciones farmacológicas.

- El análisis y gestión de riesgos debería realizarse sobre todos los productos en el mercado, por lo que se considera que los planes de gestión de riesgo deberían ser una herramienta aplicada a todos los productos comercializados y no solo sobre algunos pocos que cuentan con vigilancia adicional. Además, la farmacovigilancia activa propuesta en la actualidad por la autoridad reguladora se ha convertido principalmente en una burocracia, sin darse a conocer resultados ni medidas tomadas a partir de su análisis. Entendemos que el rol de la autoridad reguladora, como agente articulador y promotor de medidas y políticas de salud pública es crucial. Sin embargo, sería deseable un rol más proactivo con mayor intercambio y coordinación con la academia promoviendo estudios de farmacovigilancia activa con un enfoque de sistematización de la información y generación de políticas de salud a partir de los mismos. Las modalidades de farmacovigilancia planteadas actualmente en nuestra normativa podrían enriquecerse ampliamente por la adición de medidas de minimización de riesgo las cuales pueden ser extraídas del análisis de datos tanto de los planes de gestión de riesgo elaborados por los laboratorios como de intercambio con integrantes del sistema de salud y la academia.

- Dentro de los objetivos de la farmacovigilancia se encuentran la comunicación efectiva al público general y la promoción de la educación del personal de salud en la materia. Los datos recabados mediante los diferentes mecanismos de

farmacovigilancia deben ser comunicados al personal de salud y pacientes, proporcionando así información actualizada y precisa sobre los riesgos y beneficios de los medicamentos y colaborando por tanto en la toma de decisiones informadas. Esto es central en un mundo donde la información (y a veces la desinformación) está al alcance de la mano, asegurando que las decisiones en materia de salud se basen en datos confiables y no en miedos infundados.

- La academia, en particular la Universidad de la República, juega un rol fundamental en materia de farmacovigilancia. Es fuente de información sobre la realidad clínica por encontrarse inmersa en el sistema de salud además de las numerosas investigaciones desarrolladas. Conjuntamente, es agente de formación del personal de salud y la comunidad toda (a través de políticas de extensión y relacionamiento con el medio).

APÉNDICE I: Dosificación de Levetiracetam en plasma por HPLC-UV procedimiento y validación

METODOLOGÍA ANALÍTICA: DOSIFICACIÓN DE LEVETIRACETAM EN PLASMA POR HPLC

1. DEFINICIONES, SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS

ACN: Acetonitrilo calidad HPLC

MeOH: Metanol

LEV: Levetiracetam

TMP: Trimetoprim

HPLC: Cromatógrafo líquido de alto rendimiento. (High performance liquid chromatograph)

2. DESCRIPCIÓN DE ACTIVIDADES

2.1. Preparación de soluciones

2.1.1. Solución Madre de Estándar Interno. Pesar en forma exacta aproximadamente 20,0 mg de TMP, y llevar a 50,0 mL en matraz aforado con MeOH (concentración de 400,0 mg/L).

2.1.2. Solución de Estándar Interno. Tomar 1,0 mL con de la solución madre de TMP con pipeta aforada y llevar a 100,0 mL en matraz aforado con MeOH (concentración de 4,0 mg/L). Esta última solución se utilizará como estándar interno.

2.1.3. Solución madre de LEV. Pesar en forma exacta aproximadamente 75,0 mg de LEV estándar, disolver y llevar a 25,0 mL con H₂O destilada para obtener una concentración de LEV igual a 3000 mg/L.

2.1.4. Soluciones LEV: Realizar las diluciones indicadas en la tabla con material aforado.

Solución de partida	V toma sol madre (mL)	V final (mL)	C (mg/L)
Madre	-	-	3000
1	5	10	1500
2	1	10	750
3	1	25	150

2.1.5. Buffer Fosfato 0.5 M. Pesar 14,2 g de Na₂HPO₄ anhidro y 20,7 g de NaH₂PO₄·H₂O y disolver en 500 mL de H₂O destilada. Tomar 100 mL y llevar a 1000 mL con H₂O destilada, ajustar pH a 5,0.

2.2. Preparación de los puntos de la curva de calibración en plasma.

Agregar el volumen indicado en la tabla de la solución metanólica correspondiente a 10,0 mL de plasma blanco. Homogeneizar en vórtex durante 30 segundos.

Plasma	Sol metanólica	V toma sol metanólica (µL)	C (mg/L)
A	1	400	57,7
B	1	200	29,41
C	2	500	14,3
D	3	400	4,6
E	3	100	1,2

2.3. Extracción y concentración. A 500 µL del fluido a analizar agregar 50,0 µL de solución de estándar interno y homogeneizar. Adicionar 500 µL de NaOH 2,0 N y 3 mL de

diclorometano. Agitar en vórtex durante 1 minuto. Centrifugar por 5 minutos y transferir capa orgánica (inferior) a un tubo de centrifuga limpio y seco. Llevar a sequedad en baño de agua a 37 °C bajo corriente de N₂ (g)

2.4. Reconstitución de la muestra. Al tubo de centrifuga conteniendo la muestra seca, agregar 100 µL de solución H₂O:CH₃CN (85:15), agitar en vórtex durante 30 segundos e inyectar en el cromatógrafo.

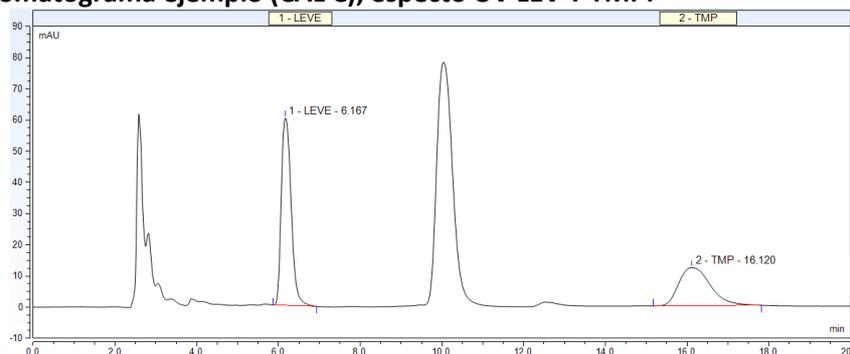
2.5. Condiciones Cromatográficas

- Equipo: HPLC Dionex Ultimate 3000
- Columna: C18 (15 cm x 4,6 mm, 5 µm)
- Detector: Arreglo de diodos - 3000
- Fase móvil: Buffer PO₄⁻³ 0,5M pH 5,0: CH₃CN - 85:15
- Flujo: 0,5 mL/min.
- Presión: 580 psi aprox.
- Longitud de onda: 210 nm
- Temperatura: 36°C

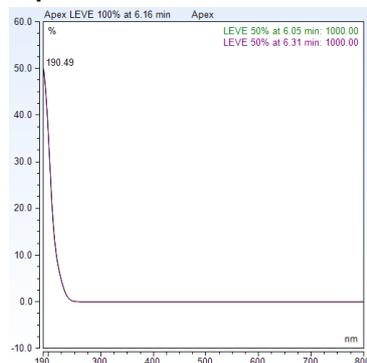
2.6. Tiempos de Retención

- LEV: 6,2 minutos
- TMP (EI): 16,1 minutos

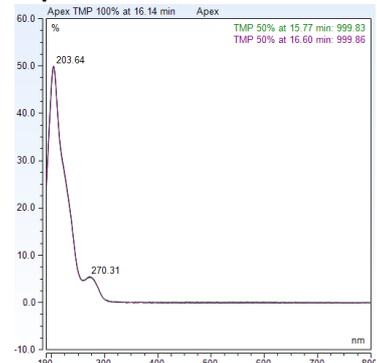
2.7. Cromatograma ejemplo (CAL C), espectro UV LEV Y TMP:



1.1. Espectro UV LEV:



Espectro UV TMP:



VALIDACIÓN: DOSIFICACIÓN DE LEVETIRACETAM EN PLASMA POR HPLC

1. DEFINICIONES, SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS

LEV: Levetiracetam

TMP: Trimetoprim

LLOQ: Límite inferior de cuantificación

ULOQ: Límite superior de cuantificación

Ra: Relación de altura LEV/TMP

C_{real}: Concentración real

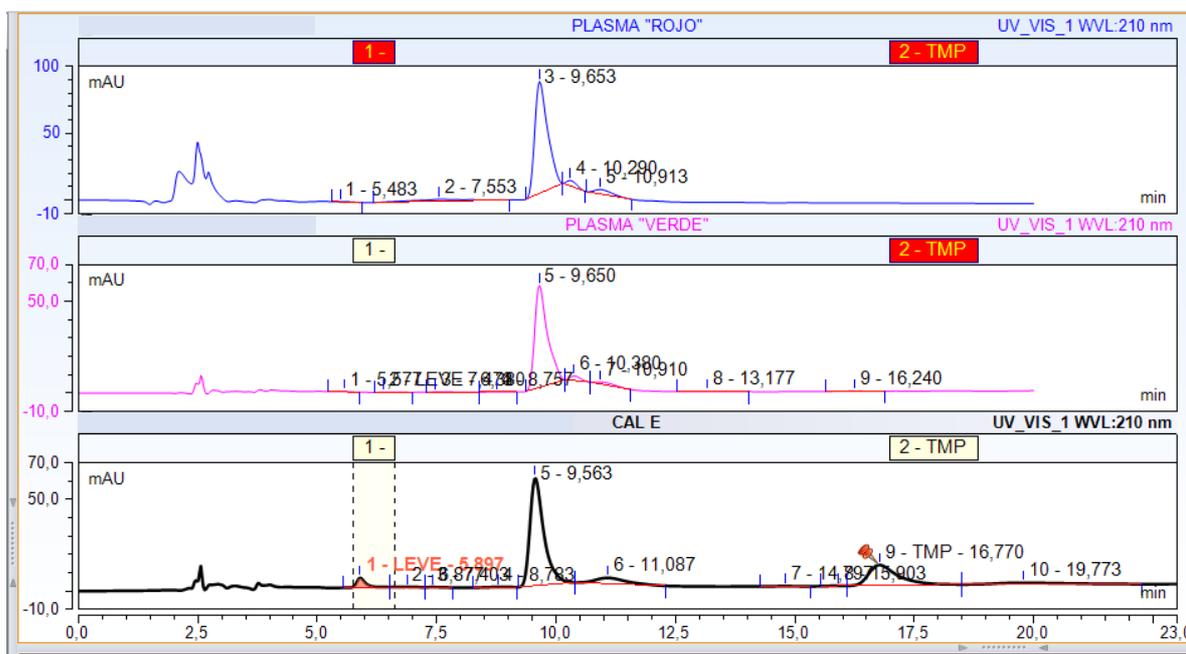
C_{exp}: Concentración experimental

CV: Coeficiente de variación

2. SELECTIVIDAD:

Se evalúa la ausencia de interferencia en diferentes lotes de plasma blanco.

Cromatogramas ejemplo:



3. RECUPERACIÓN:

Mediante comparación de muestras tras el proceso de extracción con soluciones metanólicas, se demuestra recuperación consistente y reproducible (>60%).

4. LINEALIDAD

Metodología de determinación:

La curva de calibración cuenta con 5 niveles, incluyendo el LLOQ. Se efectuó el análisis de cada nivel, como mínimo por triplicado. Se determinó la curva de calibración que

relaciona la relación de altura porcentual entre LEV y TMP (Ra) con la concentración de LEV.

La recta de calibración es del tipo: $y = bx$

Siendo “y” la concentración, “x” la relación de alturas porcentual entre LEV y TMP (Ra).

Se realizó una interpretación estadística de la regresión lineal.

Resultados:

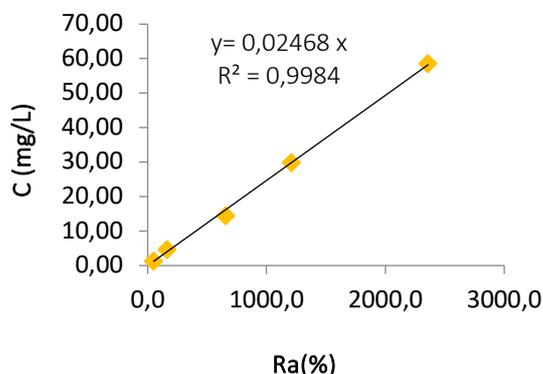
Solución	C _{real} (mg/L)	Ra (%)	C _{exp}	Desvío (%)	ACTIVO
E	1,2	44	1,1	-10,1	SI
E	1,2	47	1,2	-4,1	SI
E	1,2	74	1,8	51,5	NO
E	1,2	55	1,3	12,0	SI
E	1,2	53	1,3	8,4	SI
E	1,2	62	1,5	27,8	NO
D	4,7	165	4,1	-13,1	SI
D	4,7	163	4,0	-14,3	SI
D	4,7	156	3,9	-17,7	NO
C	14,5	657	16,2	11,7	SI
C	14,5	1035	25,5	76,1	NO
C	14,5	752	18,6	27,9	NO
B	29,9	1247	30,8	3,0	SI
B	29,9	1281	31,6	5,8	SI
B	29,9	1095	27,0	-9,6	SI
A	58,6	2429	59,9	2,3	SI
A	58,6	2819	69,6	18,7	NO
A	58,6	2281	56,3	-3,9	SI
A	58,6	2199	54,3	-7,4	SI
A	58,6	2397	59,1	0,9	SI
A	58,6	2486	61,4	4,7	SI

Nota 1: ACTIVO refleja el estatus del estándar en la curva de calibración, siendo “SI” cuando la muestra es tenida en cuenta y “NO” cuando es descartada.

Nota 2: Ra es la relación de alturas entre LEV y TMP

Se realiza un análisis estadístico para seleccionar la curva de calibración con o sin ordenada en el origen, obteniendo que la curva de mejor ajuste es la que pasa por cero:

Parámetros de la regresión final:



Pendiente	0,02468
Coefficiente de determinación (R²)	0,9984
Significación	p<0,00001

Rango de linealidad: entre 1,2 mg/L y 58,6 mg/L

5. EXACTITUD Y PRECISIÓN INTRADÍA

Metodología de determinación:

Se realizaron análisis repetitivos a tres niveles de concentración (alta, media, baja) comprendidos dentro del rango evaluado, usando un número de 6 determinaciones por nivel, en un mismo día.

Se evalúa la precisión con coeficientes de variación y la exactitud como el apartamiento porcentual del valor interpolado en la curva de calibración correspondiente respecto al valor teórico.

Exactitud para cada nivel:

$$Exactitud (\%) = \frac{(\bar{C}_{exp} - C_{teo})}{C_{teo}} \times 100$$

Siendo:

- \bar{C}_{exp} : Concentración media obtenida experimentalmente
- C_{teo} : Concentración teórica de cada nivel

Criterio: El CV y la exactitud no excede el 20% para LLOQ y no excede el 15% para los demás puntos

Resultados:

Nivel	C (mg/L)	CV (%)	Exactitud (%)
Bajo (LLOQ)	1,2	8,21	6,99
Medio	14,5	8,58	11,35
Alto (ULOQ)	58,6	9,13	14,65

6. PRECISIÓN Y EXACTITUD INTERDÍA

Metodología de determinación:

Se realizaron análisis repetitivos a tres niveles de concentración (alta, media, baja) comprendidos dentro del rango evaluado, usando un número de 5 determinaciones por nivel correspondientes a diferentes días de análisis.

Criterio: El CV y la exactitud no excede el 20% para LLOQ y no excede el 15% para los demás puntos

Nivel	C (mg/L)	CV (%)	Exactitud (%)
Bajo (LLOQ)	1,2	10,11	3,87
Medio	14,5	4,30	1,57
Alto (ULOQ)	58,6	3,50	3,88

7. CONCLUSIONES

La técnica analítica para determinación de levetiracetam en plasma, cumple con los parámetros de linealidad, precisión y exactitud en el rango de concentraciones de 1,2-58,6 mg/L.

El LLOQ (1,2 mg/L) y el ULOQ (58,6 mg/L), cumplen los requisitos de precisión y exactitud establecidos.

También se obtuvieron resultados dentro de especificación para la precisión intra e interdía de los calibradores de concentración alta, media y baja.

La técnica demuestra ser apta para el fin propuesto.

APÉNDICE II: Cuestionario de adherencia en pacientes bajo tratamiento con micofenolato

FECHA:

Nombre:

Edad:

Sexo:

Peso:

Altura:

Asistencia médica:

Lugar de residencia: (Barrio y tipo de vivienda)

Núcleo de vivienda:

Núcleo familiar:

Personas a cargo:

Empleo:

Ingresos del núcleo familiar:

Otros ingresos:

Nivel educativo:

Primaria completa / Ciclo básico completo/ Bachillerato completo / Universitario /
Otros estudios terciarios

Del 1 al 5 ¿Qué tan accesible considera usted el acceso a la atención médica y sus medicamentos?

Siendo 1 inaccesible y 5 ideal, sin dificultad.



De qué tipo considera que son las dificultades para la accesibilidad:

Transporte		Administrativos		Económicos	
------------	--	-----------------	--	------------	--

HÁBITOS:

Su dieta habitual incluye la ingesta de:							
Jugo de pomelo		Café		Mate		Hierbas	Té
Medicamentos homeopáticos		Vino		Cerveza		Whisky	Otra bebida alcohólica

¿Usted fuma?

¿Consume marihuana, cocaína u otros?

¿Realiza ejercicio? ¿De qué tipo? ¿Con qué frecuencia y por cuánto tiempo?

FARMACOTERAPIA:

Se hace cargo de su medicación:

¿Cuántos medicamentos distintos toma al día? / ¿Podría nombrarlos? / ¿Cómo los toma (dosis y horario)?

Total de fármacos:				
Fármaco	Dosis	Horarios	Con agua, jugo, leche, café, otro	Última toma

¿Cómo toma sus medicamentos?

- Todos los días
- Muchos días
- Algunos días
- Pocos días
- Rara vez

En una semana ¿cuántas veces no toma alguna dosis?

Durante el fin de semana, ¿usted se olvida de tomar su medicación?

TEST DE MORISKY-GREEN:

¿Se olvida alguna vez de tomar los medicamentos? Si / No
¿Toma los medicamentos a las horas indicadas? Si / No
Cuando se encuentra bien, ¿deja alguna vez de tomarlos? Si / No
Si alguna vez le sientan mal, ¿deja de tomar la medicación? Si / No
PUNTAJE TOTAL (Número de respuestas como adherente):

¿Ha dejado de tomar su medicación o disminuido la dosis? ¿Por qué?

¿Cómo le funcionan sus medicamentos?



1: Mal



2: Normal



3: Bien

¿Cuál es la razón principal por la que usted está dispuesto a cumplir con su terapia?

Le voy a leer algunas razones por las cuales otras personas están dispuestas a tomar sus medicamentos. ¿Podría indicarme el grado de influencia de ellas para usted?

	1: no influye	2: influencia leve	3: influencia fuerte
Cree que el medicamento le ayuda a sentirse mejor	1	2	3
Su médico le ha dicho que tome su medicación	1	2	3
La relación con su médico	1	2	3
Sus familiares o amigos creen que debe tomar su medicación	1	2	3
Usted cree que tomar su medicamento previene el regreso de su enfermedad o síntomas	1	2	3
Miedo a la hospitalización	1	2	3
Siente que el medicamento le ayuda a alcanzar ciertas metas o aspiraciones en la vida	1	2	3
Este medicamento tiene menos efectos secundarios que otros	1	2	3

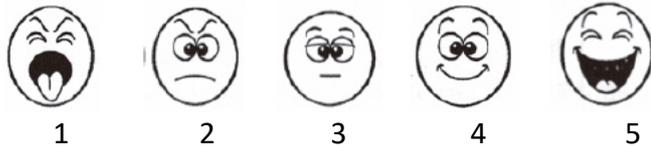
Aunque siempre tome sus medicamentos pueden haber momentos en los que se encuentre reacio o desearía no tener que tomarlos. ¿Cuál sería la razón por la cual se ha sentido así?

Ahora le leeré algunas razones por las cuales otras personas están reacias a tomar sus medicamentos. ¿Podría indicarme cuánto aplican para usted?

	1: No aplica	2: Aplica	3: Aplica fuertemente
Preferiría tomar otras drogas	1	2	3
Cree que actualmente no necesita el medicamento	1	2	3
Le molestan los efectos secundarios del medicamento	1	2	3
Siente que el medicamento interfiere en alcanzar ciertas metas o aspiraciones de la vida	1	2	3
Le molestan algunas características de los comprimidos como ser el tamaño o el gusto	1	2	3
Tiene dificultad para recordar tomarlos	1	2	3
Le dificulta el horario en que los debe tomar	1	2	3
Debe tomar muchos medicamentos al mismo tiempo	1	2	3

¿En general está dispuesto a tomar su medicación, o más bien no? Si / No

Del 1 al 5



1 2 3 4 5

¿Cuán informados considera que están sus médicos respecto a su enfermedad?

1 - 2 - 3 - 4 - 5

¿Cuán informado considera que está usted respecto a su enfermedad?

1 - 2 - 3 - 4 - 5

¿Cuán informados considera que están sus médicos respecto al tratamiento que usted recibe?

1 - 2 - 3 - 4 - 5

¿Cuán informado considera que está usted respecto al tratamiento que usted recibe?

1 - 2 - 3 - 4 - 5

¿Cuán preocupado se encuentra respecto a las reacciones adversas que podrían causar sus medicamentos?

1- 2 - 3- 4- 5

Nota:

Los criterios empleados para evaluar adherencia se encuentran señalados en azul.

APÉNDICE III: Dosificación de ácido micofenólico en plasma por HPLC-UV procedimiento y validación

METODOLOGÍA ANALÍTICA: DOSIFICACIÓN DE ÁCIDO MICOFENÓLICO EN PLASMA POR HPLC

3. DEFINICIONES, SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS

ACN: Acetonitrilo calidad HPLC

MeOH: Metanol

AMF: Ácido micofenólico

HPLC: Cromatógrafo líquido de alto rendimiento. (High performance liquid chromatograph)

4. DESCRIPCIÓN DE ACTIVIDADES

4.1. Preparación de soluciones

4.1.1. Solución de Madre de Estándar Interno. Pesar en forma exacta aproximadamente 25,0 mg de Mefobarbital, y llevar a 10,0 mL en matraz aforado con MeOH (concentración de 2500,0 mg/L).

4.1.2. Solución de Estándar Interno. Tomar 1,0 mL de la solución madre de Mefobarbital y llevar a 10,0 mL. (concentración de 250,0 mg/L). Esta última solución será utilizada como estándar interno.

4.1.3. Solución madre de AMF. Pesar en forma exacta aproximadamente 10,0 mg de AMF estándar, disolver y llevar a 1,0 mL con MeOH, para obtener una concentración de AMF igual a 10000,0 mg/L.

4.1.4. Solución de Ácido fosfórico 0,80 M. Tomar 6,0 mL de ácido fosfórico al 80% (d=1,635 g/mL, 20°C) y llevar a 100 mL con agua destilada. En el caso de utilizar ácido fosfórico al 85% tomar 5,8 mL del mismo y proceder de igual manera.

4.1.5. Soluciones Metanólicas AMF.

Solución Metanólica	V _{toma sol madre} (mL)	V _{final} (mL)	C (mg/L)
Madre	-	-	10000,0
1	0,200	10	200,0
2	0,100	25	40,0

4.1.6. Buffer Fosfato 50 mM pH 2,5. Pesar 14,2 g de Na₂HPO₄ anhidro y 20,7 g de NaH₂PO₄·H₂O, disolver y llevar a 500 mL con H₂O destilada. Tomar 100 mL y llevar a 1000 mL con H₂O destilada. Ajustar a pH 2,5.

4.2. Preparación de los puntos de la curva de calibración en plasma.

Agregar el volumen indicado de la solución metanólica correspondiente al volumen de plasma blanco indicado, de acuerdo con la tabla. Homogeneizar en vórtex durante 30 segundos.

Plasma	Sol metanólica	V toma sol metanólica (mL)	Vplasma (mL)	C(mg/L)
A	1	0,700	5,0	24,56
B	1	0,500	10,0	9,52
C	1	0,400	10,0	7,69
D	1	0,250	10,0	4,88
E	2	0,100	10,0	1,98
F	2	0,125	10,0	0,49

4.3. Extracción y concentración. A 1,0 mL del fluido a analizar agregar 50,0 µL de solución de estándar interno y homogeneizar. Adicionar 100 µL de ácido fosfórico 0,80 M y homogeneizar. Agregar 3 mL de acetato de etilo. Agitar en vórtex durante 1 minuto. Centrifugar por 5 minutos y transferir el sobrenadante a un tubo de centrifuga limpio y seco. Llevar a sequedad en baño de agua a 37 °C bajo corriente de N₂ (g).

4.4. Reconstitución de la muestra. Al tubo de centrifuga conteniendo la muestra seca, agregar 140 µL de H₂O:ACN (70:30), agitar en vortex durante 30 segundos e inyectar en el HPLC.

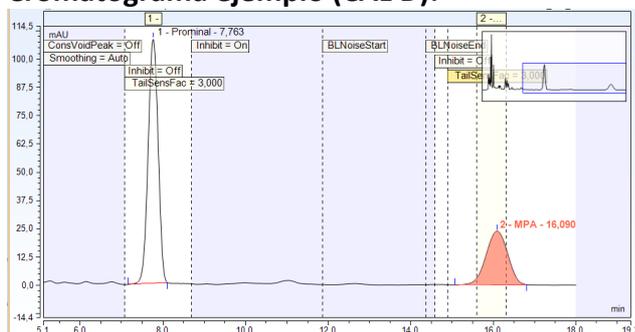
4.5. Condiciones Cromatográficas

- Equipo: HPLC Dionex Ultimate 3000
- Columna: C18 (15 cm x 4,6 mm, 5 µm)
- Detector: Arreglo de diodos - 3000
- Fase móvil: Buffer PO₄⁻³ 50 mM pH 2,5: ACN – 70:30
- Flujo: 1,8 mL/min.
- Longitud de onda: 214 nm
- Temperatura: 37°C

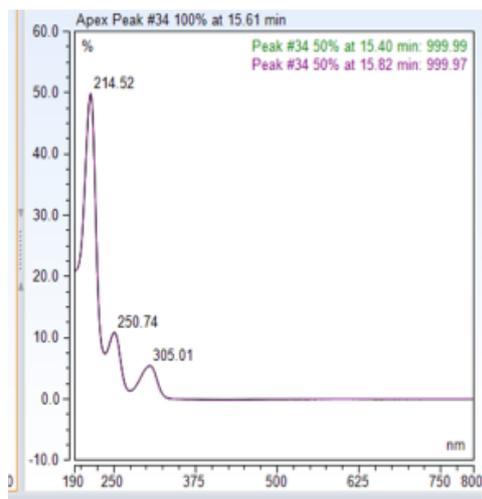
4.6. Tiempos de Retención

- Mefobarbital (E.I.) = 7,8 minutos
- AMF = 16,1 minutos

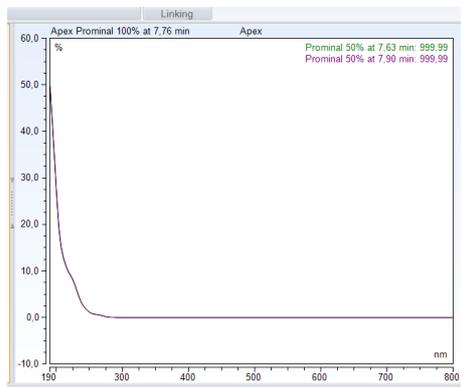
4.7. Cromatograma ejemplo (CAL D):



4.8. Espectro UV AMF:



4.9. Espectro UV Mefobarbital:



VALIDACIÓN: DOSIFICACIÓN DE ÁCIDO MICOFENÓLICO EN PLASMA POR HPLC

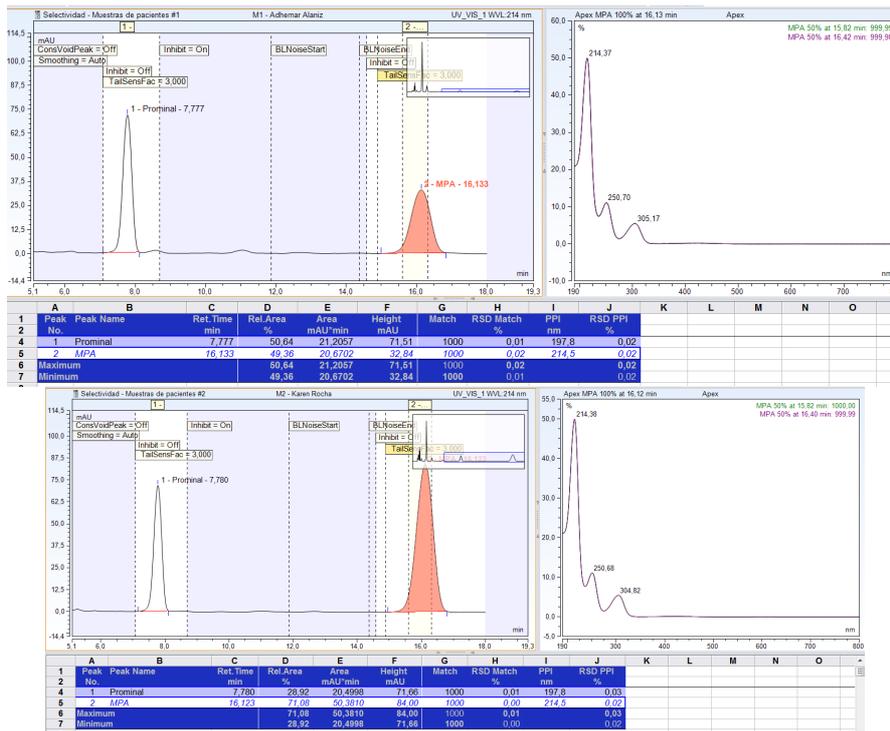
1. DEFINICIONES, SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS

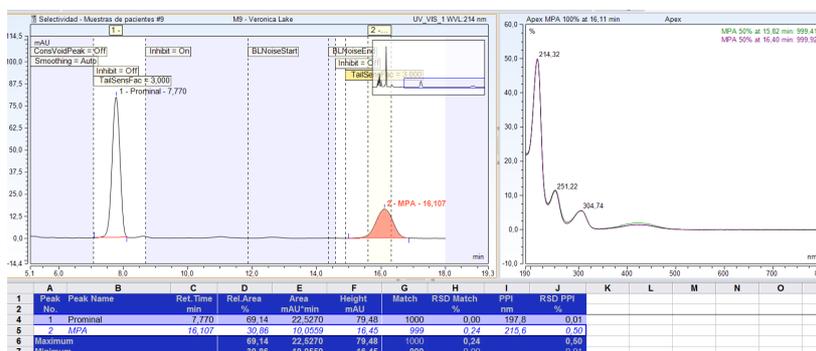
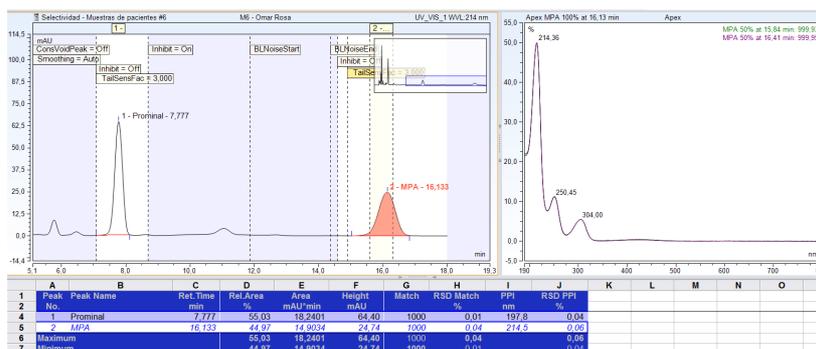
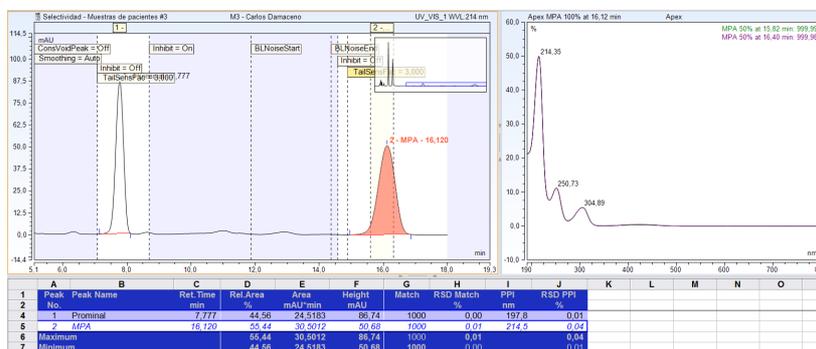
- AMF: Ácido micofenólico
- LLOQ: Límite inferior de cuantificación
- ULOQ: Límite superior de cuantificación
- RA: Relación de áreas AMF/Mefobarbital
- C_{real}: Concentración real
- C_{exp}: Concentración experimental
- CV: Coeficiente de variación

2. SELECTIVIDAD:

Se procesan muestras de pacientes en tratamiento con ácido micofenólico en conjunto con otros fármacos para verificar la ausencia de interferencias. Los fármacos coadministrados eran: prednisona, tacrolimus, ciclosporina, enalapril, alfametildopa, ranitidina, omeprazol, trimetoprim-sulfametoxazol, valganciclovir, meropenem, aciclovir, oseltamivir, voriconazol, espironolactona, furosemide, lorazepam, gabapentina, allopurinol y vitamina D. Los picos correspondientes al AMF y Mefobarbital cumplen pureza de pico.

Cromatogramas ejemplo:





3. RECUPERACIÓN:

Mediante comparación de muestras tras el proceso de extracción con soluciones metanólicas, se demuestra recuperación consistente y reproducible (>60%).

4. LINEALIDAD

Metodología de determinación:

La curva de calibración consistió de 6 niveles, incluido LLOQ.

Se efectuó el análisis de cada nivel, como mínimo por triplicado. Se determinó la curva de calibración que relaciona relación de áreas porcentual entre AMF y Mefobarbital (RA) con la concentración de AMF.

La recta de calibración es del tipo: $y = bx$

Siendo "y" la concentración, "x" la relación de áreas porcentual entre AMF y Mefobarbital (RA).

Se realizó una interpretación estadística de la regresión lineal.

Resultados:

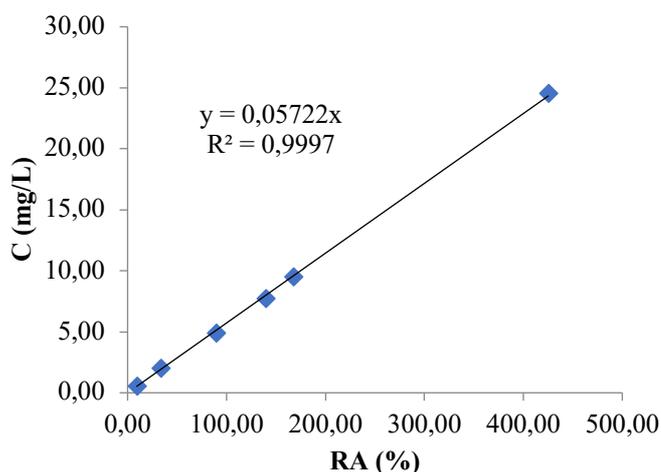
Solución	C _{real} (mg/L)	RA (%)	C _{exp}	Desvío (%)	ACTIVO
F	0,4967	10,90	0,6235	-25,53	NO
F	0,4967	9,835	0,5628	-13,30	SI
F	0,4967	8,727	0,4994	-0,5369	SI
E	1,976	34,28	1,962	0,7262	SI
E	1,976	34,43	1,970	0,3185	SI
E	1,976	32,77	1,875	5,120	SI
D	4,868	88,79	5,081	-4,371	SI
D	4,868	90,15	5,159	-5,971	SI
D	4,868	89,23	5,106	-4,881	SI
C	7,677	137,4	7,863	-2,424	SI
C	7,677	141,0	8,065	-5,053	SI
C	7,677	140,7	8,052	-4,889	SI
B	9,505	169,5	9,701	-2,063	SI
B	9,505	167,4	9,578	-0,7716	SI
B	9,505	165,3	9,459	0,4843	SI
A	24,51	417,7	23,90	2,479	SI
A	24,51	432,5	24,75	-0,9692	SI
A	24,51	425,3	24,33	0,7270	SI

Nota 1: ACTIVO refleja el estatus del estándar en la curva de calibración, siendo "SI" cuando la muestra es tenida en cuenta y "NO" cuando es descartada.

Nota 2: RA es la relación de áreas entre AMF y Mefobarbital

Se realiza un análisis estadístico para seleccionar la curva de calibración con o sin ordenada en el origen, obteniendo el mejor ajuste sin ordenada. Si es con ordenada faltaría un dato en los parámetros de la regresión y en la fórmula mostrada en la gráfica.

Parámetros de la regresión final:



Pendiente	0,05722
Coefficiente de determinación (R²)	0,9997
Significación	p<0,00001

Rango de linealidad: entre 0,49 mg/L y 24,51 mg/L

5. EXACTITUD Y PRECISIÓN INTRADÍA

Metodología de determinación:

Se realizaron análisis repetitivos a tres niveles de concentración (alta, media, baja) comprendidos dentro del rango evaluado, usando un número de 6 determinaciones por nivel, en un mismo día. Se evalúa la precisión con coeficientes de variación y la exactitud como el apartamiento porcentual del valor interpolado en la curva de calibración correspondiente respecto al valor teórico.

Exactitud para cada nivel:

$$Exactitud (\%) = \frac{(\bar{C}_{exp} - C_{teo})}{C_{teo}} \times 100$$

Siendo:

- \bar{C}_{exp} : Concentración media obtenida experimentalmente.
- C_{teo} : Concentración teórica de cada nivel.

Criterio: El CV y la exactitud no excede el 20% para LLOQ y no excede el 15% para los demás puntos

Resultados:

Nivel	C_{real} (mg/L)	CV (%)	Exactitud (%)
Bajo (LLOQ)	0,4928	5,312	10,86
Medio	9,505	5,208	1,176
Alto (ULOQ)	24,51	1,195	1,009

6. PRECISIÓN y EXACTITUD INTERDÍA

Metodología de determinación:

Se realizaron análisis repetitivos a tres niveles de concentración (bajo, medio y alto) usando como mínimo un número de 6 determinaciones por nivel, en diferentes días de análisis.

Criterio: El CV y la exactitud no excede el 20% para LLOQ y no excede el 15% para los demás puntos

Resultados:

Nivel	C_{real} (mg/L)	CV (%)	Exactitud (%)
Bajo (LLOQ)	0,4928	11,05	0,1747
Medio	9,505	3,978	1,3459
Alto (ULOQ)	24,51	1,642	0,1280

7. CONCLUSIONES

La técnica analítica para determinación de ácido micofenólico en plasma, cumple con los parámetros de linealidad, precisión y exactitud en el rango de 0,4928 a 24,51 mg/L.

El LLOQ (0,4928 mg/L) y el ULOQ (24,51 mg/L), cumplen los requisitos de precisión y exactitud establecidos.

Se obtuvieron resultados dentro de especificación para la precisión intra e interdía de los calibradores de concentración alta, media y baja.

La técnica demuestra ser apta para el fin propuesto.

APÉNDICE IV: Dosificación de dolutegravir en plasma por HPLC-UV procedimiento y validación

METODOLOGÍA ANALÍTICA: DOSIFICACIÓN DE DOLUTEGRAVIR EN PLASMA POR HPLC-UV

1. DEFINICIONES, SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS

ACN: Acetonitrilo calidad HPLC

DTG: Dolutegravir

IM: Imipramina

HPLC: Cromatógrafo líquido de alto rendimiento. (High performance liquid chromatograph)

2. DESCRIPCIÓN DE ACTIVIDADES

2.1. Preparación de soluciones

2.1.1. Solución Amortiguadora Fosfato Disódico 50 mM pH 3,0. Pesar aproximadamente 28,4 g de fosfato disódico anhidro (Na_2HPO_4) calidad para análisis y 41,4 g de fosfato de sodio monobásico monohidrato ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$), disolver con 1000 mL de agua destilada, medido con material graduado. Tomar 100 mL y llevar a 1000 mL con agua destilada. Ajustar pH a $3,0 \pm 0,05$ con ácido fosfórico.

2.1.2. Solución de Estándar Interno. Pesar en forma exacta aproximadamente 26 mg de IM estándar, disolver y llevar a 50,0 mL con metanol utilizando un matraz aforado (Solución LM). Tomar 1,0 mL de LM con pipeta automática y llevar a 10,0 mL con metanol en matraz aforado, obteniendo una concentración aproximada a 0,052 mg/mL (Solución LEI).

2.1.3. Solución Madre DTG. Pesar en forma exacta aproximadamente 28 mg de DTG sódico estándar, disolver y llevar a 100 mL con metanol en matraz aforado, obteniendo una concentración aproximada a 0,26 mg/mL.

2.1.4. Soluciones Metanólicas estándar: se realizarán a partir de la solución madre de DTG de acuerdo a la siguiente tabla. Realizar todas las diluciones con material aforado.

Nombre Solución	Generada a partir de	Dilución	Concentración (mg/mL)
Madre	-	-	0,256
S1	Madre	2/10	0,051
S2	Madre	0,5/10	0,013

2.1.5. Soluciones Plasmáticas estándar DTG para curva de calibración: tomar con pipeta aforada el volumen de plasma blanco indicado en la tabla, agregar la solución metanólica especificada en la tabla. Luego homogeneizar en vórtex por 30 segundos.

Nombre Solución	Plasma cargado con:	Toma de metanólica (µL)	V plasma (mL)	Concentración DTG (ng/mL)
CAL 1	Madre	200	10	5012
CAL 2	Madre	70	5	3529
CAL 3	Madre	40	5	2029
CAL 4	S1	100	5	1002
CAL 5	S1	40	5	406
CAL 6	S2	160	10	201

2.1.6. Controles Plasmáticas DTG: tomar con pipeta aforada el 10 mL de plasma blanco, agregar la solución metanólica especificada en la tabla. Luego homogeneizar en vórtex por 30 segundos.

Nombre Solución	Plasma cargado con:	Toma de metanólica (µL)	V plasma (mL)	Concentración DTG (ng/mL)
CTL A	Madre	160	10	4025
CTL M	S1	300	10	1489
CTL B	S1	100	10	506

2.2. Tratamiento de las muestras:

A 1 mL de muestra plasmática tomada con pipeta automática agregar 50 µL de solución de estándar interno utilizando jeringa de vidrio. Agregar 3 mL de metil ter-butil éter utilizando material graduado. Agitar en vórtex durante 1 minuto. Centrifugar a 3000 rpm durante 6 minutos. Tomar con pipeta pasteur de vidrio la fase orgánica (superior), pasarla al tubo de cónico. Evaporar a sequedad bajo corriente de nitrógeno en baño seco a 40°C. Retomar con 100 µL de H₂O:ACN (60:40), tomados con pipeta automática, y agitar en vórtex aproximadamente 10 segundos. Tomar la solución y pasar a vial de polipropileno de 250 µL. Inyectar 20 µL en HPLC.

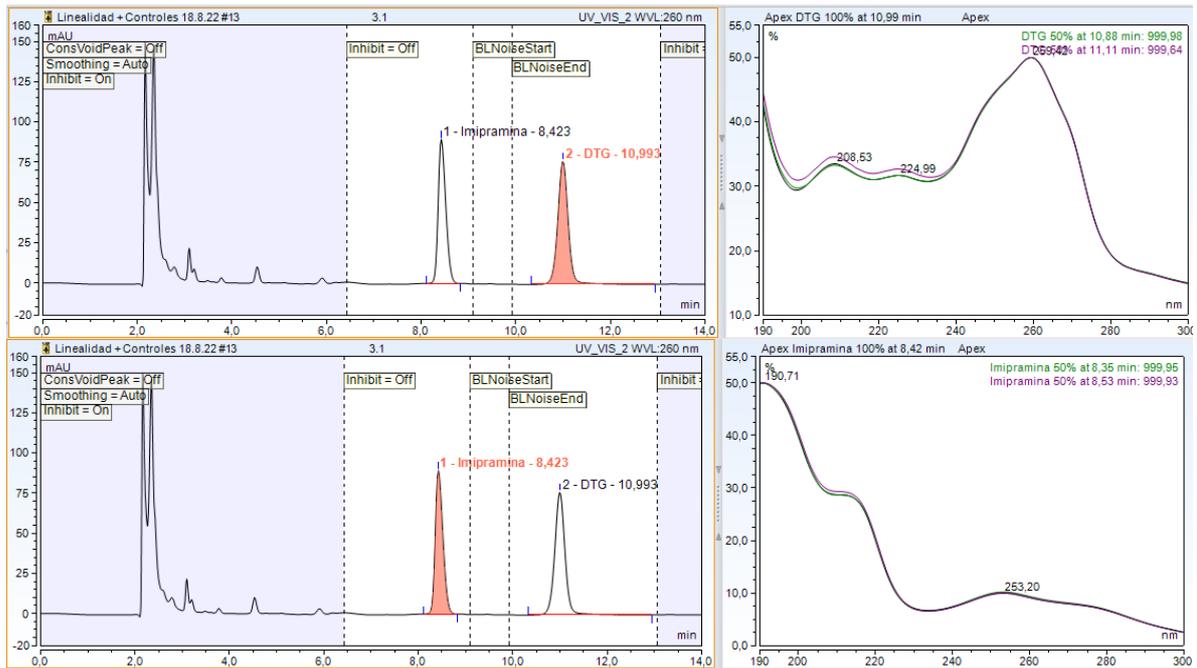
2.3. Condiciones Cromatográficas

- Equipo: HPLC Dionex Ultimate 3000 Series.
- Columna: Phenomenex Luna C18 (15 cm x 4,6 mm, 5 µm) o similar.
- Detector: de arreglo de diodos, Dionex DAD-3000.
- Fase móvil: Fosfato disódico 50mM pH 3,0: ACN (60:40).
- Flujo: 0,6 mL/min.
- Longitud de onda: 259 nm.
- Temperatura de horno de columna: 40 °C
- Volumen de inyección: 20 µL
- Detector: Arreglo de diodos DAD-3000 (RS), Dionex Ultimate 3000.

2.4. Tiempos de Retención

- DTG ~ 11,0 minutos
- Imipramina (E.I.) ~ 8,4 minutos

3. Cromatograma ejemplo (CAL 3)



VALIDACIÓN: DOSIFICACIÓN DE DOLUTEGRAVIR EN PLASMA POR HPLC-UV

1. DEFINICIONES, SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS

DTG: Dolutegravir

IM: Imipramina

SI: Estándar interno (IM)

LLOQ: Límite inferior de cuantificación

ULOQ: Límite superior de cuantificación

QCA: Control alto

QCM: Control medio

QCB: Control bajo

RA: Relación de áreas DTG/IM

C_{real}: Concentración real

C_{exp}: Concentración experimental

CV: Coeficiente de variación

2. SELECTIVIDAD:

Se evalúa la ausencia de interferencia en 6 lotes de plasma blanco.

Cromatograma ejemplo:



3. RECUPERACIÓN:

Mediante comparación de muestras tras el proceso de extracción con soluciones metánicas, se demuestra recuperación consistente y reproducible (>60%).

4. LINEALIDAD

Metodología de determinación:

La curva de calibración cuenta con 6 niveles, incluyendo el LLOQ. Se efectuó el análisis de cada nivel, como mínimo por triplicado. Se determinó la curva de calibración que vincula la relación de áreas porcentual entre DTG e IMP (RA) con la concentración de DTG.

La recta de calibración es del tipo: $y = bx + c$

Siendo “y” la concentración, “x” RA.

Se realizó una interpretación estadística de la regresión lineal.

Resultados: poner comas en vez de puntos

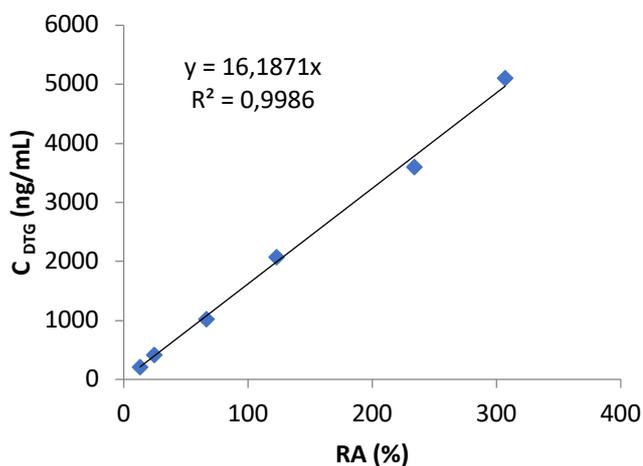
Solución	Conc. (ng/mL)	Rel. Área (%)	Valor Teórico	Desv. Rel (%)	Activo
CAL 6	205	14,60	236	15	SI
CAL 6	205	16,05	260	27	NO
CAL 6	205	12,75	206	1	SI
CAL 6	205	12,39	201	-2	SI
CAL 6	205	12,85	208	2	SI
CAL 6	205	13,25	214	5	SI
CAL 5	413	25,70	416	1	SI
CAL 5	413	25,90	419	2	SI
CAL 5	413	22,25	360	-13	SI
CAL 4	1020	72,12	1167	14	SI
CAL 4	1020	65,27	1057	4	SI
CAL 4	1020	61,42	994	-3	SI
CAL 3	2064	120,76	1955	-5	SI
CAL 3	2064	121,12	1961	-5	SI
CAL 3	2064	127,24	2060	0	SI
CAL 2	3590	234,75	3800	6	SI
CAL 2	3590	228,75	3703	3	SI
CAL 2	3590	238,25	3857	7	SI
CAL 1	5099	380,18	6154	21	NO
CAL 1	5099	324,49	5253	3	SI
CAL 1	5099	324,00	5245	3	SI
CAL 1	5099	268,73	4350	-15	SI
CAL 1	5099	310,33	5023	-1	SI

Nota 1: ACTIVO refleja el estatus del estándar en la curva de calibración, siendo "SI" cuando la muestra es tenida en cuenta y "NO" cuando es descartada.

Nota 2: RA es la relación de áreas entre DTG e IMO

Se realiza un análisis estadístico para seleccionar la curva de calibración con o sin ordenada en el origen, obteniendo que la curva de mejor ajuste es con ordenada en el origen.

Parámetros de la regresión final:



Pendiente	16,1871
Coficiente de determinación (R²)	0,9986
Significación	p<0,00001

5. EXACTITUD Y PRECISIÓN INTRADÍA

Metodología de determinación:

Se realizaron análisis repetitivos a tres niveles de concentración (control alto, medio, bajo) comprendidos dentro del rango evaluado y para LLOQ y ULOQ, usando un número de 6 determinaciones por nivel, en un mismo día.

Se evalúa la precisión con coeficientes de variación y la exactitud como el apartamiento porcentual del valor interpolado en la curva de calibración correspondiente respecto al valor teórico.

Exactitud para cada nivel:

$$Exactitud (\%) = \frac{(\bar{C}_{exp} - C_{teo})}{C_{teo}} \times 100$$

Siendo:

- \bar{C}_{exp} : Concentración media obtenida experimentalmente.
- C_{teo} : Concentración teórica de cada nivel.

Criterio: El CV y la exactitud no excede el 20% para LLOQ y no excede el 15% para los demás puntos

Resultados:

Nivel	C (ng/mL)	CV (%)	Exactitud (%)
LLOQ	205	10,3	-7,9
QCB	515	9,3	-0,5
QCM	1515	14,9	4,7
QCA	4095	8,8	2,9
ULOQ	5099	12,7	0,2

6. PRECISIÓN Y EXACTITUD INTERDÍA

Metodología de determinación:

Se realizaron análisis repetitivos a cuatro niveles de concentración comprendidos dentro del rango evaluado, incluyendo el LLOQ y ULOQ, usando un número de al menos 6 determinaciones por nivel correspondientes a diferentes días de análisis.

Criterio: El CV y la exactitud no excede el 20% para LLOQ y no excede el 15% para los demás puntos

Resultados:

Nivel	C (ng/mL)	CV (%)	Exactitud (%)
LLOQ	205	10,2	-2,5
QCB	515	11,3	-1,4
QCA	4095	9,3	-0,5
ULOQ	5099	8,4	-1,5

7. CONCLUSIONES

La técnica analítica para determinación de dolutegravir en plasma, cumple con los parámetros de linealidad, precisión y exactitud en el rango de concentraciones de 205-5099 ng/mL.

Los controles (QCB: 515 ng/mL; QCM: 1515 ng/mL; QCA: 4095 ng/mL), el LLOQ (205 ng/mL) y el ULOQ (5099 mg/mL), cumplen los requisitos de precisión y exactitud establecidos.

La técnica demuestra ser apta para el fin propuesto.

APÉNDICE V: Dosificación de cannabidiol en plasma por HPLC-MS/MS procedimiento y validación

METODOLOGÍA ANALÍTICA: DOSIFICACIÓN DE CANNABIDIOL EN PLASMA POR HPLC-MS/MS

5. DEFINICIONES, SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS

MeOH: Metanol

H₂O: Agua ultrapura

CBD: Cannabidiol

CBD-d³: Cannabidiol deuterado

HPLC-MS/MS: Cromatógrafo líquido de alto rendimiento (High performance liquid chromatograph) acoplado a espectrómetro de masas.

6. DESCRIPCIÓN DE ACTIVIDADES

6.1. Preparación de soluciones

6.1.1. Solución Stock CBD-d³. 1 mg/mL

6.1.2. Solución madre de Estándar Interno (10 ppm). Partir de la solución stock CBD-d³ (1 mg/mL), tomar 200 µL con pipeta aforada y llevar a 20,0 mL con MeOH utilizando un matraz aforado.

6.1.3. Solución Estándar Interno (1 ppm). Partir de la solución madre CBD-d³ (10 ppm), tomar 1,0 mL con pipeta aforada y llevar a 10,0 mL con MeOH utilizando un matraz aforado.

6.1.4. Solución Stock CBD. 1 mg/mL

6.1.5. Soluciones Metanólicas estándar de CBD: se realizarán a partir de la solución madre de CBD de acuerdo a la siguiente tabla. Realizar todas las diluciones con material aforado.

Nombre Solución	Generada a partir de	Dilución	Concentración (mg/mL)
Stock	-	-	1
S1	Stock	0,5/10	0,05
S2	S1	1/10	0,005
S3	S2	1/10	0,001

6.1.6. Soluciones Plasmáticas estándar CBD para curva de calibración: a 10,0 mL de plasma blanco tomados con pipeta aforada, agregar la solución metanólica especificada en la tabla. Luego homogeneizar en vórtex por 30 segundos.

Nombre Solución	Plasma cargado con:	Toma de metanólica (µL)	Concentración CBD (ng/mL)
CAL 1	S3	500	24.9
CAL 2	S2	100	49,50
CAL 3	S2	200	98,04
CAL 4	S1	52	258.65
CAL 5	S1	80	396.83
CAL 6	S1	140	690.34

6.1.7. Soluciones Plasmáticas controles CBD: a 10,0 mL de plasma blanco tomados con pipeta aforada, agregar la solución metanólica especificada en la tabla. Luego homogeneizar en vórtex por 30 segundos.

Nombre Solución	Plasma cargado con:	Toma de metanólica (µL)	Concentración CBD (ng/mL)
QCA	S1	120	593
QCM	S1	60	298
QCB	S2	140	69

6.2. Tratamiento de las muestras:

A 1,0 mL de muestra plasmática tomada con pipeta automática agregar 50,0 µL de solución de estándar interno utilizando jeringa de vidrio. Agregar 3 mL de hexano utilizando material graduado. Agitar en vórtex durante 1 minuto.

Centrifugar a 3500 rpm durante 5 minutos.

Tomar con pipeta pasteur de vidrio la fase orgánica (superior), trasvasar a tubo de cónico.

Evaporar a sequedad bajo corriente de nitrógeno en baño seco a 40°C.

Retomar con 50 µL de MeOH, tomados con pipeta automática, y agitar en vortex aproximadamente 30 segundos.

Tomar la solución y pasar a vial de polipropileno de 250 µL.

Inyectar 10 µL en HPLC.

6.3. Condiciones Cromatográficas

Equipo: HPLC-MS/MS Shimadzu, modelo LCMSMS 8040 (bomba LC20AD, desgasificador DGU-20^a5R, termostatizador de columna CTO-20^a, detector DAD SPD-M20A, válvula divisora FCV-32AH, inyector automático SIL-20A)

- Columna: C18 (15 cm x 4.6 mm, 5 µm) o similar.
- Fase móvil A: MeOH ácido fórmico 0,1%
- Fase móvil B: H₂O ácido fórmico 0,1%
- Gradiente:

Tiempo	FM A (MeOH ácido fórmico 0,1%)
0 – 3 min	60% → 98%
3 -12 min	98%
12 – 16 min	98% → 60%

- Flujo: 1,0 mL/min.
- Temperatura de horno de columna: 40 °C
- Volumen de inyección: 10 µL
- Divisor de flujo: 4:1
- Válvula abierta de 0.1 a 12 min
- ESI:
 - Voltaje interface: 4,5 kV
 - Flujo de gas de nebulización: 3L/min
 - Temperatura línea de desorción: 250°C
 - Temperatura fuente: 400°C
- MRM: 6-9 min

CBD:

Ionización positiva.Precursor [M+H]⁺= 315.4778

Ion producto	Dwell time (msec)	Q1 Pre Bias (V)	CE	Q3 Pre Bias (V)	
123,3000	100	-10	-28	-25	Identificación
193,3000	100	-16	-20	-22	Cuantificación

CBD-d³:

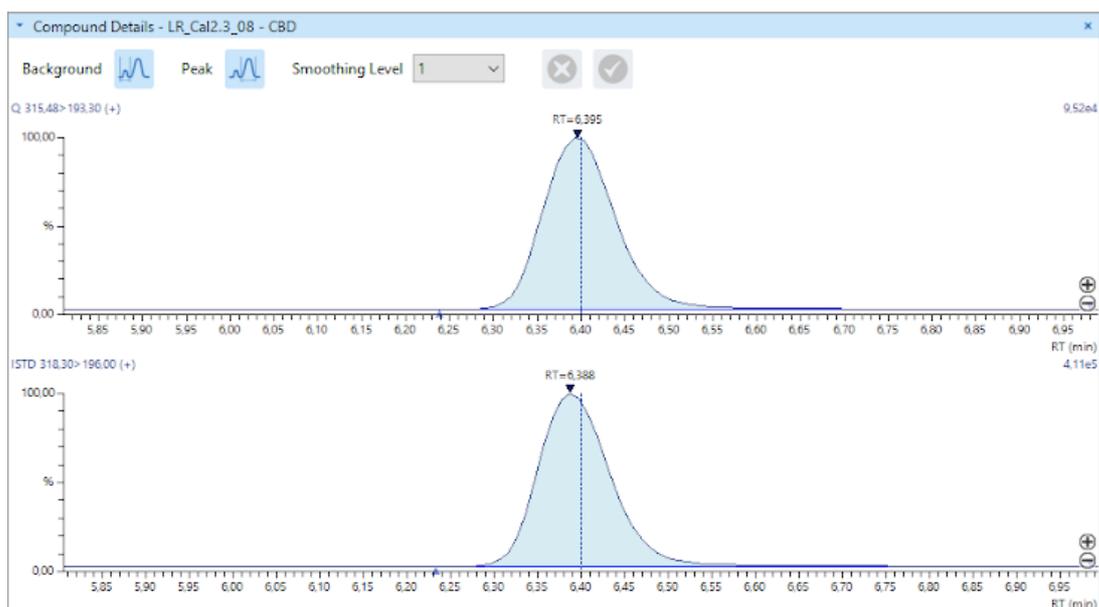
Ionización positiva.Precursor [M+H]⁺= 318.3000

Ion producto	Dwell time (msec)	Q1 Pre Bias (V)	CE	Q3 Pre Bias (V)	
123,1500	100	-10	-28	-25	Identificación
196,0000	100	-16	-20	-22	Cuantificación

6.4. Tiempos de Retención

- CBD ~ CBD-d³ ~ 6,4 minutos

7. Cromatograma ejemplo (CAL 2):



VALIDACIÓN: DOSIFICACIÓN DE CANNABIDIOL EN PLASMA POR HPLC-MS/MS

1. DEFINICIONES, SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS

CBD: Cannabidiol

CBD-d³: Cannabidiol deuterado

SI: Estándar interno (CBD-d³)

LLOQ: Límite inferior de cuantificación

ULOQ: Límite superior de cuantificación

QCA: Control alto

QCM: Control medio

QCB: Control bajo

RA: Relación de áreas CBD/CBD-d³

C_{real}: Concentración real

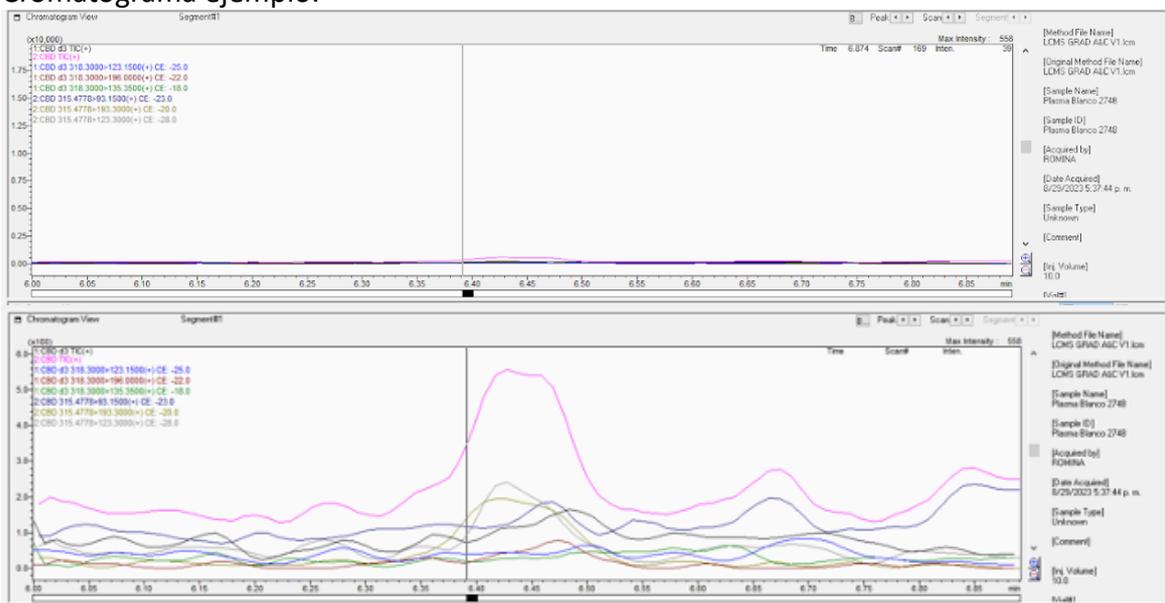
C_{exp}: Concentración experimental

CV: Coeficiente de variación

2. SELECTIVIDAD:

Se evalúa la ausencia de interferencia en 6 lotes de plasma blanco.

Cromatograma ejemplo:



3. RECUPERACIÓN:

Mediante comparación de muestras tras el proceso de extracción con soluciones metánolicas, se demuestra recuperación consistente y reproducible (>60%).

4. EFECTO MATRIZ

Metodología de determinación:

El efecto matriz se evalúa sobre 4 fuentes de plasma blanco diferentes. Se calcula el factor matriz (FM) para CBD y CBD-d³ como la relación de área de dichos analitos en presencia de matriz y ausencia (a partir de solución metanólica). A partir de estos, se

calcula el FM normalizado del SI que corresponde a la relación entre FM de CBD y FM de CBD-d³.

Se realiza la evaluación de FM a la concentración del calibrador bajo y alto.

Criterio: El CV de FM normalizado del SI para todos los plasmas blancos ensayados no debe ser superior a 15%.

Resultados:

FACTOR DE MATRIZ NORMALIZADO

Plasma blanco	QCB	Plasma blanco	QCA
1	0.92	1	0.86
2	0.98	2	0.79
3	0.95	3	0.85
4	1.16	4	1.00
CV (%)	12.1		

5. LINEALIDAD

Metodología de determinación:

La curva de calibración cuenta con 6 niveles, incluyendo el LLOQ. Se efectuó el análisis de cada nivel, como mínimo por triplicado. Se determinó la curva de calibración que relaciona la relación de áreas porcentual entre CBD y CBD-d³ (RA) con la concentración de CBD.

La recta de calibración es del tipo: $y = bx + c$

Siendo "y" la concentración, "x" RA.

Se realizó una interpretación estadística de la regresión lineal.

Resultados:

Solución	C _{real} (ng/mL)	RA (%)	C _{exp} (ng/mL)	Desvío (%)	Activo
CAL 6	690	323	656	-5,0	SI
CAL 6	690	353	717	3,9	SI
CAL 6	690	334	677	-1,9	SI
CAL 6	690	320	650	-5,8	SI
CAL 6	690	342	695	0,6	SI
CAL 6	690	341	692	0,2	SI
CAL 5	397	240	483	21,8	NO
CAL 5	397	212	427	7,5	SI
CAL 5	397	197	396	-0,2	SI
CAL 4	259	145	288	11,5	SI
CAL 4	259	138	273	5,7	SI
CAL 4	259	114	224	-13,5	SI

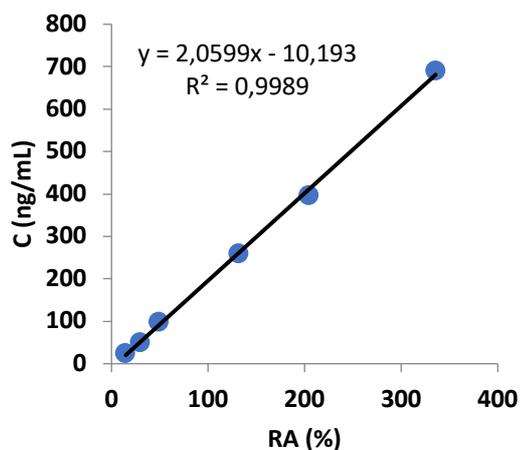
CAL 3	98	51	94	-3,9	SI
CAL 3	98	62	117	19,6	NO
CAL 3	98	48	88	-10,5	SI
CAL 2	50	32	55	12,1	SI
CAL 2	50	30	52	4,8	SI
CAL 2	50	28	47	-5,4	SI
CAL 1	24	15	20	-16,2	SI
CAL 1	24	15	20	-15,5	SI
CAL 1	24	14	19	-18,1	SI
CAL 1	24	15	20	-17,0	SI
CAL 1	24	22	36	49,9	NO
CAL 1	24	16	22	-6,9	SI

Nota 1: ACTIVO refleja el estatus del estándar en la curva de calibración, siendo "SI" cuando la muestra es tenida en cuenta y "NO" cuando es descartada.

Nota 2: RA es la relación de áreas entre CBD y CBD-d³

Se realiza un análisis estadístico para seleccionar la curva de calibración con o sin ordenada en el origen, obteniendo que la curva de mejor ajuste es con ordenada.

Parámetros de la regresión final:



Pendiente	2,0599
Coefficiente de determinación (R²)	0,9989
Significación	p<0,00001

Rango de linealidad: entre 24 ng/mL y 690 ng/mL

6. EXACTITUD Y PRECISIÓN INTRADÍA

Metodología de determinación:

Se realizaron análisis repetitivos a tres niveles de concentración (control alto, medio, bajo) comprendidos dentro del rango evaluado y para LLOQ y ULOQ, usando un número de 6 determinaciones por nivel, en un mismo día.

Se evalúa la precisión con coeficientes de variación y la exactitud como el apartamiento porcentual del valor interpolado en la curva de calibración correspondiente respecto al valor teórico.

Exactitud para cada nivel:

$$Exactitud (\%) = \frac{(\bar{C}_{exp} - C_{teo})}{C_{teo}} \times 100$$

Siendo:

- \bar{C}_{exp} : Concentración media obtenida experimentalmente.
- C_{teo} : Concentración teórica de cada nivel.

Criterio: El CV y la exactitud no excede el 20% para LLOQ y no excede el 15% para los demás puntos

Resultados:

Nivel	C (mg/L)	CV (%)	Exactitud (%)
LLOQ	23,8	5,3	14,7
QCB	69,0	6,2	3,8
QCM	298,2	3,2	7,9
QCA	592,9	6,4	3,1
ULOQ	690,3	3,7	1,3

7. PRECISIÓN Y EXACTITUD INTERDÍA

Metodología de determinación:

Se realizaron análisis repetitivos a tres niveles de concentración (control alto, medio, bajo) comprendidos dentro del rango evaluado y para LLOQ y ULOQ, usando un número de al menos 6 determinaciones por nivel correspondientes a diferentes días de análisis.

Criterio: El CV y la exactitud no excede el 20% para LLOQ y no excede el 15% para los demás puntos

Resultados:

Nivel	C (mg/L)	CV (%)	Exactitud (%)
LLOQ	23,8	18,6	4,1
QCB	69,0	8,7	3,1
QCM	298,2	6,7	9,0
QCA	592,9	10,1	8,8
ULOQ	690,3	8,4	4,1

8. CONCLUSIONES

La técnica analítica para determinación de cannabidiol en plasma, cumple con los parámetros de linealidad, precisión y exactitud en el rango de concentraciones de 23,8-690,3 ng/mL.

Los controles (QCB: 69,0 ng/mL; QCM: 298,2 ng/mL; QCA: 592,9 ng/mL), el LLOQ (23,8 ng/mL) y el ULOQ (690,3 mg/mL), cumplen los requisitos de precisión y exactitud establecidos.

La técnica demuestra ser apta para el fin propuesto.

NOTA:

La técnica y validación aquí presentadas corresponden al desarrollo realizado empleando el equipo HPLC-MS/MS del DQO, en Facultad de Química, Anexo J.P. Saenz. Las muestras correspondientes al reporte de caso del paciente con enfermedad renal fueron dosificadas en el equipo del Departamento de Química del Litoral, Cenur Litoral Norte, con la metodología analítica allí desarrollada.

APÉNDICE VI: Ejemplo de ficha de paciente entregada al cuerpo médico

DATOS DEL PACIENTE

Fecha de relevo de medicación: 11/08/23

Edad: 19

Sexo: M

Diagnóstico: Leucemia Aguda Promielocítica

Observaciones:

Los médicos consultan sugerencias para modificar la terapia del dolor. Refieren dolor molar con inflamación, planteando la posibilidad de emplear un antiinflamatorio en lugar del paracetamol.

Terapia:

Nombre genérico	Vía de administración	Dosis diaria	Distribución horaria
Dipirona	Intravenosa	1g	Si fiebre
Paracetamol	Oral	1 g	Si dolor, dosis máxima: 3 g
Fluconazol	Oral	400 mg	200 mg/12 hs
Meropenem	Intravenosa	3 g	1 g/ 8 hs
Tramadol	Intravenosa	100 mg	Si dolor no calma con paracetamol
Aciclovir	Oral	800 mg	400 mg/ 12 hs
Alopurinol	Oral	300 mg	Hora: 8
Ondansetrón	Intravenosa	8 mg	Si náuseas o vómitos. Dosis máxima: 24 mg
Ranitidina	Oral	300 mg	150 mg/ 12 hs
Metoclopramida	Intravenosa	10 mg	
Cloruro de sodio	Intravenosa	2000 mL	1000 mL/ 12 hs
Avenus(aceite de Melaleuca alternifolia y aloe Vera)	Buches	-	-
PROTOCOLO DE QUIMIOTERAPIA (ATRA-ATO) S1: 07/08/23 al 13/08/23			
ATRA (ácido trans retinoico)	Oral	40 mg	20 mg/ 12 hs
ATO (Trióxido de arsénico)	Intravenoso	13 mg	13 mg/100 mL SF, duración 2 hs

Sugerencias respecto a la administración y conservación:

- Ranitidina:

Se ha observado un mayor efecto de la ranitidina sobre el pH gástrico cuando la totalidad de la dosis es administrada a la noche.¹ Es por esto que se recomienda la administración de ranitidina 300mg a la noche.

Dado que los antagonistas H2 desarrollan tolerancia con su uso prolongado², en caso de que la terapia se continúe por más de 7 días, se recomienda rotar ranitidina por

Omeprazol 20 mg, administrados en condiciones de ayuno, 30 minutos previo al desayuno.³

- ATRA (ácido trans retinoico):

No se cuenta con estudios que evalúen el efecto de los alimentos sobre la biodisponibilidad de ATRA específicamente, pero dado que se conoce que la biodisponibilidad de los retinoides aumenta en presencia de alimentos se recomienda la toma junto con las comidas o inmediatamente después.⁴

- Avemus:

Es importante que el producto se almacene en su envase original con precaución de encontrarse bien cerrado, sin exponerlo a la luz y el calor. Estos factores llevan a una oxidación del producto lo cual se ha asociado con la formación de monoterpenos que pueden provocar irritación.⁵

El producto no debe ser ingerido dado que llevaría a depresión del sistema nervioso central y pneumonitis. Por lo tanto, es importante explicar de forma clara al paciente como realizar los buches y advertir de no tragarlo.⁵

Advertencias:

- Prolongación del intervalo QT:

Se tienen vastos reportes que refieren prolongación del intervalo QT en pacientes en tratamiento con trióxido de arsénico (ATO).⁶⁻⁸

Adicionalmente fluconazol y ondansetrón presentan riesgo definido de prolongar el intervalo QT mientras que metoclopramida presenta riesgo en determinadas circunstancias como dosis altas o interacción con otros fármacos.

El riesgo de prolongar el intervalo QT es un efecto adverso común a varios de los azoles, voriconazol, itraconazol, ketoconazol, posaconazol y fluconazol.⁹⁻¹² Sin embargo, esta interacción no sucede con isavuconazol, fármaco que presenta reportes de disminuir el intervalo QT considerándose la opción más segura para coadministración con ATO.^{13,14}

Se sugiere evaluar la posibilidad de cambios en la terapia, sobre todo fluconazol y ondansetrón, realizar un ECG, monitorizar iones séricos y educar al paciente en la identificación de los síntomas de arritmia y advertir sobre situaciones que pueden llevar a un aumento del riesgo como gastroenterocolitis (que pueden ocasionar hipopotasemia).¹¹

- Trastornos psiquiátricos (ATRA: ácido trans retinoico):

El ácido retinoico participa en la transducción de señales dopaminérgicas, la neuroinflamación y la regulación neuroendocrina. Algunos estudios han demostrado en pacientes que la desregulación de la homeostasis de los retinoides se asocia con la depresión.¹⁵

Se encuentran reportes de trastornos psiquiátricos tales como depresión, ansiedad y alteraciones de ánimo por el uso de retinoides sistémicos.⁴

Se recomienda seguimiento del paciente para detectar síntomas.

- Hipercalcemia (ATRA: ácido trans retinoico):

Un aumento en los niveles séricos de calcio ha sido reportado como un efecto adverso raro en la terapia con ATRA.¹⁶⁻²²

Algunas de las hipótesis para explicar el mecanismo por el cual ATRA induce hipercalcemia son un aumento en la actividad osteoclástica mediado de forma directa por ATRA, que lleva a un aumento pronunciado en la resorción mineral y un aumento en la resorción ósea mediado por interleucina-6.^{17,23}

Monitorizar niveles séricos de calcio.

- Hepatotoxicidad (ATRA-ATO):

La terapia combinada ATRA-ATO se asocia con hepatotoxicidad, caracterizada principalmente por aumento de las transaminasas. Se observa principalmente durante la primera fase de tratamiento (terapia de inducción). Se destaca que el daño hepático es reversible con la suspensión de ambos fármacos.^{4,24}

Potenciales interacciones:

- ATO- Fluconazol - Ondansetrón - Metoclopramida:

Como se discutió anteriormente existe un sinergismo en el riesgo de prolongación del intervalo QT.

- ATRA- Fluconazol:

El fluconazol puede llevar a un aumento de la exposición a ATRA por inhibición de las enzimas CYP3A4 y CYP2C9.²⁵ Este efecto se observa con la mayoría de los azoles ya que comparten la inhibición del citocromo P450 pero con distinta potencia para cada isoforma como se muestra en la Tabla 1 para las enzimas involucradas en el metabolismo de ATRA.

Azol	CYP3A4	CYP2C9
Voriconazol	Inhibidor potente	Inhibidor débil
Posaconazol	Inhibidor potente	-
Fluconazol	Inhibidor moderado	Inhibidor moderado
Isavuconazol	Inhibidor moderado	-

Tabla 1: Potencia inhibitoria de distintos azoles sobre las enzimas involucradas en el metabolismo de ATRA.²⁶

La coadministración de ambos fármacos conlleva a un mayor riesgo de efectos adversos asociados a ATRA. Se recuerdan los efectos adversos reportados con mayor frecuencia:⁴

- Disminución del apetito
- Trastornos psiquiátricos (estado de confusión, ansiedad, depresión, insomnio)
- Trastornos oculares
- Hipoacusia
- Arritmia

- Sofocos
 - Trastornos respiratorios (insuficiencia respiratoria, sequedad nasal, asma), trastornos gastrointestinales
 - Trastornos de la piel (eritema, exantema, prurito, alopecia, sudoración)
 - Dolores óseos y torácicos
 - Aumento de triglicéridos en sangre
 - Aumento de creatinina en sangre
 - Aumento de colesterol
 - Aumento de transaminasas
- Fluconazol-Tramadol:

Tramadol es metabolizado por CYP2D6 a su metabolito activo y por CYP3A4 a un metabolito inactivo por ello la coadministración con fluconazol, inhibidor moderado de la CYP3A4, puede llevar a un aumento en la metabolización por CYP2D6 y por tanto mayor potencia analgésica.^{27,28}

Comentarios adicionales:

Respecto a la consulta por el cambio en la terapia de paracetamol a algún antiinflamatorio, se plantea la posibilidad de emplear ketorolac o meloxicam. Se recuerda que en ambos casos el tratamiento debe ser a la menor dosis y por el menor tiempo posible. La dosis diaria máxima de meloxicam es de 15 mg, mientras que para ketorolac es de 40 mg y no deben superarse los 7 días de tratamiento.

El metabolismo de los AINEs, incluido ketorolac y meloxicam se encuentra mediado por CYP2C9, por tanto, es de esperar que la coadministración con fluconazol (inhibidor de dicha isoenzima) lleve a un aumento en la exposición de estos fármacos por lo que se recomienda iniciar con la menor dosis diaria posible.^{29,30}

Fecha de relevo de medicación: 21/09/23

Terapia:

Nombre genérico	Vía de administración	Dosis diaria	Distribución horaria
Ranitidina	Oral	300 mg	150 mg/12 horas
Allopurinol	Oral	300 mg	Hora: 8
Ondansetrón	Intravenosa	8 mg	Si náuseas o vómitos. Dosis máxima: 24 mg
Alprazolam	Oral	1 mg	Si necesita en la noche (*)
Aciclovir	Oral	800 mg	400 mg/12 horas
Ibuprofeno	Oral	-	400 mg si dolor, c/8 horas (Dosis diaria máxima 1200 mg) (*)
Tramadol	Intravenosa	100 mg	Si dolor (*)
Lactulosa	Oral	10 mL	5 mL/12 horas (*)
Amfotericina B desoxicolato	Intravenosa	22 mg	Desde 8/9. Infusión lenta iv durante 6 horas
Clorfeniramina	Intravenosa	5 mg	Premedicación a amfotericina B

Paracetamol	Oral	1 g	Premedicación a amfotericina B
Enoxaparina	Subcutánea	40 mg	Hora: 15
Dexametasona	Intravenosa	10 mg	5 mg/ 12 horas
Ciprofloxacino	Oral	1 g	500 mg/12 horas
Cloruro de sodio	Intravenosa	1000 mL	Hora: 8
Suero glucosado 5% 500 mL+ Cloruro de potasio 10% 2g	Intravenosa		Pre y post infusión de amfotericina
ATRA	Oral	40 mg	20 mg/12 horas
ATO	Intravenosa	11 mg	Lunes y Jueves
Avemus (aceite de Melaleuca alternifolia y aloe Vera)	Buches		c/8 horas

(*) De acuerdo al registro de enfermería no lo ha recibido.

Se reiteran las siguientes recomendaciones:

- **Avemus:** Precaución de envase bien cerrado, sin exponerlo a la luz y el calor. Advertir al paciente de no tragarlo.
- **Ranitidina:** Rotar a omeprazol 20 mg en ayuno, al menos 30 min antes del desayuno
- **ATRA:** Junto con las comidas o inmediatamente después. Monitorizar niveles séricos de calcio (Hipercalcemia como evento adverso)
- **ATRA-ATO:** Monitorizar función hepática
- **ATO-Ondansetrón-Ciprofloxacino:** Riesgo de prolongar el intervalo QT

Nuevas recomendaciones:

Administración de fármacos:

- **Ciprofloxacino (alejado de productos lácteos o que contengan iones multivalentes):**

No debe administrarse junto a productos lácteos, jugos enriquecidos en calcio o preparados multivitamínicos que contengan cationes multivalentes, puesto que su combinación resulta en una considerable disminución de la biodisponibilidad del fármaco.³¹ Debe entonces administrarse 1-2 horas antes del consumo de estos productos o al menos 4 horas después.

Posibles interacciones:

- **Aciclovir + Amfotericina B desoxicolato:**

Existen reportes de nefrotoxicidad para ambos productos por lo que puede existir un sinergismo.³²⁻³⁵ Se recomienda una estrecha monitorización del paciente. Monitorizar función renal y ionograma de forma periódica (48-72 hs).

- **Alprazolam + Tramadol + Clorfeniramina:**

De acuerdo con el registro de enfermería el paciente no se encuentra recibiendo alprazolam y tramadol, de todos modos, dado que se cuenta con la indicación se destaca que es posible un sinergismo en el efecto sedante de los tres fármacos.³⁶⁻⁴⁰

- **Dexametasona + Ciprofloxacino:**

Se sugiere evitar la coadministración de corticoides con fluoroquinolonas dado que aumenta de forma significativa el riesgo de tendinitis y ruptura del tendón.^{41,42} Dentro de las tendinopatías iatrogénicas más reportadas se encuentran las causadas por fluoroquinolonas, especialmente ciprofloxacino, y glucocorticoides. Las tendinopatías provocadas por fluoroquinolonas suele ser un evento agudo, desarrollado en días o incluso tras dosis únicas, afectando el tendón calcáneo (Aquiles) en el 90% de los casos y presentándose como daño bilateral en un 50% de ellos.⁴³ Tanto la evidencia *in vivo* como *in vitro* demuestra que el uso simultáneo de corticoides con fluoroquinolonas aumenta el riesgo de sufrir eventos adversos de este tipo.⁴⁴⁻⁴⁵

Advertencias:

- Ciprofloxacino:

Riesgo de insuficiencia valvular y regurgitación cardíaca.

Todas las fluoroquinolonas presentan riesgo de insuficiencia valvular y regurgitación cardíaca.

Se debe evaluar factores de riesgo adicionales. Algunos de los factores de riesgo a tener presente son; valvulopatías cardíacas congénitas o preexistentes, enfermedades del tejido conectivo (como por ejemplo síndrome de Marfan o síndrome de Ehlers-Danlos), síndrome de Turner, enfermedad de Behçet, hipertensión arterial, artritis reumatoide y endocarditis infecciosa.⁴⁶

Monitorizar al paciente e indagar la presencia de disnea aguda, palpitaciones o edema abdominal o de las extremidades inferiores.

Reacciones adversas musculoesqueléticas y del sistema nervioso

La aparición de reacciones adversas musculoesqueléticas y del sistema nervioso, incapacitantes, de duración prolongada, y potencialmente irreversibles es común a todas las quinolonas y fluoroquinolonas.⁴⁶

Dentro de las reacciones adversas que afectan al sistema musculoesquelético se han reportado: tendinitis, rotura tendinosa, mialgia, debilidad muscular, artralgia y edema articular. Mientras que las reacciones adversas que afectan al sistema nervioso observadas fueron: neuropatía periférica, psicosis, ansiedad, insomnio, depresión, alucinaciones, pensamientos autolíticos, confusión, alteraciones de la audición o la visión, o de los sentidos del gusto y el olfato.⁴⁶

Tener presente la posible aparición de las reacciones adversas mencionadas anteriormente.

REFERENCIAS

1. Savarino, V., Mela, G. S., Zentilin, P., Sumberaz, A., Cutela, P., & Celle, G. (1991). Single Morning and Nightly Doses of Ranitidine 300 mg: An Appraisal of Their Antisecretory Effects by Continuous pH Monitoring. *Digestion*, 48(3), 141–148. doi:10.1159/000200686

2. Sandvik, A.K., Brenna, E. and Waldum, H.L. (1997). Review article: the pharmacological inhibition of gastric acid secretion—tolerance and rebound. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 11: 1013-1018.
3. Smith DF, Ruben MD, Francey LJ, Walch OJ, Hogenesch JB. (2019) When should you take your medicines?. *J Biol Rhythm*, 34(6):582–3.
4. Ficha técnica AEMPS. Vesanoid 10 mg cápsulas blandas. Actualización Diciembre 2020. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/65396/FT_65396.pdf
5. Bekhof, A. S. M. W., van Hunsel, F. P. A. M., van de Koppel, S., & Woerdenbag, H. J. (2023). Safety assessment and adverse drug reaction reporting of tea tree oil (*Melaleuca aetheroleum*). *Phytotherapy Research*, 37(4), 1309-1318. <https://doi.org/10.1002/ptr.7687>
6. AU, W.-Y., & KWONG, Y.-L. (2008). Arsenic trioxide: safety issues and their management. *Acta Pharmacologica Sinica*, 29(3), 296–304. doi:10.1111/j.1745-7254.2008.00771.x
7. Ohnishi, K., Yoshida, H., Shigeno, K., Nakamura, S., Fujisawa, S., Naito, K, et al. (2002). Arsenic trioxide therapy for relapsed or refractory Japanese patients with acute promyelocytic leukemia: need for careful electrocardiogram monitoring. *Leukemia*, 16(4), 617–622. doi:10.1038/sj.leu.2402426
8. Ohnishi, K. (2000). Prolongation of the QT Interval and Ventricular Tachycardia in Patients Treated with Arsenic Trioxide for Acute Promyelocytic Leukemia. *Annals of Internal Medicine*, 133(11), 881. doi:10.7326/0003-4819-133-11-200012050-00012
9. Mourad, A., Stiber, J. A., Perfect, J. R., & Johnson, M. D. (2018). Real-world implications of QT prolongation in patients receiving voriconazole and amiodarone. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*.doi:10.1093/jac/dky392
10. Gueta, I., Loebstein, R., Markovits, N., Kamari, Y., Halkin, H., Livni, G., & Yarden-Bilavsky, H. (2017). Voriconazole-induced QT prolongation among hemato-oncologic patients: clinical characteristics and risk factors. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 73(9), 181–1185.doi:10.1007/s00228-017-2284-5
11. Jiménez V, Láinez MM, Martínez E, Matas A & Nieto MT. (2017). Fármacos que prolongan el intervalo QT. *Bol Ter Andal*, 32 (2). doi: 10.11119/BTA2017-32-02
12. Elming, H., Sonne, J., & Lublin, H. K. (2003). The importance of the QT interval: a review of the literature. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 107(2), 96–101. doi:10.1034/j.1600-0447.2003.00061.x
13. Mellinshoff, S. C., Bassetti, M., Dörfel, D., Hagel, S., Lehnert, N., Plis, A., et al. (2018). Isavuconazole shortens the QTc interval. *Mycoses*, 61(4), 256–260.doi:10.1111/myc.12731
14. Keirns, J., Desai, A., Kowalski, D., Lademacher, C., Mujais, S., Parker, B., et al. (2017). QT Interval Shortening With Isavuconazole: In Vitro and In Vivo Effects on Cardiac Repolarization. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 101(6), 782–790. doi:10.1002/cpt.620

15. Hu P, Liu J, Zhao J, Qi XR, Qi CC, Lucassen PJ, Zhou JN. (2013) All-trans retinoic acid-induced hypothalamus-pituitary-adrenal hyperactivity involves glucocorticoid receptor dysregulation. *Transl Psychiatry*, 3(12):e336. doi: 10.1038/tp.2013.98. PMID: 24346134; PMCID: PMC4030330.
16. Akiyama H, Nakamura N, Nagasaka S, et al. (1992) Hypercalcaemia due to all-trans retinoic acid. *Lancet*, 339: 308–309.
17. Sakakibara M, Ichikawa M, Amano Y, et al. (1993) Hypercalcemia associated with all-trans-retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Leuk Res*, 17: 441–443.
18. Lemez P. (1995) Hypercalcemia cause by all-trans retinoic acid (ATRA) treatment in a case of acute promyelocytic leukaemia was manageable after decreasing the ATRA dose to 27 mg/m²/day. *Eur J Haematol*, 55: 275–276.
19. Sakamoto O, Yoshinari M, Rikiishi T, et al. (2001) Hypercalcemia due to all-trans retinoic acid therapy for acute promyelocytic leukemia: a case report of effective treatment with bisphosphonate. *Pediatr Int*, 43: 688–690.
20. Suzumiya J, Asahara F, Katakami H, et al. (1994) Hypercalcemia caused by all-trans retinoic acid treatment of acute promyelocytic leukaemia: case report. *Eur J Haematol*, 53: 126–127.
21. Bennett MT, Sirrs S, Yeung JK, et al. (2005) Hypercalcemia due to all trans retinoic acid in the treatment of acute pro- myelocytic leukemia potentiated by voriconazole. *Leuk Lymphoma*, 46: 1829–1831.
22. Cordoba R, Ramirez E, Lei SH, et al. (2008) Hypercalcemia due to an interaction of all-trans retinoic acid (ATRA) and itraconazole therapy for acute promyelocytic leukemia successfully treated with zoledronic acid. *Eur J Clin Pharmacol*, 64: 1031–1032.
23. Niesvisky R, Siegel DS, Busquets X, Nichols G, Muindi J, Warrel RP Jr, Michaeli J (1995) Hypercalcemia and increased serum interleukin-6 levels induced by all-trans retinoic acid in patients with myeloma. *Br J Haematol* 89:217–218
24. Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, et al. (2013) Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med*, 369:111-121. doi: 10.1056/NEJMoa1300874
25. Groll, AH, Townsend, R, Desai, A, et al. (2017) Drug-drug interactions between triazole antifungal agents used to treat invasive aspergillosis and immunosuppressants metabolized by cytochrome P450 3A4. *Transpl Infect Dis*, 19:e12751. <https://doi.org/10.1111/tid.12751>
26. FDA's Examples of Drugs that Interact with CYP Enzymes and Transporter Systems. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/drug-interactions-labeling/healthcare-professionals-fdas-examples-drugs-interact-cyp-enzymes-and-transporter-systems>

27. Gong L, Stamer UM, Tzvetkov MV, Altman RB, Klein TE. (2014) PharmGKB summary: tramadol pathway. *Pharmacogenet Genomics*, 24(7):374-80. doi: 10.1097/FPC.000000000000057. PMID: 24849324; PMCID: PMC4100774.
28. Perez Jimenez TE, Kukanich B, Joo H, Mealey KL, Grubb TL, Greene SA, et al. (2019) Oral Coadministration of Fluconazole with Tramadol Markedly Increases Plasma and Urine Concentrations of Tramadol and the O-Desmethyltramadol Metabolite in Healthy Dogs. *Drug Metab Dispos*, 47(1):15-25. doi: 10.1124/dmd.118.083444. Epub 2018 Oct 26. PMID: 30366901; PMCID: PMC6290082.
29. Brian J Gates, Trang T Nguyen, Stephen M Setter & Neal M Davies (2005) Meloxicam: a reappraisal of pharmacokinetics, efficacy and safety, *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 6:12,2117-2140, DOI: 10.1517/14656566.6.12.2117
30. Muradian, A. A., Sychev, D. A., Blagovestnov, D. A., Sozaeva, Z. A., Akmalova, K. A., Zastrozhin, M. S., et al. (2021). The effect of CYP2D6 and CYP2C9 gene polymorphisms on the efficacy and safety of the combination of tramadol and ketorolac used for postoperative pain management in patients after video laparoscopic cholecystectomy. *Drug metabolism and personalized therapy*, 37(1), 27–34. <https://doi.org/10.1515/dmpt-2021-0112>
31. Neuvonen, P.J., Kivistö, K.T. and Lehto, P. (1991). Interference of dairy products with the absorption of ciprofloxacin. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 50: 498-502.
32. Fleischer R, Johnson M. Acyclovir nephrotoxicity: a case report highlighting the importance of prevention, detection, and treatment of acyclovir-induced nephropathy. *Case Rep Med*. 2010;2010:602783. doi:10.1155/2010/602783
33. Gursoy V, Ozkalemkas F, Ozkocaman V, et al. Conventional Amphotericin B Associated Nephrotoxicity in Patients With Hematologic Malignancies. *Cureus*. 2021;13(7):e16445. Published 2021 Jul 17. doi:10.7759/cureus.16445
34. Bates DW, Su L, Yu DT, et al. Correlates of acute renal failure in patients receiving parenteral amphotericin B. *Kidney Int*. 2001;60(4):1452-1459. doi:10.1046/j.1523-1755.2001.00948.x
35. Harbarth S, Pestotnik SL, Lloyd JF, Burke JP, Samore MH. The epidemiology of nephrotoxicity associated with conventional amphotericin B therapy. *Am J Med*. 2001;111(7):528-534. doi:10.1016/s0002-9343(01)00928-7
36. Mochizuki H, Tashiro M, Tagawa M, et al. The effects of a sedative antihistamine, d-chlorpheniramine, on visuomotor spatial discrimination and regional brain activity as measured by positron emission tomography (PET). *Hum Psychopharmacol*. 2002;17(8):413-418. doi:10.1002/hup.430
37. Vazzana M, Andreani T, Fangueiro J, et al. Tramadol hydrochloride: pharmacokinetics, pharmacodynamics, adverse side effects, co-administration of drugs and new drug delivery systems. *Biomed Pharmacother*. 2015;70:234-238. doi:10.1016/j.biopha.2015.01.022

38. Walder B, Tramèr MR, Blois R. The effects of two single doses of tramadol on sleep: a randomized, cross-over trial in healthy volunteers. *Eur J Anaesthesiol.* 2001;18(1):36-42. doi:10.1046/j.1365-2346.2001.00772.x
39. Subedi M, Bajaj S, Kumar MS, Yc M. An overview of tramadol and its usage in pain management and future perspective. *Biomed Pharmacother.* 2019;111:443-451. doi:10.1016/j.biopha.2018.12.085
40. Verster JC, Volkerts ER. Clinical pharmacology, clinical efficacy, and behavioral toxicity of alprazolam: a review of the literature. *CNS Drug Rev.* 2004;10(1):45-76. doi:10.1111/j.1527-3458.2004.tb00003.x
41. EMA. Disabling and potentially permanent side effects lead to suspension or restrictions of quinolone and fluoroquinolone antibiotics. Referencia: EMA/175398/2019
42. Daghfous R, El Aidli S, Gheni R, Belkahia C. Tendinopathies medicamenteuses [Drug tendon disorders]. *Tunis Med.* 2005;83(5):253-257.
43. Bolon B. Mini-Review: Toxic Tendinopathy. *Toxicol Pathol.* 2017;45(7):834-837. doi:10.1177/0192623317711614
44. Pantalone A, Abate M, D'Ovidio C, Carnevale A, Salini V. Diagnostic failure of ciprofloxacin-induced spontaneous bilateral Achilles tendon rupture: case-report and medical-legal considerations. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2011;24(2):519-522. doi:10.1177/039463201102400227
45. Kempka G, Ahr HJ, Rùther W, Schlüter G. Effects of fluoroquinolones and glucocorticoids on cultivated tendon cells in vitro. *Toxicol In Vitro.* 1996;10(6):743-754. doi:10.1016/s0887-2333(96)00050-1
46. AEMPS. Nota de seguridad: Fluoroquinolonas de uso sistémico o inhalado: riesgo de insuficiencia valvular y regurgitación cardíaca. Referencia: MUH (FV), 12/2020

APÉNDICE VII: Interacciones fármaco-fármaco.

Tabla 1: Interacciones farmacocinéticas que involucran fármacos antineoplásicos

Fármaco objeto	Fármaco precipitante	Causa	C _{fármaco objeto}	Evidencia	Severidad	Referencia
Ciclofosfamida (profármaco)	Alopurinol	Posible disminución de eliminación renal	Aumenta metabolitos activos	5	D	1
	Ondansetrón	Desconocido	Disminuye metabolito activo	5	C	2,3
	Dexametasona	Inducción CYP3A4	Aumenta metabolitos	3	D	4,5
Ifosfamida (profármaco)	Ciprofloxacino	Inhibición CYP3A4	Disminuye metabolito activo	2	C	6-9
	Fluconazol	Inhibición CYP3A4/5; CYP2B6; CYP2C9		2	C	6-9
	Voriconazol	Competencia por la secreción tubular activa a nivel renal		2	C	6-10
Metotrexato	Ampicilina	Posible inhibición OATP1A2 a nivel renal; toxicidad renal	Aumenta	2	D	2,3
	Ciprofloxacino	Inhibición secreción tubular y disminución de flujo renal		3	D	4-9
	Naproxeno	Inhibición transportadores OAT3 a nivel renal		4	D	10
	Omeprazol	Inhibición transportadores; toxicidad renal		3	D	11-15
	Pantoprazol	Toxicidad renal		2	D	11-15
	Sulfametoxazol/ Trimetoprim (*)			3	D	16-18
	Vancomicina		3	D	11	

Fármaco objeto	Fármaco precipitante	Causa	C _{fármaco objeto}	Evidencia	Severidad	Referencia
Metotrexato; Tenofovir	Metotrexato; Tenofovir	Posible competencia por transportador es a nivel renal (OAT1 y OAT3, MRP2, MRP4, MRP8 y P-gp); toxicidad renal	Aumenta	3	D	19,20
Midostaurina	Claritromicina	Inhibición	Aumenta	2	D	12-14
	Voriconazol	CYP3A4		2	D	14
Pomalidomida	Aciclovir	Inhibición	Aumenta	2	B	15,16
	Ciprofloxacino	CYP1A2		2	D	15,16
Ruxolitinib	Ciprofloxacino	Inhibición CYP3A4	Aumenta	2	B	17,18
Tretinoína	Fluconazol	Inhibición	Aumenta	3	D	19,20
	Voriconazol	CYP3A4; CYP2C9		3	D	21
Venetoclax	Ciprofloxacino	Inhibición CYP3A4	Aumenta	2	D	22,23
	Posaconazol	Inhibición CYP3A4;P-gp		5	D	23,24
Vincristina	Dexametasona	Inducción CYP3A4;P-gp	Disminuye	0	C	25,26
	Fluconazol	Inhibición CYP3A4;P-gp	Aumenta	3 y 4	D	27-30

(*) No a dosis profilácticas

Tabla 2: Interacciones farmacodinámicas que involucran fármacos antineoplásicos

Fármaco 1	Fármaco 2	Causa	Evidencia	Severidad	Referencia
Carboplatino	Aciclovir	Nefrotoxicidad+ototoxicidad	0	D	31
	Aciclovir	Nefrotoxicidad+ototoxicidad	0	D	31
	Carboplatino	Nefrotoxicidad+ototoxicidad	0	D	31
Metotrexato	Vancomicina	Nefrotoxicidad	3	D	11
	Sulfametoxazol/Trimetoprim (*)	Aumenta toxicidad metotrexato	3	D	32–34
	Voriconazol	Fototoxicidad	3	D	35–37
Hidroxiurea	Escitalopram	Mielosupresión	0	D	38
Vincristina	Metronidazol	Neurotoxicidad	0	D	39–41
Ciclofosfamida	Heparina	Riesgo sangrado	0	B	42
	Enoxaparina		0	B	42
	Tramadol	Hiponatremia	0	B	43–46
Citarabina	Gentamicina	Posible pérdida de eficacia antimicrobiana	1	C	47
Gilteritinib	Salbutamol	Sinergismo en prolongación de QT	P: SQTLC	D	48
Midostaurina	Ciprofloxacino	Sinergismo en prolongación de QT	P-D	D	48
	Claritromicina		P-D	D	48
	Ondansetrón		P-D	D	48
	Omeprazol		P-C	D	48
	Moxifloxacino		P-D	D	48
	Fluconazol		D-D	D	48
Trióxido de arsénico	Ondansetrón	Sinergismo en prolongación de QT	D-D	D	48
	Metoclopramida		D-C	D	48
	Ciprofloxacino		D-D	D	48

(*) No a dosis profilácticas. P: Posible: puede causar prolongación del intervalo QT, pero no hay evidencias suficientes de que tengan riesgo de causar TdP, cuando se utilizan en las indicaciones autorizadas; D: definido: alarga el intervalo QT y tiene riesgo de causar TdP, cuando se utilizan en las indicaciones autorizadas.; C:condicional: alarga el intervalo QT y aumenta el riesgo de TdP, pero sólo en determinadas circunstancias (dosis excesivas, interacciones con otros fármacos u otros factores de riesgo); SQTLC: se debe evitar en pacientes con síndrome QT congénito o en asociación con fármacos que prolongan QT (cualquier categoría) o fármacos que no prolongan el QT por sí mismos pero generan factores de riesgo (ej: hiponatremia).

Tabla 3: Interacciones farmacocinéticas que involucran fármacos no antineoplásicos

Fármaco objeto	Fármaco precipitante	Causa	C _{fármaco objeto}	Evidencia	Severidad	Referencia
Claritromicina	Dexametasona	Inducción CYP3A4	Disminuye	0	C	49
Sulfametoxazol/ Trimetoprim	Fluconazol	Inhibición CYP2C9	Aumenta	5	D	50
	Fluconazol	Inhibición CYP3A4	Aumenta	3	D	51
Metadona	Ciprofloxacino			3	D	52
	Voriconazol			5	B	53
Ácido valproico	Meropenem	inhibición de transportadores a nivel intestinal; disminución de betaglucuronidasa	Disminuye	4	C	54
Escitalopram	Omeprazol	Inhibición CYP2C19	Aumenta	4	D	55
Ondansetrón	Paroxetina	Inhibición CYP2D6		3	D	56
	Fluconazol	Inhibición CYP3A4		2	D	57
	Posaconazol			2	D	57
	Voriconazol			2	D	57
Alprazolam	Dexametasona	Inducción CYP3A4; CYP2D6	Disminuye	0	C	58
	Voriconazol	Inhibición CYP3A4	Aumenta	2	D	59
	Fluconazol			2	D	59,60
Clonazepam	Dexametasona		Disminuye	0	C	49
	Ciprofloxacino	Inhibición CYP3A4	Aumenta	0	B	49
Amlodipina	Voriconazol	Inhibición CYP3A4	Aumenta	0	D	49
	Isavuconazol			2	D	61,62
	Claritromicina			3	D	63–67
	Fluconazol			3	D	61,62
	Posaconazol			2	D	61,62
Aciclovir	Voriconazol			3	D	68
	AAS	Inhibición de transportadores a nivel renal	Aumenta	0	D	49
Atorvastatina	Ibuprofeno			1	D	69
	Isavuconazol	Inhibición CYP3A4;P-gp	Aumenta	5	D	70
	Voriconazol	5		D	71	
	Claritromicina	Inhibición CYP3A4		5	D	72–74
	Posaconazol	2		D	75–78	
Diltiazem	Inhibición CYP3A4;OATP	4		D	78–84	
Alopurinol	Carbonato de calcio	Disminución absorción	Disminuye	2	C	85
	Hidróxido aluminio			3	C	85

Fármaco objeto	Fármaco precipitante	Causa	C _{fármaco objeto}	Evidencia	Severidad	Referencia
Levotiroxina	Carbonato de calcio	Disminución absorción	Disminuye	3	C	86,87
Ciclosporina	Prednisona	Desconocido	Controversial	5	C;D	88
	Metilprednisolona	Desconocido	Controversial	3	C;D	88
	Voriconazol	Inhibición CYP3A4	Aumenta	5	D	89
	Metoclopramida	Estimulación del vaciamiento gástrico	Aumenta	5	D	90
	Sulfametoxazol/ Trimetoprim	Desconocido	Disminuye	3	C	91-93
Propranolol	Ciprofloxacino	Inhibición CYP1A2	Aumenta	0	B	94
Fenitoína	Ciprofloxacino	Desconocido	Disminuye	5	C	95-99
Ciprofloxacino	Hidróxido magnesio y aluminio	Disminución absorción	Disminuye	5	C	100
Fentanilo	Dexametasona	Inducción CYP3A4	Disminuye	0	C	101
Tramadol; Metabolito activo	Dexametasona	Inducción CYP3A4;CYP2D6	Disminuye	0	C	49
Tramadol	Fluconazol	Inhibición CYP3A4	Disminuye metabolito activo; aumenta inactivo	1	D	102
Omeprazol	Fluconazol	Inhibición CYP2C19	Aumenta	5	D	103
	Voriconazol			2	D	104
Carvedilol	Haloperidol	Inhibición CYP2D6	Aumenta	0	D	49
	Sertralina			1	D	105
	Terbinafina			0	D	49
	Metronidazol	Inhibición CYP2C9	0	D	106	
	Fluconazol	3	D	107		
Hidrocortisona	Fluconazol	Inhibición CYP3A4	Aumenta	0	B	49
	Voriconazol			2	D	26
Metronidazol	Dexametasona	Inducción CYP3A4	Disminuye	0	C	108
Fluticasona	Posaconazol	Inhibición CYP3A4	Aumenta	3	D	109
	Voriconazol			2	D	109
Salmeterol	Posaconazol	Inhibición CYP3A4	Aumenta	0	D	110
	Voriconazol			2	D	110
Ibuprofeno	Sulfametoxazol/ Trimetoprim	Inhibición CYP2C9	Aumenta	0	D	111
Lamivudina	Sulfametoxazol/ Trimetoprim	Inhibición de la secreción tubular a nivel renal	Aumenta	5	D	112,113

Fármaco objeto	Fármaco precipitante	Causa	C _{fármaco objeto}	Evidencia	Severidad	Referencia
Metformina	Sulfametoxazol/ Trimetoprim	Inhibición de OCT2/MATE1	Aumenta	5	D	114
	Ciprofloxacino	Desconocido		5	D	115
Magnesio y aluminio	Vitamina D	Aumenta la absorción	Aumenta	0	D	116
Voriconazol	Dexametasona	Inducción CYP3A4; CYP2C9; CYP2C19	Disminuye	3	C	26
Dexametasona	Voriconazol	Inhibición CYP3A4	Aumenta	3	D	26
Voriconazol	Fenitoína	Inducción CYP3A4	Disminuye	5	C	117
	Metilprednisolona	Desconocido		5	C	118,119
	Metronidazol	Inhibición CYP2C9	Aumenta	0	D	49
	Sulfametoxazol/ Trimetoprim			0	D	49
Pantoprazol	Dexametasona	Inducción CYP3A4; CYP2C19	Disminuye	0	C	49
	Fluconazol	Inhibición CYP2C19	Aumenta	2	D	103
Isavuconazol	Dexametasona	Inducción CYP3A4	Disminuye	2	C	26
Losartán	Voriconazol	Inhibición CYP3A4; CYP2C9	Aumenta losartán; Disminuye metabolito (10 veces más activo que losartán)	2	D	120

Tabla 4: Interacciones farmacodinámicas que involucran fármacos no antineoplásicos

Fármaco 1	Fármaco 2	Causa	Evidencia	Severidad	Referencias
Carvedilol	Salmeterol	Antagonismo	4	C	121
	Salbutamol		4	C	121
AAS	Furosemida	Disminuye efecto de furosemide	5	B	122
Naproxeno	Carvedilol	Aumento de PA	0	B	123
Clonazepam	Morfina	Depresión del SNC	2	D	124
Gabapentina	Clorfeniramina		0	D	125
Alprazolam	Tramadol	Sedación	3	D	124,126-128
	Morfina		3	D	124,126-128
	Metadona		3	D	124,126-128
	Quetiapina		0	D	129-131
Clorfeniramina	Hidroxicina	Sedación	0	D	125,132
	Alprazolam		0	D	125,131
	Tramadol		0	D	125,133
Gabapentina	Alprazolam	Sedación	3	D	134
	Metadona		3	D	134
Hidroxicina	Morfina	Sedación	2	D	135
	Alprazolam		2	D	136
Morfina	Quetiapina	Sedación	2	D	135
Pregabalina	Clonazepam	Sedación	3	D	134
Tramadol	Quetiapina	Sedación	2	D	135
Linezolid	Tramadol	Excitación o depresión SNC; síndrome de serotoninérgico	3	D	137
Ondansetrón	Paroxetina	Síndrome serotoninérgico	2	D	56
Salbutamol	Salmeterol	Eventos adversos cardiovasculares	5	D	138
Dexametasona	Insulina	Hiperglicemia	0	D	139
Hidroclorotiazida			5	D	140
Metilprednisolona			0	D	139
Prednisona			0	D	139

Fármaco 1	Fármaco 2	Causa	Evidencia	Severidad	Referencias
Ciprofloxacino	Metformina	Hiperglicemia	4	D	141
Ciprofloxacino	Insulina	Hipoglicemia	5	D	142–144
Enalapril			5	D	145
Bisoprolol	Losartán		0	D	146
Enoxaparina			0	D	146,147
Heparina			0	D	146,147
Enoxaparina	Enalapril	Hiperpotasemia	0	D	146,147
Sulfametoxazol/trimetoprim			0	D	148–151
Metilprednisolona	Furosemida		0	D	152
Prednisona			0	D	152
Anfotericina B	Dexametasona		2	D	153,154
	Hidrocortisona	Hipopotasemia	4	D	153
Prednisona	Hidroclorotiazida		0	D	155–157
Dexametasona	Metilprednisolona	Hipopotasemia; hiperglicemia	0	D	139,156,157
Hidroclorotiazida	Vitamina D	Hipercalcemia	5	D	158,159
Amikacina	Omeprazol		0	D	154,160
Anfotericina B	Omeprazol	Hipomagnesemia	0	D	154,161
	Enalapril		0	D	162,163
Terazosina	Carvedilol	Hipotensión	0	D	4,85
	Amlodipina		0	D	4,85
	Diltiazem		0	D	4,85
	Anfotericina B		0	D	164–169
Aciclovir	Vancomicina		0	D	164–166,170
	Amikacina		0	D	164–166,171
	Vancomicina	Nefrotoxicidad	4	D	172,173
Amikacina	Vancomicina		0	D	170,171
Ciclosporina	Sulfametoxazol/Trimetoprim		3	D	174–177
	Aciclovir		0	D	164–166,173

Fármaco 1	Fármaco 2	Causa	Evidencia	Severidad	Referencias
Tenofovir	Naproxeno	Nefrotoxicidad	3	D	178,179
	Vancomicina		3	D	180
Anfotericina B	Vancomicina		0	D	168–170
Anfotericina B	Amikacina	Nefrotoxicidad; hipomagnesemia	0	D	160,161,168,169,171
Vancomicina	Piperacilina tazobactam	Falla renal	4	D	181–183
Meropenem	Ácido valproico	Hepatotoxicidad	4	D	54,184
Escitalopram	Hidroxiurea	Mielosupresión	0	D	38
Enoxaparina	Ibuprofeno	Riesgo sangrado; úlceras gástricas	4	D	140
	Ketoprofeno		4	D	140
	AAS		4	D	185
Ibuprofeno	Prednisona	Riesgo sangrado; úlceras gástricas	4	D	185
	Dexametasona		4	D	185
Ketoprofeno	Dexametasona		4	D	185
Naproxeno	Hidrocortisona		4	D	185
	Prednisona		4	D	185
Prednisona	Ketoprofeno		4	D	140
Peg – l-asparaginasa	Ibuprofeno	Riesgo hemorragia y/o trombosis	0	D	186
Piperacilina	Enoxaparina	Riesgo de hemorragia	0	D	187,188
Escitalopram	Tramadol	Riesgo de sangrado; hiponatremia; síndrome serotoninérgico	2	D	189
Ondansetrón	Tramadol	Riesgo de sangrado; hiponatremia; síndrome serotoninérgico	2	D	190,191
	Escitalopram	Riesgo de sangrado; hiponatremia; síndrome serotoninérgico; QT	2	D	140
Claritromicina	Dexametasona	Potencial riesgo de hipopotasemia aumenta riesgo prolongación QT	0	D	192

Fármaco 1	Fármaco 2	Causa	Evidencia	Severidad	Referencias
Hidrocortisona	Ciprofloxacino	Potencial riesgo de hipopotasemia aumenta riesgo prolongación QT	0	D	192
Ciprofloxacino	Claritromicina	Sinergismo en prolongación de QT	D-D	D	48
	Escitalopram		D-D	D	48
Claritromicina	Paroxetina		D-C	D	48
	Ondansetrón		D-D	D	48
Escitalopram	Voriconazol		D-C	D	48
	Quetiapina		D-C	D	48
Fluconazol	Metoclopramida		D-C	D	48
	Ciprofloxacino		D-D	D	48
Haloperidol	Ondansetrón		D-D	D	48
	Sertralina		D-C	D	48
Hidroxicina	Ciprofloxacino		C-D	D	48
Metadona	Voriconazol		D-C	D	48
	Sulfametoxazol/rimetoprim		D-SQTLc	D	48
Moxifloxacino	Voriconazol		D-C	D	48
	Sulfametoxazol/trimetoprim		D-SQTLc	D	48
	Omeprazol		D-C	D	48
	Ondansetrón		D-D	D	48
Ondansetrón	Quetiapina		D-C	D	48
	Sulfametoxazol/trimetoprim		D-SQTLc	D	48
	Metadona		D-P	D	48
	Sertralina	D-C	D	48	
	Ciprofloxacino	D-D	D	48	
	Fluconazol	D-D	D	48	
Ondansetrón	Posaconazol	D-C	D	48	
	Voriconazol	C-C	D	48	
	Metoclopramida	D-C	D	48	
Salbutamol	Voriconazol	SQTLc-C	D	48	

Fármaco 1	Fármaco 2	Causa	Evidencia	Severidad	Referencias
Salbutamol	Sulfametoxazol/trimetoprim	Sinergismo en prolongación de QT	SQTLc-SQTLc	D	48
	Ondansetrón		SQTLc-D	D	48
Voriconazol	Ciprofloxacino		C-D	D	48
Fluconazol	Sulfametoxazol/trimetoprim		D-SQTLc	D	48
	Metadona		D-D	D	48
Metronidazol	Voriconazol		C-C	D	48
Omeprazol	Escitalopram		C-D	D	48
Sulfametoxazol/trimetoprim	Voriconazol		SQTLc-C	D	48
Ciprofloxacino	Dexametasona	Riesgo tendinitis y ruptura del tendón; aumenta riesgo de prolongación QT por asociarse con fármaco con potencial de generar hipopotasemia	3	D	193
	Prednisona	Riesgo tendinitis y ruptura del tendón; aumenta riesgo de prolongación QT por asociarse con fármaco con potencial de generar hipopotasemia	2	D	193
Dexametasona	Moxifloxacino	Riesgo tendinitis y ruptura del tendón; aumenta riesgo de prolongación QT por asociarse con fármaco con potencial de generar hipopotasemia	2	D	193

P: Posible: puede causar prolongación del intervalo QT, pero no hay evidencias suficientes de que tengan riesgo de causar TdP, cuando se utilizan en las indicaciones autorizadas; D: definido: alarga el intervalo QT y tiene riesgo de causar TdP, cuando se utilizan en las indicaciones autorizadas.; C:condicional: alarga el intervalo QT y aumenta el riesgo de TdP, pero sólo en determinadas circunstancias (dosis excesivas, interacciones con otros fármacos u otros factores de riesgo); SQTLc: se debe evitar en pacientes con síndrome QT congénito o en asociación con fármacos que prolongan QT (cualquier categoría) o fármacos que no prolongan el QT por sí mismos pero generan factores de riesgo (ej: hiponatremia).

REFERENCIAS

1. Witten J, Frederiksen PL, Mouridsen HT. The Pharmacokinetics of Cyclophosphamide in Man after Treatment with Allopurinol. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)*. 1980;46(5):392-394. doi:10.1111/j.1600-0773.1980.tb02472.x
2. Cagnoni P, Matthes S, Day T, Bearman S, Shpall E, Jones R. Modification of the pharmacokinetics of high-dose cyclophosphamide and cisplatin by antiemetics. *Bone Marrow Transplant*. 1999;24(1):1-4. doi:10.1038/sj.bmt.1701832
3. Gilbert CJ, Petros WP, Vredenburg J, et al. Pharmacokinetic interaction between ondansetron and cyclophosphamide during high-dose chemotherapy for breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1998;42(6):497-503. doi:10.1007/s002800050851
4. Moore MJ, Hardy RW, Thiessen JJ, Soldin SJ, Erlichman C. Rapid development of enhanced clearance after high-dose cyclophosphamide. *Clin Pharmacol Ther*. 1988;44(6):622-628. doi:10.1038/clpt.1988.203
5. YULE SM, BODDY A V., COLE M, et al. Cyclophosphamide pharmacokinetics in children. *Br J Clin Pharmacol*. 1996;41(1):13-19. doi:10.1111/j.1365-2125.1996.tb00153.x
6. Kerbusch T. Modulation of the cytochrome P450-mediated metabolism of ifosfamide by ketoconazole and rifampin. *Clin Pharmacol Ther*. 2001;70(2):132-141. doi:10.1067/mcp.2001.117283
7. Dushenkov A, Kalabalik J, Carbone A, Jungsuwadee P. Drug interactions with aprepitant or fosaprepitant: Review of literature and implications for clinical practice. *J Oncol Pharm Pract*. 2017;23(4):296-308. doi:10.1177/1078155216631408
8. Sriwiriyan S, Samaeng M, Rittitid W, Mahatthanatrakul W, Wongnawa M. Pharmacokinetic interactions between ciprofloxacin and itraconazole in healthy male volunteers. *Biopharm Drug Dispos*. 2011;32(3):168-174. doi:10.1002/bdd.748
9. Israel DS, Stotka J, Rock W, et al. Effect of Ciprofloxacin on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Warfarin. *Clin Infect Dis*. 1996;22(2):251-256. doi:10.1093/clinids/22.2.251
10. Chau MM, Kong DCM, van Hal SJ, et al. Consensus guidelines for optimising antifungal drug delivery and monitoring to avoid toxicity and improve outcomes in patients with haematological malignancy, 2014. *Intern Med J*. 2014;44(12b):1364-1388. doi:10.1111/imj.12600
11. Blum R, Seymour JF, Toner G. Significant impairment of high-dose methotrexate clearance following vancomycin administration in the absence of overt renal impairment. *Ann Oncol*. 2002;13(2):327-330. doi:10.1093/annonc/mdf021
12. Sechaud R, Sinclair K, Grosch K, Ouatas T, Pathak D. Evaluation of drug-drug interactions between midostaurin and strong CYP3A4 inhibitors in patients with FLT-3-mutated acute myeloid leukemia (AML). *Cancer Chemother Pharmacol*. 2022;90(1):19-27. doi:10.1007/s00280-022-04448-w
13. Cairolì R, Ferrara F, Girmenia C, et al. Management of patients with acute myeloid leukemia undergoing therapy with midostaurin: a focus on antifungal prophylaxis. *Hematol Oncol*. 2021;39(1):20-26. doi:10.1002/hon.2788
14. Ossenkuppele GJ. Midostaurin for FLT3-mutated Acute Myeloid Leukaemia –

- Considerations for Optimal Use. *Eur Oncol Haematol*. 2019;15(1):43. doi:10.17925/EOH.2019.15.1.43
15. Kasserra C, Assaf M, Hoffmann M, et al. Pomalidomide: Evaluation of cytochrome P450 and transporter-mediated drug-drug interaction potential in vitro and in healthy subjects. *J Clin Pharmacol*. 2015;55(2):168-178. doi:10.1002/jcph.384
 16. Dimopoulos MA, Leleu X, Palumbo A, et al. Expert panel consensus statement on the optimal use of pomalidomide in relapsed and refractory multiple myeloma. *Leukemia*. 2014;28(8):1573-1585. doi:10.1038/leu.2014.60
 17. Warzocha K, Homenda W, Pluta A, et al. Ruxolitinib in the treatment of patients with myelofibrosis — questions and answers. *Oncol Clin Pract*. 2019;15(3):167-179. doi:10.5603/OCP.2019.0021
 18. Shi JG, Chen X, Emm T, et al. The Effect of CYP3A4 Inhibition or Induction on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Orally Administered Ruxolitinib (INCB018424 Phosphate) in Healthy Volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2012;52(6):809-818. doi:10.1177/0091270011405663
 19. Schwartz EL, Hallam S, Gallagher RE, Wiernik PH. Inhibition of all-trans-retinoic acid metabolism by fluconazole in vitro and in patients with acute promyelocytic leukemia. *Biochem Pharmacol*. 1995;50(7):923-928. doi:10.1016/0006-2952(95)00213-J
 20. Vanier KL, Mattiussi AJ, Johnston DL. Interaction of All-Trans-Retinoic Acid With Fluconazole in Acute Promyelocytic Leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2003;25(5):403-404. doi:10.1097/00043426-200305000-00010
 21. Hashmi Y, Memon SF, Khan YA, Jabbar N, Mansoor N. The Effects of Voriconazole on Metabolism of All-Trans Retinoic Acid in the Treatment of Acute Promyelocytic Leukemia: A Case Report. *Cureus*. Published online February 14, 2021. doi:10.7759/cureus.13337
 22. Freise KJ, Shebley M, Salem AH. Quantitative Prediction of the Effect of CYP3A Inhibitors and Inducers on Venetoclax Pharmacokinetics Using a Physiologically Based Pharmacokinetic Model. *J Clin Pharmacol*. 2017;57(6):796-804. doi:10.1002/jcph.858
 23. Agarwal SK, DiNardo CD, Potluri J, et al. Management of Venetoclax-Posaconazole Interaction in Acute Myeloid Leukemia Patients: Evaluation of Dose Adjustments. *Clin Ther*. 2017;39(2):359-367. doi:10.1016/j.clinthera.2017.01.003
 24. Bhatnagar S, Mukherjee D, Salem AH, Miles D, Menon RM, Gibbs JP. Dose adjustment of venetoclax when co-administered with posaconazole: clinical drug–drug interaction predictions using a PBPK approach. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2021;87(4):465-474. doi:10.1007/s00280-020-04179-w
 25. VILLIKKA K, KIVISTO K, MAENPAA H, JOENSUU H, NEUVONEN P. Cytochrome P450?inducing antiepileptics increase the clearance of vincristine in patients with brain tumors. *Clin Pharmacol Ther*. 1999;66(6):589-593. doi:10.1053/cp.1999.v66.103403001
 26. Taghvaye Masoumi H, Hadjibabaie M, Gholami K, Zarif-Yeganeh M, Ghavamzadeh A. Significant drug interaction between voriconazole and dexamethasone: A case report. *J Oncol Pharm Pract*. 2019;25(5):1239-1242. doi:10.1177/1078155218783248

27. Moriyama B, Henning SA, Leung J, et al. Adverse interactions between antifungal azoles and vincristine: review and analysis of cases. *Mycoses*. 2012;55(4):290-297. doi:10.1111/j.1439-0507.2011.02158.x
28. Azanza JR, Mensa J, Barberán J, et al. Recommendations on the use of azole antifungals in hematology-oncology patients. *Rev Española Quimioter*. 2023;36(3):236-258. doi:10.37201/req/013.2023
29. Harnicar S, Adel N, Jurcic J. Modification of vincristine dosing during concomitant azole therapy in adult acute lymphoblastic leukemia patients. *J Oncol Pharm Pract*. 2009;15(3):175-182. doi:10.1177/1078155208101959
30. Cave C, Ramirez R, High R, Ford J, Raulji C, Beck J. Vincristine Side Effects With Concomitant Fluconazole Use During Induction Chemotherapy in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2023;45(7):e861-e866. doi:10.1097/MPH.0000000000002637
31. Derungs A. Medikamentös bedingte akute Nierenschädigung. *Ther Umschau*. 2015;72(11/12):717-727. doi:10.1024/0040-5930/a000742
32. Cudmore J, Seftel M, Sisler J, Zarychanski R. Methotrexate and trimethoprim-sulfamethoxazole: toxicity from this combination continues to occur. *Can Fam Physician*. 2014;60(1):53-56.
33. Hamid M, Lashari B, Ahsan I, Micaily I, Sarwar U, Crocetti J. A deadly prescription: combination of methotrexate and trimethoprim-sulfamethoxazole. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2018;8(3):149-151. doi:10.1080/20009666.2018.1466598
34. GROENENDAL H, RAMPEN FHJ. Methotrexate and trimethoprim-sulphamethoxazole-a potentially hazardous combination. *Clin Exp Dermatol*. 1990;15(5):358-360. doi:10.1111/j.1365-2230.1990.tb02113.x
35. Bogaert DJ, Verlinden L, Vandecruys E, Laureys G, Verhaeghe E, Bauters T. Severe phototoxicity associated with concomitant use of methotrexate and voriconazole, an overlooked drug-drug interaction. *Pediatr Blood Cancer*. 2020;67(6). doi:10.1002/pbc.28246
36. Methotrexate/voriconazole. *React Wkly*. 2013;1456(1):25-25. doi:10.1007/s40278-013-3798-y
37. van Hasselt JGC, van Eijkelenburg NKA, Huitema ADR, Schellens JHM, Schouten-van Meeteren AYN. Severe Skin Toxicity in Pediatric Oncology Patients Treated with Voriconazole and Concomitant Methotrexate. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(6):2878-2881. doi:10.1128/AAC.00068-13
38. Hussain M, Boyer K, Ponnappalli A, et al. Serotonin Surge: Intravenous Escitalopram as a Rare Cause of Drug-Induced Aplastic Anaemia. *Eur J Case Reports Intern Med*. Published online March 4, 2022. doi:10.12890/2022_003228
39. Agarwal A, Kanekar S, Sabat S, Thamburaj K. Metronidazole-induced cerebellar toxicity. *Neurol Int*. 2016;8(1). doi:10.4081/ni.2016.6365
40. Sarna JR, Furtado S, Brownell AKW. Neurologic Complications of Metronidazole. *Can J Neurol Sci / J Can des Sci Neurol*. 2013;40(6):768-776. doi:10.1017/S0317167100015870
41. Madsen ML, Due H, Ejkskjær N, Jensen P, Madsen J, Dybkær K. Aspects of vincristine-induced neuropathy in hematologic malignancies: a systematic review. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2019;84(3):471-485.

- doi:10.1007/s00280-019-03884-5
42. AEMPs. *Ficha Técnica Genoxal.*; 2023.
 43. DeChiara JR, Birch EM, Harper H. Low-Dose Cyclophosphamide Associated With Hyponatremia and Hepatotoxicity. *Cureus*. Published online September 16, 2023. doi:10.7759/cureus.45375
 44. Jamhour C, Haddad A, Daw H. Severe Hyponatremia During First Cycle of Cyclophosphamide/Doxorubicin Chemotherapy. *Am J Ther*. 2023;30(4):e369-e371. doi:10.1097/MJT.0000000000001476
 45. Fournier J-P, Yin H, Nessim SJ, Montastruc J-L, Azoulay L. Tramadol for Noncancer Pain and the Risk of Hyponatremia. *Am J Med*. 2015;128(4):418-425.e5. doi:10.1016/j.amjmed.2014.10.046
 46. de Canecaude C, Rousseau V, Chebane L, Lafaurie M, Durrieu G, Montastruc J. Can tramadol really induce hyponatraemia? A pharmacovigilance study. *Br J Clin Pharmacol*. 2021;87(2):683-686. doi:10.1111/bcp.14401
 47. Moody MR, Morris MJ, Young VM, Moyé LA, Schimpff SC, Wiernik PH. Effect of Two Cancer Chemotherapeutic Agents on the Antibacterial Activity of Three Antimicrobial Agents. *Antimicrob Agents Chemother*. 1978;14(5):737-742. doi:10.1128/AAC.14.5.737
 48. AZCERT. CredibleMeds.
 49. FDA Drugs Interaction and Labeling. FDA's Examples of Drugs that Interact with CYP Enzymes and Transporter Systems. Published 2023. Accessed January 16, 2024. <https://www.fda.gov/drugs/drug-interactions-labeling/healthcare-professionals-fdas-examples-drugs-interact-cyp-enzymes-and-transporter-systems>
 50. GILL HJ, MAGGS JL, MADDEN S, PIRMOHAMED M, PARK BK. The effect of fluconazole and ketoconazole on the metabolism of sulphamethoxazole. *Br J Clin Pharmacol*. 1996;42(3):347-353. doi:10.1046/j.1365-2125.1996.40110.x
 51. Tarumi Y, Pereira J, Watanabe S. Methadone and Fluconazole. *J Pain Symptom Manage*. 2002;23(2):148-153. doi:10.1016/S0885-3924(01)00368-2
 52. Herrlin K, Segerdahl M, Gustafsson LL, Kalso E. Methadone, ciprofloxacin, and adverse drug reactions. *Lancet*. 2000;356(9247):2069-2070. doi:10.1016/S0140-6736(00)03409-7
 53. Liu P, Foster G, LaBadie R, Somoza E, Sharma A. Pharmacokinetic Interaction between Voriconazole and Methadone at Steady State in Patients on Methadone Therapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51(1):110-118. doi:10.1128/AAC.00559-06
 54. Wen Z-P, Fan S-S, Du C, et al. Drug-drug interaction between valproic acid and meropenem: a retrospective analysis of electronic medical records from neurosurgery inpatients. *J Clin Pharm Ther*. 2017;42(2):221-227. doi:10.1111/jcpt.12501
 55. Gjestad C, Westin AA, Skogvoll E, Spigset O. Effect of Proton Pump Inhibitors on the Serum Concentrations of the Selective Serotonin Reuptake Inhibitors Citalopram, Escitalopram, and Sertraline. *Ther Drug Monit*. 2015;37(1):90-97. doi:10.1097/FTD.000000000000101
 56. Stanford BJ, Stanford SC. Postoperative delirium indicating an adverse drug interaction involving the selective serotonin reuptake inhibitor, paroxetine? *J Psychopharmacol*. 1999;13(3):313-317. doi:10.1177/026988119901300322

57. Blum RA, Majumdar A, McCrea J, et al. Effects of aprepitant on the pharmacokinetics of ondansetron and granisetron in healthy subjects. *Clin Ther.* 2003;25(5):1407-1419. doi:10.1016/s0149-2918(03)80128-5
58. Huddart R, Altman RB, Klein TE. PharmGKB summary. *Pharmacogenet Genomics.* 2019;29(4):91-97. doi:10.1097/FPC.0000000000000369
59. Yasui N, Kondo T, Otani K, et al. Effect of itraconazole on the single oral dose pharmacokinetics and pharmacodynamics of alprazolam. *Psychopharmacology (Berl).* 1998;139(3):269-273. doi:10.1007/s002130050715
60. Chau MM, Daveson K, Alffenaar JC, et al. Consensus guidelines for optimising antifungal drug delivery and monitoring to avoid toxicity and improve outcomes in patients with haematological malignancy and haemopoietic stem cell transplant recipients, 2021. *Intern Med J.* 2021;51(S7):37-66. doi:10.1111/imj.15587
61. Takahashi T, Goto Y. Effect of Fluconazole on Blood Pressure in Patients Treated with Dihydropyridine Calcium Channel Blockers: A Retrospective Study. *BPB Reports.* 2022;5(2):21-23. doi:10.1248/bpbreports.5.2_21
62. &NA; Anakinra. *React Wkly.* 2011;NA;(1360):8-9. doi:10.2165/00128415-201113600-00017
63. Gandhi S, Fleet JL, Bailey DG, et al. Calcium-Channel Blocker–Clarithromycin Drug Interactions and Acute Kidney Injury. *JAMA.* 2013;310(23):2544. doi:10.1001/jama.2013.282426
64. Henneman A, Thornby K-A. Risk of hypotension with concomitant use of calcium-channel blockers and macrolide antibiotics. *Am J Heal Pharm.* 2012;69(12):1038-1043. doi:10.2146/ajhp110486
65. Agrawal V, Chaudhari S, Sy A, Delatre L. A Case of Hypotension and Bradycardia Precipitated by Drug Interaction of Clarithromycin and Calcium-Channel Blocker. *J Am Geriatr Soc.* 2015;63(9):1966-1967. doi:10.1111/jgs.13624
66. Wright AJ, Gomes T, Mamdani MM, Horn JR, Juurlink DN. The risk of hypotension following co-prescription of macrolide antibiotics and calcium-channel blockers. *Can Med Assoc J.* 2011;183(3):303-307. doi:10.1503/cmaj.100702
67. Takeuchi S, Kotani Y, Tsujimoto T. Hypotension induced by the concomitant use of a calcium-channel blocker and clarithromycin. *BMJ Case Rep.* Published online January 9, 2017:bcr2016218388. doi:10.1136/bcr-2016-218388
68. Zhao X, Zhang C, Zhu L, et al. Severe secondary hyperkalemia and arrhythmia from drug interactions between calcium-channel blocker and voriconazole: a case presentation. *BMC Nephrol.* 2021;22(1):172. doi:10.1186/s12882-021-02370-6
69. Gwak H-S, Oh J-H, Han H-K. Effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the pharmacokinetics and elimination of aciclovir in rats. *J Pharm Pharmacol.* 2010;57(3):393-398. doi:10.1211/0022357055533
70. Yamazaki T, Desai A, Goldwater R, et al. Pharmacokinetic Interactions Between Isavuconazole and the Drug Transporter Substrates Atorvastatin, Digoxin, Metformin, and Methotrexate in Healthy Subjects. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2017;6(1):66-75. doi:10.1002/cpdd.280
71. Xun T, Rong Y, Lv B, Tian J, Zhang Q, Yang X. Interaction and potential mechanisms between atorvastatin and voriconazole, agents used to treat

- dyslipidemia and fungal infections. *Front Pharmacol*. 2023;14. doi:10.3389/fphar.2023.1165950
72. Amsden GW, Kuye O, Wei GCG. A study of the interaction potential of azithromycin and clarithromycin with atorvastatin in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2002;42(4):444-449.
 73. Hougaard Christensen MM, Bruun Haastrup M, Øhlenschläger T, et al. Interaction potential between clarithromycin and individual statins—A systematic review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2020;126(4):307-317. doi:10.1111/bcpt.13343
 74. Jacobson TA. Comparative pharmacokinetic interaction profiles of pravastatin, simvastatin, and atorvastatin when coadministered with cytochrome P450 inhibitors. *Am J Cardiol*. 2004;94(9):1140-1146. doi:10.1016/j.amjcard.2004.07.080
 75. Venkatakrishnan K, von Moltke LL, Greenblatt DJ. Effects of the Antifungal Agents on Oxidative Drug Metabolism. *Clin Pharmacokinet*. 2000;38(2):111-180. doi:10.2165/00003088-200038020-00002
 76. Shaukat A, Benekli M, Vladutiu GD, Slack JL, Wetzler M, Baer MR. Simvastatin–Fluconazole Causing Rhabdomyolysis. *Ann Pharmacother*. 2003;37(7-8):1032-1035. doi:10.1345/aph.1C467
 77. Kahri J, Valkonen M, Bäcklund T, Vuoristo M, Kivistö KT. Rhabdomyolysis in a patient receiving atorvastatin and fluconazole. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005;60(12):905-907. doi:10.1007/s00228-004-0858-5
 78. NEUVONEN P, NIEMI M, BACKMAN J. Drug interactions with lipid-lowering drugs: Mechanisms and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther*. 2006;80(6):565-581. doi:10.1016/j.clpt.2006.09.003
 79. Li S, Yu Y, Jin Z, et al. Prediction of pharmacokinetic drug-drug interactions causing atorvastatin-induced rhabdomyolysis using physiologically based pharmacokinetic modelling. *Biomed Pharmacother*. 2019;119:109416. doi:10.1016/j.biopha.2019.109416
 80. Wang Y-C, Hsieh T-C, Chou C-L, Wu J-L, Fang T-C. Risks of Adverse Events Following Coprescription of Statins and Calcium Channel Blockers. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(2):e2487. doi:10.1097/MD.0000000000002487
 81. Hu M, Mak VWL, Tomlinson B. Simvastatin-induced myopathy, the role of interaction with diltiazem and genetic predisposition. *J Clin Pharm Ther*. 2011;36(3):419-425. doi:10.1111/j.1365-2710.2010.01184.x
 82. Lewin JJ, Nappi JM, Taylor MH. Rhabdomyolysis with Concurrent Atorvastatin and Diltiazem. *Ann Pharmacother*. 2002;36(10):1546-1549. doi:10.1345/aph.1A481
 83. Hong S-P, Chang K-S, Choi D-H, Choi J-S. effect of atorvastatin on the pharmacokinetics of diltiazem and its main metabolite, desacetyldiltiazem, in rats. *Arch Pharm Res*. 2007;30(1):90-95. doi:10.1007/BF02977783
 84. MARUMO H, SATOH K, YAMAMOTO A, KANETA S, ICHIHARA K. Simvastatin and Atorvastatin Enhance Hypotensive Effect of Diltiazem in Rats. *YAKUGAKU ZASSHI*. 2001;121(10):761-764. doi:10.1248/yakushi.121.761
 85. WEISSMAN I. Interaction of Aluminum Hydroxide and Allopurinol in Patients on Chronic Hemodialysis. *Ann Intern Med*. 1987;107(5):787. doi:10.7326/0003-4819-107-5-787_1

86. Wiesner A, Gajewska D, Paško P. Levothyroxine Interactions with Food and Dietary Supplements—A Systematic Review. *Pharmaceuticals*. 2021;14(3):206. doi:10.3390/ph14030206
87. Liu H, Lu M, Hu J, et al. Medications and Food Interfering with the Bioavailability of Levothyroxine: A Systematic Review. *Ther Clin Risk Manag*. 2023;Volume 19:503-523. doi:10.2147/TCRM.S414460
88. Lam S, Partovi N, Ting LS, Ensom MH. Corticosteroid Interactions with Cyclosporine, Tacrolimus, Mycophenolate, and Sirolimus: Fact or Fiction? *Ann Pharmacother*. 2008;42(7):1037-1047. doi:10.1345/aph.1K628
89. Masoumi H, Hadjibabaie M, Vaezi M, Ghavamzadeh A. Evaluation of the interaction of intravenous and oral voriconazole with oral cyclosporine in iranian HSCT patients. *J Res Pharm Pract*. 2017;6(2):77. doi:10.4103/jrpp.JRPP_16_163
90. Wadhwa NK, Schroeder TJ, O'Flaherty E, Pesce AJ, Myre SA, First MR. The effect of oral metoclopramide on the absorption of cyclosporine. *Transplant Proc*. 1987;19(1 Pt 2):1730-1733.
91. Lake KD. Management of drug interactions with cyclosporine. *Pharmacotherapy*. 1991;11(5):110S-118S.
92. Gregg C. Drug interactions and anti-infective therapies. *Am J Med*. 1999;106(2):227-237. doi:10.1016/S0002-9343(98)00408-2
93. Baciewicz AM, Baciewicz FA. Cyclosporine pharmacokinetic drug interactions. *Am J Surg*. 1989;157(2):264-271. doi:10.1016/0002-9610(89)90541-2
94. Andrade C. Drug Interactions in the Treatment of Depression in Patients Receiving β -Blocker Drugs. *J Clin Psychiatry*. 2013;74(01):e75-e78. doi:10.4088/JCP.12f08323
95. Carnovale C, Pozzi M, Mazhar F, et al. Interactions Between Antiepileptic and Antibiotic Drugs: A Systematic Review and Meta-Analysis with Dosing Implications. *Clin Pharmacokinet*. 2019;58(7):875-886. doi:10.1007/s40262-018-0720-z
96. Job ML, Arn SK, Strom JG, Jacobs NF, D'Souza MJ. Effect of Ciprofloxacin on the Pharmacokinetics of Multiple-Dose Phenytoin Serum Concentrations. *Ther Drug Monit*. 1994;16(4):427-431. doi:10.1097/00007691-199408000-00016
97. McLeod R, Trinkle R. Comment: Unexpectedly Low Phenytoin Concentration in a Patient Receiving Ciprofloxacin. *Ann Pharmacother*. 1998;32(10):1110-1111. doi:10.1345/aph.16267c
98. Otero M-J, Morán D, Valverde M-P, Domínguez-Gil A. Interaction between Phenytoin and Ciprofloxacin. *Ann Pharmacother*. 1999;33(2):251-252. doi:10.1345/aph.17288a
99. Pollak PT, Slayter KL. Hazards of Doubling Phenytoin Dose in the Face of an Unrecognized Interaction with Ciprofloxacin. *Ann Pharmacother*. 1997;31(1):61-64. doi:10.1177/106002809703100111
100. Neuvonen PJ, Kivistö KT, Lehto P. Interference of dairy products with the absorption of ciprofloxacin. *Clin Pharmacol Ther*. 1991;50(5/1):498-502. doi:10.1038/clpt.1991.174
101. Labroo RB, Paine MF, Thummel KE, Kharasch ED. Fentanyl metabolism by human hepatic and intestinal cytochrome P450 3A4: implications for interindividual variability in disposition, efficacy, and drug interactions. *Drug Metab Dispos*. 1997;25(9):1072-1080.

102. Perez Jimenez TE, Kukanich B, Joo H, et al. Oral Coadministration of Fluconazole with Tramadol Markedly Increases Plasma and Urine Concentrations of Tramadol and the O- Desmethyltramadol Metabolite in Healthy Dogs. *Drug Metab Dispos*. 2019;47(1):15-25. doi:10.1124/dmd.118.083444
103. Kang BC, Yang CQ, Cho HK, Suh OK, Shin WG. Influence of fluconazole on the pharmacokinetics of omeprazole in healthy volunteers. *Biopharm Drug Dispos*. 2002;23(2):77-81. doi:10.1002/bdd.291
104. Jiang Z, Li J, Zhao C, Chen J. Voriconazole-induced visual abnormality based on drug interaction between voriconazole and esomeprazole: A case report. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2023;61(10):460-465. doi:10.5414/CP204321
105. Abrudan MB, Popa DS, Muntean DM, Gheldiu AM, Vlase L. Pharmacokinetic interactions study between carvedilol and some antidepressants in rat liver microsoms – a comparative study. *Med Pharm Reports*. Published online April 23, 2019. doi:10.15386/mpr-1225
106. Kudo T, Endo Y, Taguchi R, Yatsu M, Ito K. Metronidazole reduces the expression of cytochrome P450 enzymes in HepaRG cells and cryopreserved human hepatocytes. *Xenobiotica*. 2015;45(5):413-419. doi:10.3109/00498254.2014.990948
107. SALIAJ M, Taweeseedt P, Chang M, et al. 161: FLUCONAZOLE: A CULPRIT IN AUGMENTING THE RISK OF BRADYCARDIA LEADING TO CARDIAC ARREST. *Crit Care Med*. 2019;47(1):62-62. doi:10.1097/01.ccm.0000550916.24762.60
108. Bourdin V, Bigot W, Vanjak A, et al. Drug–Drug Interactions Involving Dexamethasone in Clinical Practice: Myth or Reality? *J Clin Med*. 2023;12(22):7120. doi:10.3390/jcm12227120
109. Pilmis B, Coignard-Biehler H, Jullien V, et al. Iatrogenic Cushing’s Syndrome Induced by Posaconazole. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(11):5727-5728. doi:10.1128/AAC.00416-13
110. Ajimura CM, Jagan N, Morrow LE, Malesker MA. Drug Interactions With Oral Inhaled Medications. *J Pharm Technol*. 2018;34(6):273-280. doi:10.1177/8755122518788809
111. Mazaleuskaya LL, Theken KN, Gong L, et al. PharmGKB summary. *Pharmacogenet Genomics*. 2015;25(2):96-106. doi:10.1097/FPC.0000000000000113
112. Sabo JP, Lamson MJ, Leitz G, Yong C-L, MacGregor TR. Pharmacokinetics of nevirapine and lamivudine in patients with HIV-1 infection. *AAPS PharmSci*. 2000;2(1):1-8. doi:10.1208/ps020101
113. Moore KHP, Yuen GJ, Raasch RH, et al. Pharmacokinetics of lamivudine administered alone and with trimethoprim-sulfamethoxazole*. *Clin Pharmacol Ther*. 1996;59(5):550-558. doi:10.1016/S0009-9236(96)90183-6
114. Grün B, Kiessling MK, Burhenne J, et al. Trimethoprim–metformin interaction and its genetic modulation by *OCT2* and *MATE1* transporters. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;76(5):787-796. doi:10.1111/bcp.12079
115. Garba MA, Anas HD, Abduljalal BO, Moji T, Magaji G. Interaction Studies of Ciprofloxacin and Metformin in Type 11 Diabetic Patients. *Niger J Pharm Appl Sci Res*. 2020;9(1):41-45.
116. Cascella M, Vaqar S. *Hypermagnesemia*.; 2024.
117. Purkins L, Wood N, Ghahramani P, Love ER, Eve MD, Fielding A.

- Coadministration of voriconazole and phenytoin: pharmacokinetic interaction, safety, and toleration. *Br J Clin Pharmacol*. 2003;56(s1):37-44. doi:10.1046/j.1365-2125.2003.01997.x
118. Dolton MJ, Ray JE, Chen SC-A, Ng K, Pont LG, McLachlan AJ. Multicenter Study of Voriconazole Pharmacokinetics and Therapeutic Drug Monitoring. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(9):4793-4799. doi:10.1128/AAC.00626-12
 119. Suetsugu K, Muraki S, Fukumoto J, et al. Effects of Letermovir and/or Methylprednisolone Coadministration on Voriconazole Pharmacokinetics in Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Population Pharmacokinetic Study. *Drugs R D*. 2021;21(4):419-429. doi:10.1007/s40268-021-00365-0
 120. Whirl-Carrillo M, Huddart R, Gong L, et al. An Evidence-Based Framework for Evaluating Pharmacogenomics Knowledge for Personalized Medicine. *Clin Pharmacol Ther*. 2021;110(3):563-572. doi:10.1002/cpt.2350
 121. Horn J, Hansten P. Beta-Blockers and Beta-Agonists: What Is the Risk? *Pharm Times*. 2013;79(6).
 122. Planas R, Arroyo V, Rimola A, Pérez-Ayuso RM, Rodés J. Acetylsalicylic Acid Suppresses the Renal Hemodynamic Effect and Reduces the Diuretic Action of Furosemide in Cirrhosis With Ascites. *Gastroenterology*. 1983;84(2):247-252. doi:10.1016/S0016-5085(83)80119-X
 123. Ruschitzka F, Borer JS, Krum H, et al. Differential blood pressure effects of ibuprofen, naproxen, and celecoxib in patients with arthritis: the PRECISION-ABPM (Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety Versus Ibuprofen or Naproxen Ambulatory Blood Pressure Measurement). *Eur Heart J*. 2017;38(44):3282-3292. doi:10.1093/eurheartj/ehx508
 124. Burrows DL, Hagardorn AN, Harlan GC, Wallen EDB, Ferslew KE. A fatal drug interaction between oxycodone and clonazepam. *J Forensic Sci*. 2003;48(3):683-686.
 125. Mochizuki H, Tashiro M, Tagawa M, et al. The effects of a sedative antihistamine, d -chlorpheniramine, on visuomotor spatial discrimination and regional brain activity as measured by positron emission tomography (PET). *Hum Psychopharmacol Clin Exp*. 2002;17(8):413-418. doi:10.1002/hup.430
 126. Murray MJ, DeRuyter ML, Harrison BA. Opioids and benzodiazepines. *Crit Care Clin*. 1995;11(4):849-873.
 127. Food and Drug Administration (FDA). FDA warns about serious risks and death when combining opioid pain or cough medicines with benzodiazepines; requires its strongest warning. Published 2016. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM518672.pdf>.
 128. Canadian Agency for Drugs and technologies in Health. Combination benzodiazepine-opioid use: a review of the evidence on safety. Published 2011. https://www.cadth.ca/media/pdf/htis/sept-2011/RC0299_Benzodiazepines_final.pdf.
 129. Vos CF, Birkenhäger TK, Nolen WA, et al. The Relationship of Early Sleep Improvement With Response to Pharmacotherapy in Unipolar Psychotic Depression. *J Clin Psychopharmacol*. 2023;43(6):486-492. doi:10.1097/JCP.0000000000001756
 130. Moderie C, King JD, Nuñez N, Comai S, Gobbi G. Sleep Quality After Quetiapine Augmentation in Patients With Treatment-Resistant Depression and Personality

- Disorders. *J Clin Psychopharmacol*. 2023;43(6):498-506.
doi:10.1097/JCP.0000000000001768
131. Verster JC, Volkerts ER. Clinical Pharmacology, Clinical Efficacy, and Behavioral Toxicity of Alprazolam: A Review of the Literature. *CNS Drug Rev*. 2004;10(1):45-76. doi:10.1111/j.1527-3458.2004.tb00003.x
 132. Burgazli CR, Rana KB, Brown JN, Tillman F. Efficacy and safety of hydroxyzine for sleep in adults: Systematic review. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*. 2023;38(2). doi:10.1002/hup.2864
 133. Walder B, Tramer MR, Blois R. The effects of two single doses of tramadol on sleep: a randomized, cross-over trial in healthy volunteers. *Eur J Anaesthesiol*. 2001;18(1):36-42. doi:10.1046/j.1365-2346.2001.00772.x
 134. Food and Drug Administration (FDA). FDA warns about serious breathing problems with seizure and nerve pain medicines gabapentin (Neurontin, Gralise, Horizant) and pregabalin (Lyrica, Lyrica CR) when used with CNS depressants or in patients with lung problems.
 135. Canadian Agency for Drugs and technologies in Health. Policies to prevent harms from the co-prescribing of opioids and central nervous system depressant drugs.
 136. Jain G, Curran R, Jones RS. Retrospective Evaluation of Moderate Sedation Visits That Used Oral Meperidine and Hydroxyzine With Oral or Intranasal Midazolam. *J Dent Child*. 2023;90(3):139-146.
 137. Linezolid/tramadol interaction. *React Wkly*. 2012;NA;(1413):32. doi:10.2165/00128415-201214130-00119
 138. Smyth ET, Pavord ID, Wong CS, Wisniewski AF, Williams J, Tattersfield AE. Interaction and dose equivalence of salbutamol and salmeterol in patients with asthma. *BMJ*. 1993;306(6877):543-545. doi:10.1136/bmj.306.6877.543
 139. Fardet L, Kassab A, Cabane J, Flahault A. Corticosteroid-Induced Adverse Events in Adults. *Drug Saf*. 2007;30(10):861-881. doi:10.2165/00002018-200730100-00005
 140. Eriksson JW, Jansson P-A, Carlberg B, et al. Hydrochlorothiazide, but not Candesartan, Aggravates Insulin Resistance and Causes Visceral and Hepatic Fat Accumulation. *Hypertension*. 2008;52(6):1030-1037. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.119404
 141. Chou H-W, Wang J-L, Chang C-H, Lee J-J, Shau W-Y, Lai M-S. Risk of Severe Dysglycemia Among Diabetic Patients Receiving Levofloxacin, Ciprofloxacin, or Moxifloxacin in Taiwan. *Clin Infect Dis*. 2013;57(7):971-980. doi:10.1093/cid/cit439
 142. Liao S-H, Hu S-Y, How C-K, et al. Risk for hypoglycemic emergency with levofloxacin use, a population-based propensity score matched nested case-control study. Huang H-K, ed. *PLoS One*. 2022;17(4):e0266471. doi:10.1371/journal.pone.0266471
 143. Juhl CR, Burgdorf J, Knudsen C, et al. A randomized, double-blind, crossover study of the effect of the fluoroquinolone moxifloxacin on glucose levels and insulin sensitivity in young men and women. *Diabetes, Obes Metab*. 2023;25(1):98-109. doi:10.1111/dom.14851
 144. Althaqafi A, Ali M, Alzahrani Y, Ming LC, Hussain Z. How Safe are Fluoroquinolones for Diabetic Patients? A Systematic Review of Dysglycemic and

- Neuropathic Effects of Fluoroquinolones. *Ther Clin Risk Manag.* 2021;Volume 17:1083-1090. doi:10.2147/TCRM.S284171
145. Lender D. A double blind comparison of the effects of amlodipine and enalapril on insulin sensitivity in hypertensive patients. *Am J Hypertens.* 1999;12(3):298-303. doi:10.1016/S0895-7061(98)00259-3
 146. Mohamed Pakkir Maideen N, Balasubramanian R, Muthusamy S, Nallasamy V. An Overview of Clinically Imperative and Pharmacodynamically Significant Drug Interactions of Renin-Angiotensin-Aldosterone System (RAAS) Blockers. *Curr Cardiol Rev.* 2022;18(6). doi:10.2174/1573403X18666220511152330
 147. Oster JR, Singer I, Fishman LM. Heparin-induced aldosterone suppression and hyperkalemia. *Am J Med.* 1995;98(6):575-586. doi:10.1016/S0002-9343(99)80017-5
 148. Antoniou T. Trimethoprim-Sulfamethoxazole–Induced Hyperkalemia in Patients Receiving Inhibitors of the Renin-Angiotensin System. *Arch Intern Med.* 2010;170(12):1045. doi:10.1001/archinternmed.2010.142
 149. Velazquez H. Renal Mechanism of Trimethoprim-induced Hyperkalemia. *Ann Intern Med.* 1993;119(4):296. doi:10.7326/0003-4819-119-4-199308150-00008
 150. Marinella MA. Trimethoprim-Induced Hyperkalemia: An Analysis of Reported Cases. *Gerontology.* 1999;45(4):209-212. doi:10.1159/000022089
 151. Eiam-ong S, Kurtzman NA, Sabatini S. Studies on the mechanism of trimethoprim-induced hyperkalemia. *Kidney Int.* 1996;49(5):1372-1378. doi:10.1038/ki.1996.193
 152. Collazo Carrera S, Iglesias Jurdado M, Villanueva Laborda J. Interacciones medicamentosas potenciales en pacientes paliativos. *Med Paliativa.* 2016;23(3):122-128. doi:10.1016/j.medipa.2014.02.003
 153. Depont F, Vargas F, Dutronc H, et al. Drug–drug interactions with systemic antifungals in clinical practice. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007;16(11):1227-1233. doi:10.1002/pds.1473
 154. Aydin Yoldemir Ş, Zeren Ozturk G, Akarsu M, Ozcan M. Is there a correlation between hypomagnesemia linked to long-term proton pump inhibitor use and the active agent? *Wien Klin Wochenschr.* 2022;134(3-4):104-109. doi:10.1007/s00508-021-01834-x
 155. Martin BJ, Milligan K. Diuretic-associated hypomagnesemia in the elderly. *Arch Intern Med.* 1987;147(10):1768-1771.
 156. Zheng L, Huang L, Chen Z, Cui C, Zhang R, Qin L. Magnesium supplementation alleviates corticosteroid-associated muscle atrophy in rats. *Eur J Nutr.* 2021;60(8):4379-4392. doi:10.1007/s00394-021-02598-w
 157. Das S, Haldar A, Ghosh I, Saha S, Das A, Biswas S. Serum magnesium and stable asthma: Is there a link? *Lung India.* 2010;27(4):205. doi:10.4103/0970-2113.71944
 158. Robien K, Oppeneer SJ, Kelly JA, Hamilton-Reeves JM. Drug–Vitamin D Interactions. *Nutr Clin Pract.* 2013;28(2):194-208. doi:10.1177/0884533612467824
 159. Chandler PD, Scott JB, Drake BF, et al. Risk of Hypercalcemia in Blacks Taking Hydrochlorothiazide and Vitamin D. *Am J Med.* 2014;127(8):772-778. doi:10.1016/j.amjmed.2014.02.044
 160. Atsmon J, Dolev E. Drug-Induced Hypomagnesaemia. *Drug Saf.* 2005;28(9):763-

788. doi:10.2165/00002018-200528090-00003
161. Liamis G, Hoorn EJ, Florentin M, Milonis H. An overview of diagnosis and management of drug-induced hypomagnesemia. *Pharmacol Res Perspect*. 2021;9(4). doi:10.1002/prp2.829
 162. Sever PS. α -Blockers in Hypertension. *Curr Med Res Opin*. 1999;15(2):95-103. doi:10.1185/03007999909113369
 163. Carruthers SG. Adverse Effects of β -1-Adrenergic Blocking Drugs. *Drug Saf*. 1994;11(1):12-20. doi:10.2165/00002018-199411010-00003
 164. Fleischer R, Johnson M. Acyclovir Nephrotoxicity: A Case Report Highlighting the Importance of Prevention, Detection, and Treatment of Acyclovir-Induced Nephropathy. *Case Rep Med*. 2010;2010:1-3. doi:10.1155/2010/602783
 165. Riba Solé M, Farré Riba R, Badell Serra I, Mangues Bafalluy MA. Insuficiencia renal aguda asociada a aciclovir en un paciente oncológico pediátrico. *Farm Hosp*. 2011;35(5):281-282. doi:10.1016/j.farma.2010.09.004
 166. Ahmad T, Simmonds M, Mclver AG, McGraw ME. Reversible renal failure in renal transplant patients receiving oral acyclovir prophylaxis. *Pediatr Nephrol*. 1994;8(4):489-491. doi:10.1007/BF00856544
 167. Gursoy V, Ozkalemkas F, Ozkocaman V, et al. Conventional Amphotericin B Associated Nephrotoxicity in Patients With Hematologic Malignancies. *Cureus*. Published online July 17, 2021. doi:10.7759/cureus.16445
 168. Harbarth S, Pestotnik SL, Lloyd JF, Burke JP, Samore MH. The epidemiology of nephrotoxicity associated with conventional amphotericin B therapy. *Am J Med*. 2001;111(7):528-534. doi:10.1016/S0002-9343(01)00928-7
 169. Bates DW, Su L, Yu DT, et al. Correlates of acute renal failure in patients receiving parenteral amphotericin B. *Kidney Int*. 2001;60(4):1452-1459. doi:10.1046/j.1523-1755.2001.00948.x
 170. Nachiappa Ganesh R, Edwards A, El Zaatari Z, Gaber L, Barrios R, Truong LD. Vancomycin nephrotoxicity: A comprehensive clinico-pathological study. Sallustio F, ed. *PLoS One*. 2024;19(3):e0295136. doi:10.1371/journal.pone.0295136
 171. Mingeot-Leclercq M-P, Tulkens PM. Aminoglycosides: Nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999;43(5):1003-1012. doi:10.1128/AAC.43.5.1003
 172. Al-Alawi AM, Al-Maqbali JS, Al-Adawi M, Al-Jabri A, Falhammar H. Incidence, patterns, risk factors and clinical outcomes of intravenous acyclovir induced nephrotoxicity. *Saudi Pharm J*. 2022;30(6):874-877. doi:10.1016/j.jsps.2022.03.013
 173. Kim Y, Choi C-Y, Sunwoo Y, et al. A Real-World Data Derived Pharmacovigilance Assessment on Drug-Induced Nephropathy: Implication on Gaps in Patient Care. *Healthcare*. 2023;12(1):95. doi:10.3390/healthcare12010095
 174. Sands M, Brown RB. Interactions of Cyclosporine with Antimicrobial Agents. *Clin Infect Dis*. 1989;11(5):691-697. doi:10.1093/clinids/11.5.691
 175. Jones DK, Hakim M, Wallwork J, Higenbottam TW, White DJ. Serious interaction between cyclosporin A and sulphadimidine. *BMJ*. 1986;292(6522):728-729. doi:10.1136/bmj.292.6522.728
 176. Ringdén O, Myrenfors P, Klintmalm G, Tydén G, Öst L. NEPHROTOXICITY BY CO-TRIMOXAZOLE AND CYCLOSPORIN IN TRANSPLANTED PATIENTS. *Lancet*.

- 1984;323(8384):1016-1017. doi:10.1016/S0140-6736(84)92352-3
177. Thompson JF, Chalmers DH, Hunnisett AG, Wood RF, Morris PJ. Nephrotoxicity of trimethoprim and cotrimoxazole in renal allograft recipients treated with cyclosporine. *Transplantation*. 1983;36(2):204-206.
 178. Bpharm SM, Talbot A, Trottier B. Acute Renal Failure in Four HIV-Infected Patients: Potential Association with Tenofovir and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2008;19(1):75-76. doi:10.1155/2008/370535
 179. Rokx C, Alshangi H, Verbon A, Zietse R, Hoorn EJ, Rijnders BJA. Renal Toxicity of Concomitant Exposure to Tenofovir and Inhibitors of Tenofovir's Renal Efflux Transporters in Patients Infected With HIV Type 1. *J Infect Dis*. 2016;213(4):561-568. doi:10.1093/infdis/jiv466
 180. Pseudos G, Gonzalez E, Sharp V. Acute renal failure in patients with AIDS on tenofovir while receiving prolonged vancomycin course for osteomyelitis. *AIDS Read*. 2009;19(6):245-248.
 181. Rutter WC, Burgess DR, Talbert JC, Burgess DS. Acute Kidney Injury in Patients Treated with Vancomycin and Piperacillin-Tazobactam: A Retrospective Cohort Analysis. *J Hosp Med*. 2017;12(2):77-82. doi:10.12788/jhm.2684
 182. Miano TA, Hennessy S, Yang W, et al. Association of vancomycin plus piperacillin-tazobactam with early changes in creatinine versus cystatin C in critically ill adults: a prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2022;48(9):1144-1155. doi:10.1007/s00134-022-06811-0
 183. Blair M, Côté J-M, Cotter A, Lynch B, Redahan L, Murray PT. Nephrotoxicity from Vancomycin Combined with Piperacillin-Tazobactam: A Comprehensive Review. *Am J Nephrol*. 2021;52(2):85-97. doi:10.1159/000513742
 184. Li Z, Gao W, Liu G, Zhang Z. Interaction between valproic acid and carbapenems: decreased plasma concentration of valproic acid and liver injury. *Ann Palliat Med*. 2021;10(5):5417-5424. doi:10.21037/apm-21-795
 185. Masclee GMC, Valkhoff VE, Coloma PM, et al. Risk of Upper Gastrointestinal Bleeding From Different Drug Combinations. *Gastroenterology*. 2014;147(4):784-792.e9. doi:10.1053/j.gastro.2014.06.007
 186. Goyal G, Bhatt VR. L-asparaginase and venous thromboembolism in acute lymphocytic leukemia. *Futur Oncol*. 2015;11(17):2459-2470. doi:10.2217/fon.15.114
 187. Yu Z, Chen H. Piperacillin/tazobactam-induced coagulopathy in a patient through a vitamin K-dependent mechanism. *Eur J Hosp Pharm*. 2021;28(4):237-238. doi:10.1136/ejhpharm-2019-002182
 188. Bhaskarla A, Gorecki MD, Ghouse M. Piperacillin-Tazobactam Induced Rapid Severe Thrombocytopenia Without Known Exposure. *Cureus*. Published online July 18, 2022. doi:10.7759/cureus.26970
 189. Park SH, Wackernah RC, Stimmel GL. Serotonin Syndrome. *J Pharm Pract*. 2014;27(1):71-78. doi:10.1177/0897190013504957
 190. Guo MH, Monir RL, Wright A, Holland NP. Case of Serotonin Syndrome Initially Presenting as Diffuse Body Pain. *Am J Case Rep*. 2018;19:1227-1231. doi:10.12659/AJCR.911204
 191. Prakash S, Lodha D, Rawat KS. Coexistence of serotonin syndrome and neuroleptic malignant syndrome: does it exist? *BMJ Case Rep*.

- 2021;14(8):e241578. doi:10.1136/bcr-2021-241578
192. Girona L. *1.315 Interacciones Farmacológicas*. Segunda. (Girona L, ed.). Editorial Médica Jims S.L.; 2020.
 193. Pantalone A, Abate M, D'Ovidio C, Carnevale A, Salini V. Diagnostic Failure of Ciprofloxacin-Induced Spontaneous Bilateral Achilles Tendon Rupture: Case-Report and Medical-Legal Considerations. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2011;24(2):519-522. doi:10.1177/039463201102400227

APÉNDICE VIII: Interacciones fármaco-alimento

Fármaco	Forma de administración	Efecto de la administración con comidas	Comentarios adicionales	Referencia
Alopurinol	Con comidas	Reduce el impacto de los efectos adversos mejorando su tolerabilidad.		1
Amoxicilina/ clavulanico	Con comidas	Reduce intolerancia gastrointestinal		1
Ampicilina	En ayuno	Reduce la absorción	Administrar una hora antes o dos horas después	1,2
Bisacodilo	Recomendación específica	Alimentos que aumenten el pH gástrico, disuelven la cubierta entérica de los comprimidos gastroresistentes (única formulación del activo)	Evitar productos que reducen la acidez estomacal (leche, antiácido, IBPs), dado el riesgo de disolución de la cubierta gastroresistente. Se recomienda administración por la noche para que su efecto máximo sea por la mañana (aprox. 10 h posadministración)	1,3
Carvedilol	Con comidas	Disminuye la velocidad de absorción sin afectar la cantidad absorbida	Se recomienda la toma con comidas para disminuir la velocidad de absorción y por tanto la incidencia de hipotensión ortostática	1,4
Cefuroxima	Con comidas	Aumenta la absorción		1,5
Ciprofloxacino	Recomendación específica	Cationes polivalentes como calcio, aluminio y magnesio reducen la absorción	Alejado de los lácteos, de preparados multivitamínicos y de jugos enriquecidos en calcio (1-2 horas antes o bien al menos 4 horas después), no coadministrar con hidróxido de aluminio	1,6
Ciclosporina	Consistente	Afecta la absorción		7,8
Diazepam	Consistente	Pueden disminuir la velocidad de absorción, pero no la cantidad absorbida	Los antiácidos tienen mismo efecto que los alimentos	9
Valproico	Con comidas	Retrasa la absorción	Se recomienda la toma con comidas para disminuir la incidencia de eventos adversos	10
Doxicilina	Recomendación específica	La adm. durante las comidas disminuye riesgo de daño esofágico	Debido al riesgo de daño esofágico, debe tomarse en el transcurso de una comida acompañado de un vaso grande de agua y esperar al menos una hora antes de acostarse. La	11

Fármaco	Forma de administración	Efecto de la administración con comidas	Comentarios adicionales	Referencia
			coadministración con antiácidos u otros fármacos que contengan cationes multivalentes (calcio, hierro o magnesio) o antidiarreicos como pectina o compuestos de bismuto lleva a una disminución en la absorción. Por lo tanto, se recomienda separar la administración entre 2-3 horas	
Eritromicina	En ayuno	Reduce la absorción		12
Eltrombopag	Recomendación específica		Alejado de los lácteos, del calcio y de antiácidos conteniendo hidróxido de aluminio o carbonato de magnesio	13
Furosemida	En ayuno	Reduce la absorción		1,14,15
Gabapentina	Consistente	Los alimentos ricos en proteínas aumentan su absorción		16
Hidroclorotiazida	Consistente	Disminuye absorción		17
Lansoprazol	En ayuno		Debe ser tomado previo a la primera comida del día ya que es cuando el mayor número de bombas de protones están activas	18
Levotiroxina	En ayuno	Disminuye absorción	Se recomienda la administración en ayuno ya que que el pH gástrico ácido (que resulta del ayuno) aumenta la absorción de levotiroxina. Además, la toma por la mañana acompaña el ritmo circadiano.	19
Metformina	Con comidas	Disminuye al velocidad y cantidad absorbida	Se recomienda administración con comidas para disminuir incidencia de eventos adversos	1
Midostaurina	Con comidas	Aumenta la absorción y minimiza eventos adversos gastrointestinales		20
Moxifloxacino	Recomendación específica	Cationes polivalentes como calcio, aluminio y magnesio reducen la absorción	Alejado de los lácteos, de preparados multivitamínicos y de jugos enriquecidos en calcio (1-2 horas antes o bien al menos 4 horas después), no coadministrar con hidróxido de aluminio	1,21
Omeprazol	En ayuno		Debe ser tomado previo a la primera comida que es cuando el mayor número de bombas de protones están activas	18
Fenitoína	Consistente	Aumenta la absorción		22

Fármaco	Forma de administración	Efecto de la administración con comidas	Comentarios adicionales	Referencia
Posaconazol	Con comidas	Aumenta absorción	Solo en caso de suspensiones orales: administrar en conjunto con las comidas. En caso de comprimidos esta consideración no es de relevancia.	23,24
Tacrolimus	En ayuno	Disminuye absorción	Se recomienda la administración en ayuno o de lo contrario al menos 2 a 3 hs después de las comidas	25,26
Tenofovir	Con comidas	Aumenta su absorción	Se recomienda la administración con comidas grasas	27,28
Venetoclax	Con comidas	Administrar con comidas. Evitar consumo de jugo de pomelo		29,30
Voriconazol	En ayuno	Alejado de las comidas (al menos una hora antes o una después)		31

REFERENCIAS

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. CIMA. <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
2. Neuvonen PJ, Elonen E, Pentikäinen PJ. Comparative Effect of Food on Absorption of Ampicillin and Pivampicillin. *J Int Med Res.* 1977;5(1):71-76. doi:10.1177/030006057700500113
3. Corsetti M, Landes S, Lange R. Bisacodyl: A review of pharmacology and clinical evidence to guide use in clinical practice in patients with constipation. *Neurogastroenterol Motil.* 2021;33(10). doi:10.1111/nmo.14123
4. Morgan T. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Carvedilol. *Clin Pharmacokinet.* 1994;26(5):335-346. doi:10.2165/00003088-199426050-00002
5. Chen RR, Lee TY, Hsieh WC. Effect of food on pharmacokinetics of cefuroxime axetil in Chinese subjects. *J Formos Med Assoc.* 1992;91(12):1177-1181.
6. Neuvonen PJ, Kivistö KT, Lehto P. Interference of dairy products with the absorption of ciprofloxacin. *Clin Pharmacol Ther.* 1991;50(5/1):498-502. doi:10.1038/clpt.1991.174
7. Bennani Rtel M, Ternant D, Büchler M, et al. Food and lipid intake alters the pharmacokinetics of cyclosporine in kidney transplants. *Fundam Clin Pharmacol.* 2021;35(2):446-454. doi:10.1111/fcp.12591
8. Honcharik N. The effect of food on cyclosporine absorption. *Clin Biochem.* 1991;24(1):89-92. doi:10.1016/0009-9120(91)90336-D
9. Greenblatt DJ, Allen MD, MacLaughlin DS, Harmatz JS, Shader RI. Diazepam absorption: Effect of antacids and food. *Clin Pharmacol Ther.* 1978;24(5):600-609. doi:10.1002/cpt1978245600
10. Levy RH, Cenraud B, Loiseau P, et al. Meal-Dependent Absorption of Enteric-Coated Sodium Valproate. *Epilepsia.* 1980;21(3):273-280. doi:10.1111/j.1528-1157.1980.tb04073.x

11. Kadayifci A, Gulsen MT, Koruk M, Savas MC. Doxycycline-induced pill esophagitis. *Dis Esophagus*. 2004;17(2):168-171. doi:10.1111/j.1442-2050.2004.00384.x
12. Welling PG, Huang H, Hewitt PF, Lyons LL. Bioavailability of Erythromycin Stearate: Influence of Food and Fluid Volume. *J Pharm Sci*. 1978;67(6):764-766. doi:10.1002/jps.2600670608
13. Williams DD, Peng B, Bailey CK, et al. Effects of food and antacids on the pharmacokinetics of eltrombopag in healthy adult subjects: Two single-dose, open-label, randomized-sequence, crossover studies. *Clin Ther*. 2009;31(4):764-776. doi:10.1016/j.clinthera.2009.04.010
14. Beermann B, Midskov C. Reduced bioavailability and effect of furosemide given with food. *Eur J Clin Pharmacol*. 1986;29(6):725-727. doi:10.1007/BF00615967
15. McCrindle JL, Li Kam Wa TC, Barron W, Prescott LF. Effect of food on the absorption of frusemide and bumetanide in man. *Br J Clin Pharmacol*. 1996;42(6):743-746. doi:10.1046/j.1365-2125.1996.00494.x
16. Gidal BE, Maly MM, Kowalski JW, Rutecki PA, Pitterle ME, Cook DE. Gabapentin Absorption: Effect of Mixing with Foods of Varying Macronutrient Composition. *Ann Pharmacother*. 1998;32(4):405-409. doi:10.1345/aph.17281
17. FDA. MICROZIDE® (Hydrochlorothiazide, USP) Capsules 12.5 Mg.; 2020.
18. Hatlebakk JG, Katz PO, Camacho-Lobato L, Castell DO. Proton pump inhibitors: better acid suppression when taken before a meal than without a meal. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000;14(10):1267-1272. doi:10.1046/j.1365-2036.2000.00829.x
19. Bach-Huynh T-G, Nayak B, Loh J, Soldin S, Jonklaas J. Timing of Levothyroxine Administration Affects Serum Thyrotropin Concentration. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(10):3905-3912. doi:10.1210/jc.2009-0860
20. Kasamon YL, Ko C-W, Subramaniam S, et al. FDA Approval Summary: Midostaurin for the Treatment of Advanced Systemic Mastocytosis. *Oncologist*. 2018;23(12):1511-1519. doi:10.1634/theoncologist.2018-0222
21. Walden DM, Khotimchenko M, Hou H, Chakravarty K, Varshney J. Effects of Magnesium, Calcium, and Aluminum Chelation on Fluoroquinolone Absorption Rate and Bioavailability: A Computational Study. *Pharmaceutics*. 2021;13(5):594. doi:10.3390/pharmaceutics13050594
22. Melander A, Brante G, Johansson A, Lindberg T, Wahlin-Boll E. Influence of food on the absorption of phenytoin in man. *Eur J Clin Pharmacol*. 1979;15(4):269-274. doi:10.1007/BF00618516
23. Kersemaekers WM, Dogterom P, Xu J, et al. Effect of a High-Fat Meal on the Pharmacokinetics of 300-Milligram Posaconazole in a Solid Oral Tablet Formulation. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(6):3385-3389. doi:10.1128/AAC.05000-14
24. Courtney R, Wexler D, Radwanski E, Lim J, Laughlin M. Effect of food on the relative bioavailability of two oral formulations of posaconazole in healthy adults. *Br J Clin Pharmacol*. 2004;57(2):218-222. doi:10.1046/j.1365-2125.2003.01977.x
25. Bekersky I, Dressler D, Mekki Q. Effect of Time of Meal Consumption on Bioavailability of a Single Oral 5 mg Tacrolimus Dose. *J Clin Pharmacol*. 2001;41(3):289-297. doi:10.1177/00912700122010104
26. Alloway RR, Trofe-Clark J, Brennan DC, et al. Chronopharmacokinetics and Food Effects of Single-Dose LCP-Tacrolimus in Healthy Volunteers. *Ther Drug Monit*. 2020;42(5):679-685. doi:10.1097/FTD.0000000000000773

27. Li Q, Jia L, Hu W, Dong S, Cai C. Bioequivalence Evaluation of Two Formulations of Tenofovir Alafenamide Tablets in Healthy Subjects Under Fasting and Fed Conditions. *Drug Des Devel Ther.* 2021;Volume 15:2551-2562. doi:10.2147/DDDT.S304108
28. Kearney BP, Flaherty JF, Shah J. Tenofovir Disoproxil Fumarate. *Clin Pharmacokinet.* 2004;43(9):595-612. doi:10.2165/00003088-200443090-00003
29. Deeks ED. Venetoclax: First Global Approval. *Drugs.* 2016;76(9):979-987. doi:10.1007/s40265-016-0596-x
30. Rausch CR, DiNardo CD, Maiti A, et al. Venetoclax Dosing in Combination with Antifungal Agents: Real World Experience in Patients with Acute Myeloid Leukemia. *Blood.* 2019;134(Supplement_1):2640-2640. doi:10.1182/blood-2019-131988
31. Purkins L, Wood N, Kleinermans D, Greenhalgh K, Nichols D. Effect of food on the pharmacokinetics of multiple-dose oral voriconazole. *Br J Clin Pharmacol.* 2003;56(s1):17-23. doi:10.1046/j.1365-2125.2003.01994.x

APÉNDICE IX: Ficha de relevamiento y planilla de seguimiento de la medicación



**FICHA PACIENTES POLICLÍNICA
ONCOHEMATOLOGÍA**



Fecha de entrevista: _____
 Nombre del Paciente: _____
 CI: _____ Registro _____
 Edad _____ Sexo _____

Datos clínicos de interés

Diagnóstico: _____
 Otras enfermedades
 y/o comorbilidades: _____

 Otros datos
 relevantes: _____

Eventos adversos: No Si
 Indicar cuáles y su fecha de comienzo:

Sospecha de falta de efectividad: _____

Medicación

Nombre genérico	Vía de administración	Dosis	Fecha de inicio	Distribución horaria



Consumo de plantas medicinales

Nombre de la Planta	Inicio	Frecuencia de consumo	Parte de la planta consumida	Cómo la consume	Uso

Hábitos

	Cantidad/día	Frecuencia		Cantidad/día	Frecuencia
Alcohol		No Si Ocasional Ex.consumidor	Marihuana		No Si Ocasional Ex.consumidor
Tabaco		No Si Ocasional Ex.consumidor	Otras drogas		No Si Ocasional Ex.consumidor

	Cantidad/día	Frecuencia		Cantidad/día	Frecuencia
Jugo de pomelo		No Si Ocasional	Te		No Si Ocasional
Café		No Si Ocasional	_____		No Si Ocasional

Adherencia:
SMAQ:

1. ¿Alguna vez olvida tomar la medicación? _____
2. ¿Toma siempre la medicación a la hora indicada? _____
3. Si se siente mal, ¿deja de tomar su medicación? _____
4. ¿Olvidó tomar la medicación durante el último fin de semana? _____
5. En la última semana, olvidó tomar alguna dosis: _____
6. Desde la última visita, ¿cuántos días completos no tomó la medicación? _____ días

Ficha de seguimiento de medicación:

MEDICACIÓN



Nombre: _____

Fecha: _____

Medicamento	Días	Mañana 	Almuerzo 	Tarde 	Noche 	Observaciones

ANEXO I: Dosificación de lamotrigina en plasma por HPLC-UV procedimiento de rutina de la Unidad de Monitoreo de Medicamentos

1. Definiciones, símbolos y abreviaturas

MeOH: Metanol calidad HPLC

LTG: Lamotrigina

TRM: Trimetoprim

HPLC: cromatógrafo líquido de alto rendimiento (High performance liquid chromatograph)

2. Descripción de actividades

2.1. Preparación de soluciones

2.1.1. Solución madre de Estándar Interno. Pesar en forma aproximada 20 mg de TRM y llevar a 50.0 mL en matraz aforado con MeOH (concentración 400 mg/mL)

2.1.2. Solución de Estándar interno. Tomar 1.0 mL de la solución madre de TRM y llevar a 10.0 mL en matraz aforado con MeOH (concentración de 40.0 mg/L). Esta última solución se utilizará con estándar interno.

2.1.3. Solución madre de Lamotrigina. Pesar en forma exacta aproximadamente 40.0 mg de LTG estándar, disolver y llevar a 25.0 mL con MeOH para obtener una concentración de LTG igual a 1600.0 mg/L.

Soluciones Metanólicas Lamotrigina

SOLUCIONES METANOLICAS			
Sol. Metanólica	V _{toma sol madre} (mL)	V _{final} (mL)	Conc. LTG (mg/L)
Madre			1600.0
1	5	10	800.0
2	1	25	64.00

2.1.4. *Solución Buffer Fosfato 50mM.* Pesar 28.4 g de Na_2HPO_4 anhidro y 41.4 g de $NaH_2PO_4 \cdot H_2O$ y disolver en 1000 mL de H_2O destilada (Solución madre 500 mM). Tomar 100 mL de la solución madre y llevar a 1000 mL con H_2O destilada. Ajustar a pH 6

2.1.5. *Preparación de los puntos de la curva de calibración en plasma.* Agregar el volumen correspondiente de la solución metanólica correspondiente a 10.0 mL de plasma blanco. Homogeneizar en vortex durante 30 s.

Soluciones plasmáticas				
Sol. Plasmática	Sol. Metanólica LTG	V _{toma sol metanólica LTG} (µL)	V _{final} (mL)	Conc. LTG (mg/L)
CAL A	1	400	10.4	30.77
CAL B	1	200	10.2	15.69
CAL C	1	100	10.1	7.921
CAL D	2	500	10.5	3.048
CAL E	2	200	10.2	1.255

2.1.6 *Extracción y concentración.* A 0.5 mL del fluido a analizar agregar 50.0 µL de solución de estándar interno y homogeneizar. Agregar 500 µL de NaOH 2N y 2.5 mL de Acetato de Etilo. Agitar en vortex durante 1 minuto. Centrifugar la mezcla durante 5 minutos a 3000 rpm y transferir la capa orgánica (superior), mediante el uso de una pipeta Pasteur, a un tubo cónico limpio y seco. Llevar a sequedad en baño a 40°C evaporando el solvente bajo corriente de nitrógeno.

2.1.7 *Reconstitución de la muestra.* Al tubo cónico conteniendo la muestra seca agregar 100 µL de Agua:ACN (80:20), agitar en vortex durante 30 s y colocar en vial con cónico.

2.2. Condiciones cromatográficas

Equipo	Dionex 3000
Detector	Espectrofotómetro Dionex 3000, DAD-3000
Columna	Phenomenex C18 150 x 4,60 mm 5 µm
Fase Móvil	Buffer Fosfato 50mM, pH 6 : ACN (80:20)
Longitud de onda	277 nm
Flujo	1,0 mL/min
Volumen de inyección	20 µL
Temperatura	37 °C

2.3. Tiempos de retención

TRM = 4.5 min

LTG = 8.5 min

ANEXO II: Dosificación de Voriconazol en plasma por HPLC-UV procedimiento de la Unidad de Monitoreo de Medicamentos

1. Definiciones, símbolos y abreviaturas

MeOH: Metanol calidad HPLC

ACN: Acetonitrilo calidad HPLC

VCZ: Voriconazol

HPLC: cromatógrafo líquido de alto rendimiento (High performance liquid chromatograph)

2. Descripción de actividades

2.1. Preparación de soluciones

2.1.1. Solución madre de Estándar Interno. Pesar en forma aproximada 20 mg de Imipramina y llevar a 20,0 mL en matraz aforado con MeOH (concentración 1 mg/mL)

2.1.2. Solución de Estándar interno. Tomar 1,0 mL de la solución madre de Imipramina y llevar a 10,0 mL en matraz aforado con MeOH (concentración de 200 mg/L). Esta última solución se utilizará como estándar interno.

2.1.3. Solución madre de Voriconazol. Pesar en forma exacta aproximadamente 25,0 mg de Voriconazol estándar, disolver y llevar a 25,0 mL con MeOH para obtener una concentración de Voriconazol igual a 1000,0 mg/L

Soluciones Metanólicas Voriconazol

SOLUCIONES METANOLICAS			
Sol. Metanólica	V _{toma sol madre} (mL)	V _{final} (mL)	Conc. VCZ (mg/L)
Madre			1000,0
1	5	10	500,0
2	1	25	40,00

2.1.4. Solución Buffer Fosfato 50mM. Pesar 28,4 g de Na_2HPO_4 anhidro y 41,4 g de $NaH_2PO_4 \cdot H_2O$ y disolver en 1000 mL de H_2O destilada (Solución madre 500 mM). Tomar 100 mL de la solución madre y llevar a 1000 mL con H_2O destilada. Ajustar a pH 4,0

2.1.5. *Preparación de los puntos de la curva de calibración en plasma.* Agregar el volumen correspondiente de la solución metanólica correspondiente a 10,0 mL de plasma blanco. Homogeneizar en vortex durante 30 s.

Soluciones plasmáticas				
Sol. Plasmática	Sol. Metanólica VCZ	V _{toma sol metanólica VCZ} (mL)	V _{final} (mL)	Conc. VCZ (mg/L)
CAL A	1	0,20	10,20	9,79
CAL B	1	0,15	10,15	7,38
CAL C	1	0,10	10,10	4,95
CAL D	2	0,50	10,50	1,90
CAL E	2	0,25	10,25	0,98
CAL F	2	0,10	10,10	0,39

2.1.6 *Preparación de las soluciones para control.*

SOLUCIONES METANOLICAS CONTROL			
Sol. Metanólica	m VCZ (g)	V _{final} (mL)	Conc. VCZ (mg/L)
C1	20,0	25,0	800,0
C2	25,0	50,0	500,0
C3	20,0	50,0	400,0

Sol metanólica	V _{toma C3} (mL)	V _{final} (mL)	Conc. VCZ (mg/L)
C4	1	10	40

2.1.7 *Preparación de los puntos control en plasma.* Agregar el volumen correspondiente de la solución metanólica correspondiente a 10,0 mL de plasma blanco. Homogeneizar en vortex durante 30 s.

Soluciones plasmáticas control				
Sol. Plasmática	Sol. Metanólica VCZ	V _{toma sol metanólica VCZ} (mL)	V _{final} (mL)	Conc. VCZ (mg/L)
CTL A	C1	0,10	10,10	7,92
CTL M	C2	0,10	10,10	4,95
CTL B	C4	0,30	10,30	1,17

2.1.8 Extracción y concentración. A 1,0 mL del fluido a analizar agregar 50,0 µL de solución de estándar interno y homogeneizar. Agregar 500 µL de carbonato de sodio 1 M, 2,5 mL de Acetato de Etilo. Agitar en vortex durante 1 minuto.

Centrifugar la mezcla durante 5 minutos a 3000 rpm y transferir la capa orgánica (superior), mediante el uso de una pipeta Pasteur, a un tubo cónico limpio y seco. Llevar a sequedad en baño a 40°C evaporando el solvente bajo corriente de nitrógeno.

2.1.7 Reconstitución de la muestra. Al tubo cónico conteniendo la muestra seca agregar 200 µL de Agua:ACN (60:40), agitar en vortex durante 30 s y colocar en vial cónico.

2.2. Condiciones cromatográficas

Equipo	Dionex 3000
Detector	Espectrofotómetro Dionex 3000, DAD-3000
Columna	Phenomenex C18 150 x 4,60 mm 5 µm
Fase Móvil	Buffer Fosfato 50mM, pH 4: ACN (60:40)
Longitud de onda	254 nm
Flujo	0,8 mL/min
Volumen de inyección	20 µL
Temperatura	30 °C

2.3. Tiempos de retención

Imipramina = 7,5 min

VCZ = 10 min

ANEXO III: Recomendación de dosis en función del fenotipo de CYP2C19 en adultos, de acuerdo con Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG).¹

Fenotipo CYP2C19	Recomendación
Metabolizador ultrarrápido	Emplear una dosis inicial 1,5 veces mayor que la dosis estándar y monitorizar las concentraciones plasmáticas
Metabolizador intermedio	Monitorizar las concentraciones plasmáticas
Metabolizador pobre	Emplear el 50% de la dosis estándar y monitorizar las concentraciones plasmáticas

REFERENCIAS

1. PHARMGKB. Annotation of DPWG Guideline for voriconazole and CYP2C19.
<https://www.pharmgkb.org/chemical/PA10233/guidelineAnnotation/PA166104990>.

ANEXO IV: Recomendación de dosis en función del fenotipo de CYP2C19 en adultos, de acuerdo con Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC).¹

Fenotipo CYP2C19	Recomendación	Clasificación
Metabolizador ultrarrápido	Emplear un fármaco alternativo no metabolizado principalmente por CYP2C19 ^a	Moderada
Metabolizador rápido		
Metabolizador normal	Iniciar el tratamiento con la dosis estándar	Fuerte
Metabolizador intermedio	Iniciar el tratamiento con la dosis estándar	Moderado
Metabolizador pobre	Emplear un fármaco alternativo no metabolizado principalmente por CYP2C19 ^a	
	En caso de que voriconazol sea considerado a juicio clínico la mejor opción terapéutica emplear a una dosis menor a la estándar y realizar monitoreo terapéutico.	

a: Algunos ejemplos de estas alternativas son: isavuconazol, anfotericina B liposomal, posaconazol.

REFERENCIAS

1. Moriyama B, Obeng AO, Barbarino J, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guidelines for *CYP2C19* and Voriconazole Therapy. *Clin Pharmacol Ther.* 2017;102(1):45-51. doi:10.1002/cpt.583