

CONTROL DE LOS MEDICAMENTOS CONTRAINDICADOS EN FICHA TÉCNICA. NUEVA HERRAMIENTA EN EL MÓDULO DE PRESCRIPCIÓN DE TURRIANO.

Martín Fernández-Gallardo AM. Responsable de Farmacia del SESCAM.

En 2014 el Servicio de Salud de Castilla-La Mancha ha incorporado en su sistema de prescripción electrónica un nuevo desarrollo para el control de los medicamentos cuyo uso concomitante está contraindicado o debe evitarse según su ficha técnica, dentro del programa de mejora de la seguridad para el paciente iniciado en 2008. Este aplicativo informa al médico al efectuar una prescripción si el medicamento está contraindicado en su ficha técnica con otro de los que en ese momento esté tomando el paciente.

INTRODUCCIÓN

En 2008 el SESCAM incorporó en el sistema de prescripción electrónica de medicamentos la detección e información al clínico de las interacciones farmacológicas entre el medicamento que va a prescribir y el resto de los que esté tomando el paciente ¹.

En 2014 se ha incorporado la detección de las contraindicaciones con relevancia clínica, que son las que figuran expresamente recogidas en la ficha técnica (FT) de los medicamentos.

En este trabajo se presentan los resultados de este programa obtenidos en un periodo de 6 meses. También se publican las principales categorías de contraindicación farmacocinética y farmacodinámica encontradas y, en algunos casos, los principios activos (PA) que las integran. La información se ha obtenido de las FT publicadas por las Agencias Reguladoras de los Medicamentos.

La Agencia Europea de los Medicamentos (EMA) destaca la importancia clínica de las interacciones, como un problema común durante el tratamiento con medicamentos, que da lugar a un gran número de ingresos hospitalarios, como resultado de efectos adversos clínicamente relevantes, a veces graves e incluso mortales. Otras veces, pueden causar una reducción parcial o completa de la eficacia del tratamiento. Además la polimedición, más frecuente en los ancianos, aumenta la probabilidad de tales interacciones.

Por ello la EMA resalta la importancia de su estudio para todas las nuevas moléculas ². Así, antes de ser autorizado un nuevo medicamento, se estudian las interacciones farmacodinámicas y farmacocinéticas potenciales entre éste y los ya existentes en el mercado ²:

- Interacciones Farmacodinámicas: surgen cuando el medicamento compite con otros por la misma diana terapéutica o cuando tienen efectos farmacodinámicos similares u opuestos.
- Interacciones Farmacocinéticas: se estudia tanto, los efectos farmacocinéticos de los alimentos sobre la absorción del medicamento, como los efectos que causan otros medicamentos sobre el medicamento en estudio o los que origina éste sobre los demás.

1. EFECTOS FARMACOCINÉTICOS DE OTROS MEDICAMENTOS SOBRE EL MEDICAMENTO EN ESTUDIO

1.1. A nivel de absorción se analizan:

- Los efectos del aumento del pH.
- La formación de complejos de unión.
- El efecto de medicamentos que aumentan el vaciado gástrico o la motilidad intestinal.
- La modificación del transporte activo por interacción con las proteínas involucradas, la más importante, el transportador de membrana *glicoproteína P* (P-gp).

1.2. A nivel de la distribución se estudia:

- La inhibición de transportadores que alteran la distribución del fármaco a los órganos donde estos transportadores se expresan. Para ello se estudia si el medicamento es un sustrato de proteínas de transporte y si está sujeto a polimorfismo genético. Las más importantes son los transportadores de membrana dependientes de ATP, como son la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), la proteína transportadora de sales biliares (BSEP), las proteínas de resistencia a múltiples fármacos (MDR1/P-gp, MDR2, MDR3, MRP1, MRP2, MRP3, MRP4, MRP5, MRP6), y la proteína de transporte de fosfato dependiente del sodio (NPT1).
- El desplazamiento de su unión a proteínas plasmáticas. Si bien el riesgo de interacciones clínicamente relevantes por este motivo es bajo, puede tener importancia en fármacos de estrecho margen terapéutico con alto grado de unión, o en los administrados vía IV y con una relación de excreción hepática o renal alta.

1.3. Sobre el metabolismo:

- Se identifican, de las principales rutas metabólicas, las enzimas que contribuyen individualmente en $\geq 25\%$ de la eliminación total del medicamento, tanto las del citocromo P450 (CYP) como las no CYP.
- Se cuantifica el efecto clínico sobre el medicamento, de un potente inhibidor y de un potente inductor de estas enzimas.

Distribución de CYP y P-gp por Órganos

| Isoenzimas | Órganos |
|-----------------|--|
| CYP1A1 | Varios órganos |
| CYP1A2-A6-A7 | Hígado |
| CYP2B6-B7 | Hígado |
| CYP2B7 | Pulmón |
| CYP2C8-C9 | Hígado, intestino |
| CYP2C17-C18-C19 | Hígado |
| CYP2D6 | Hígado, intestino, riñón |
| CYP2E1 | Hígado, intestino, leucocitos |
| CYP2F1 | Pulmón |
| CYP3A3-A5-A7 | Hígado |
| CYP3A4 | Tracto gastrointestinal, hígado |
| CYP4B1 | Pulmón |
| P-gp | Hígado, yeyuno, colon, riñón, páncreas, glándula suprarrenal |

Figura 1. Expresión relativa de CYP en tejidos extrahepáticos ³

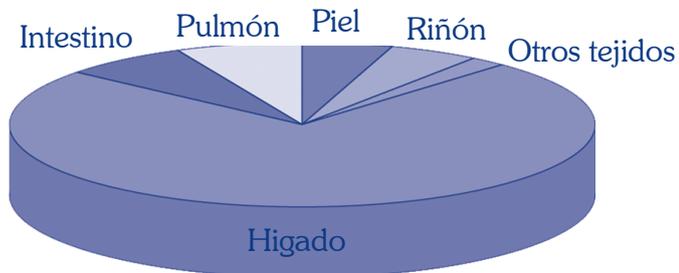
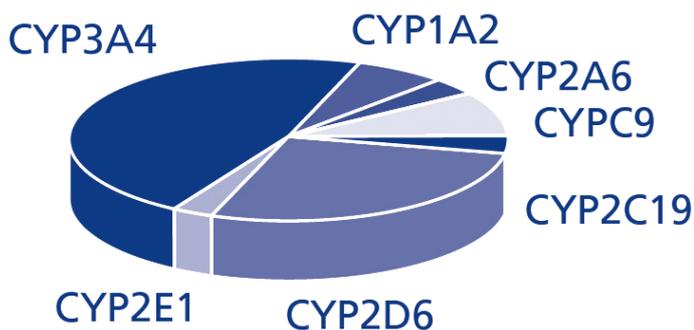


Figura 2. Principales CYP hepáticos implicados en el metabolismo de fármacos ⁴



1.3.1. Clasificación de la potencia de los inhibidores e inductores enzimáticos.

Los **inhibidores enzimáticos** se clasifican en función de la magnitud de su efecto sobre el fármaco en estudio, cuando el inhibidor se administra a la máxima dosis terapéutica:

- **Potentes:** Provocan un aumento > 5 veces en los valores del área bajo la curva (AUC)* en plasma del fármaco o una disminución $\geq 80\%$ en el aclaramiento del fármaco.
 - **Moderados:** Provocan un aumento > 2 veces en los valores del AUC en plasma o una disminución entre 50% y 80% en el aclaramiento del fármaco.
 - **Leves:** Provocan un aumento entre 1,25 y 2 veces en los valores del AUC en plasma o una disminución $\leq 50\%$ en el aclaramiento.
- Los **inductores enzimáticos** se clasifican en función de la magnitud del efecto del fármaco en estudio sobre el AUC en plasma del midazolam administrado por vía oral:
- **Potentes:** Provocan una disminución $\geq 80\%$ en los valores del AUC en plasma del midazolam administrado por vía oral.
 - **Moderados:** Provocan una disminución entre el 50% y el $\geq 80\%$.
 - **Leves:** Provocan una disminución <50%.

(*) El AUC mide la cantidad del fármaco disponible en el plasma tras su administración.

1.3.2. Sustratos, inhibidores e inductores enzimáticos. Relevancia clínica.

Hay medicamentos que sólo son sustratos, o solo son inhibidores o inductores de determinados enzimas. Pero un medicamento A puede ser sustrato de un enzima y al mismo tiempo ser también inductor o inhibidor de otros enzimas relacionados con los efectos farmacocinéticos de otros medicamentos B.

Si es sólo sustrato, los niveles plasmáticos de A se verán afectados por el uso concomitante con medicamentos B inhibidores o inductores de ese enzima. Si esa variación de niveles modifica de manera relevante el efecto clínico del medicamento A, da lugar a una contraindicación o limitación de uso concomitante de A con B.

En el segundo caso los niveles plasmáticos de los tratamientos concomitantes B también se verán afectados por A. Si esa variación de niveles modifica de manera relevante el efecto clínico de los B, daría lugar a una contraindicación o limitación de uso concomitante.

Las interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas con relevancia clínica se describen en los puntos 4.3, 4.4 y 4.5 de la FT ⁵.

Figura 3. Efectos de un medicamento inhibidor o inductor del CYP450 sobre otro que sea sustrato

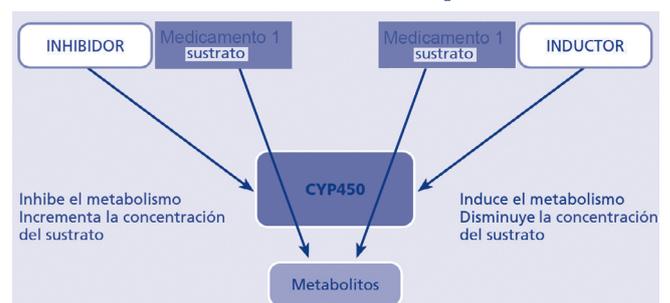
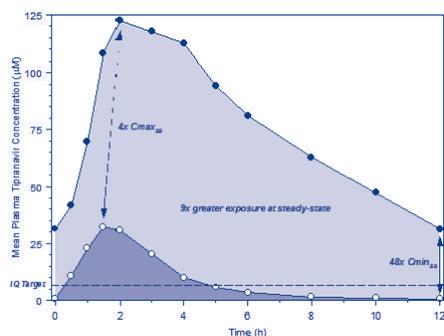


Figura 4. El AUC de tipranavir aumenta 9 veces por ritonavir, inhibidor potente del CYP3A4 ⁶



1.3.3. Inhibidores e inductores potentes de CYP y P-gp.

La información relativa a los inhibidores e inductores potentes de CYP y P-gp se ha obtenido de los datos publicados por las agencias reguladoras. En el caso de la FDA, de un informe del año 2006 publicado en su página Web ⁷ y en el caso de las agencias española y europea, de la información contenida en las propias FT de los medicamentos ⁸.

La relación de los PA inhibidores y/o inductores potentes de CYP y P-gp incluidos en Turriano es la que figura en la Tabla 1. Sólo figuran los comercializados en España de los detectados en los 345 PA que actualmente están revisados.

Tabla 1. Fármacos inhibidores e inductores de CYP y P-gp

| CYP3A4 | | | |
|---|--|---|--|
| Inhibidores potentes | Inhibidores moderados | Inductores potentes | Inductores moderados |
| Claritromicina Eritromicina Josamicina Telitromicina Itraconazol Ketoconazol Posaconazol Voriconazol Ciclosporina Estiripentol Boceprevir Telaprevir Indinavir Lopinavir Nelfinavir Ritonavir Saquinavir Delavirdina | Amprenavir Aprepitant Atazanavir Ciprofloxacino Deferasirox Diltiazem Fluconazol Fosamprenavir Imatinib Verapamil Amiodarona | Carbamazepina Efavirenz Enzalutamida Fenitoína Fenobarbital Primidona Rifabutina Rifampicina | Dexametasona |
| CYP2D6 | | CYP2C9 | |
| Inhibidores potentes | Inhibidores moderados | Inhibidores potentes | Inhibidores moderados |
| Bupropion Fluoxetina Paroxetina Quinidina Cinacalcet Terbinafina Cimetidina Levomepromazina | Duloxetina Mirabegron Sertralina Amiodarona Doxepina Ticlopidina Haloperidol Hidroxizina Vernakalant | Voriconazol | Amiodarona Fluconazol Miconazol Oxandrolona |
| | | CYP1A2 | |
| | | Inhibidores potentes | Inhibidores moderados |
| | | Quinolonas Fluvoxamina Cimetidina | |

| P-gp | | | |
|---|--|--|----------------------|
| Inhibidores potentes | Inhibidores moderados | Inductores potentes | Inductores moderados |
| Ciclosporina Dronedaron Itraconazol Ketoconazol Tacrolimus Telaprevir Verapamil | Amiodarona Claritromicina Eritromicina Posaconazol Ranolazina Telitromicina Ticagrelor | Carbamazepina Dexametasona Enzalutamida Fenitoína Fenobarbital Oxcarbacepina Rifampicina | |

Fuente: Elaboración propia.

2. DESCRIPCIÓN DEL PROGRAMA

El nuevo desarrollo incorporado en Turriano informa al médico de las interacciones farmacológicas clínicamente relevantes del medicamento que va a prescribir, con el resto de medicamentos que el paciente está tomando, siempre que la FT las califique como:

- *Uso concomitante contraindicado*, por razones de seguridad no debe usarse.
- *Uso concomitante no recomendado* por razones de seguridad.
- *Uso concomitante que requiere monitorización clínica* del paciente o de niveles plasmáticos.

En adelante se emplea el término *contraindicación* para referirse a cualquiera de estas tres calificaciones.

Cuando la FT recomienda precaución de empleo no se informa, salvo que indique expresamente que esa interacción requiere monitorización clínica del paciente o de niveles.

Cuando diferentes FT de un PA para la misma indicación califican la interacción de manera diferente, se ha optado por incluir la más relevante en términos clínicos.

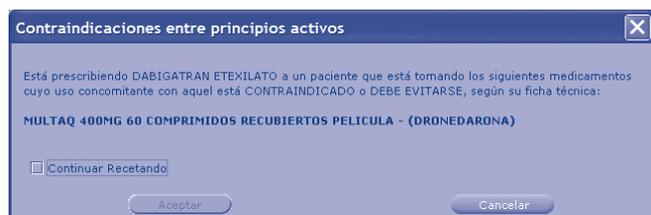
Para llevarlo a cabo se están revisando las FT de todos los PA con medicamentos financiados por el Sistema Nacional de Salud. Actualmente ya están revisados 345 PA. En 325 de ellos se han identificado y registrado en Turriano los medicamentos contraindicados expresamente en su FT. Sólo en 20 no figuran contraindicaciones expresas en su FT.

La inclusión de las contraindicaciones en *Turriano* se ha realizado progresivamente, procurando hacerlo simultáneamente para todos los PA de grupos terapéuticos afines respecto de su uso clínico, por ejemplo todos los IBPs.

La detección de las contraindicaciones utiliza la clasificación de medicamentos ATC ⁹, que tiene como base el órgano y la indicación terapéutica. Por ello un PA puede estar clasificado con más de un ATC, por ejemplo el Ac Acetilsalicílico como antiagregante plaquetario es B01AC06 y como analgésico N02BA01. Esta diferencia en ocasiones tiene relevancia en sus contraindicaciones, ya que un principio activo puede estar contraindicado con otro que se administra vía oral, pero no si lo es por vía tópica u oftálmica.

- Cuando el médico prescribe un medicamento (por marca comercial o por principio activo) el programa identifica los PA con los que está contraindicado y comprueba si ese paciente tiene prescrito alguno de ellos y si es así, una ventana le informa del o los medicamentos con los que está contraindicado. El médico puede continuar la prescripción o cancelarla:

Figura 5. Ventana de alerta



2.1. Familias de Medicamentos con su FT revisada.

Actualmente se han revisado las siguientes:

- IBPs.
- Propulsivos.
- Antidiabéticos orales.
- Anticoagulantes orales.
- Antiarrítmicos.
- Estimulantes cardiacos.
- Antihipertensivos.
- Diuréticos.
- Betabloqueantes.
- Bloqueantes de los canales del calcio.
- IECAs.
- ARA II.
- Estatinas.
- Fibratos.
- Modificadores de los lípidos.
- Fármacos para la incontinencia de urgencia.
- Fármacos para la hiperplasia benigna de próstata.
- Antineoplásicos.
- Inmunosupresores.
- AINEs.
- Antigotosos.
- Analgésicos
- Antimigrañosos.
- Antiepilépticos.
- Antisicóticos.
- Antidepresivos tricíclicos, tetracíclicos, ISRS, ISRN.
- Fármacos antidemencia.
- Antipalúdicos.
- Adrenérgicos agonistas beta-2 selectivos.
- Anticolinérgicos.
- Antiglaucomatosos.
- Psicoestimulantes y antiparkinsonianos.

2.2. Principales contraindicaciones farmacocinéticas

En los 345 PA revisados Las principales contraindicaciones farmacocinéticas recogidas en su FT son las debidas a interacción con los citocromos y proteínas transportadoras implicados en el metabolismo y las relacionadas con la alteración de la excreción de iones.

De las debidas a interacción con citocromos, el CYP3A4 es el más involucrado (ver **Tabla 2, al final del artículo**):

- 53 medicamentos están contraindicados con inhibidores potentes del CYP3A4.
- 12 también con inhibidores moderados.
- 25 con inductores.
- 13 de ellos con inhibidores e inductores.

De las proteínas transportadoras es la P-gp:

- Hay 9 medicamentos contraindicados con inhibidores potentes de la P-gp.
- 2 también con inhibidores moderados.
- 2 con inductores e inhibidores.
- 1 con sustratos.

De las contraindicaciones en FT debidas a alteración de la

excreción, el medicamento que más tiene es el litio con 83 PA, principalmente diuréticos, IECAs, ARA II y AINEs. Le siguen los medicamentos que aumentan el potasio, contraindicados con 60 PA, principalmente diuréticos ahorradores de potasio, IECAS, ARA II y AINEs.

2.3. Principales contraindicaciones farmacodinámicas

En los 345 PA revisados, las principales contraindicaciones farmacodinámicas en FT se producen con los siguientes medicamentos (*):

- Inhibidores de la monoamino oxidasa (58).
- Fármacos que prolongan el intervalo QT^{8,10} (46).
- Antidepresivos (19).
- Anticoagulantes (18).
- Bloqueantes de los canales del calcio (17).
- Antiparkinsonianos (16).
- Beta-bloqueantes adrenérgicos (16).
- Inhibidores de la PDE5 (15).
- Antihipertensivos de acción central (14).
- Fibratos (14).
- LABAs (14).
- Vacunas vivas atenuadas (14).
- LAMAS (13).
- Triptanes (12).
- Alcaloides ergóticos vasoconstrictores (12).
- Agonistas-antagonistas morfínicos (11).
- Donantes óxido nítrico (8).
- Antiagregantes plaquetarios (7).
- Ototóxicos^{8,11} (6).
- Inhibidores de la colinesterasa (5).
- Inhibidores de la anhidrasa carbónica (4).
- Alfa1-bloqueantes adrenérgicos (3).
- Anticolinérgicos (3).
- Simpaticomiméticos (3).
- Colinérgicos (2).
- Fármacos que causan agranulocitosis^{8,12} (1).
- Fármacos hepatotóxicos¹³ (1).

(*) Entre paréntesis figura el número de PA afectados por esa contraindicación farmacodinámica.

En la **Tabla 3** figuran los medicamentos contraindicados con inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAOs).

Tabla 3. Contraindicaciones con IMAO

| MEDICAMENTO CON FICHA TÉCNICA REVISADA | | | |
|--|----------------------|---------|--------------------------|
| C01CA02 | Isoprenalina | N06AA09 | Amitriptilina |
| C01CA06 | Fenilefrina | N06AA10 | Nortriptilina |
| C02AB01 | Metildopa | N06AA12 | Doxepina |
| C05AD03 | Benzocaina | N06AA21 | Maprotilina |
| C07AA05 | Propranolol | N06AB03 | Fluoxetina |
| C07AB08 | Celiprolol | N06AB04 | Citalopram |
| C10AB02 | Bezafibrato | N06AB05 | Paroxetina |
| N02AA01 | Morfina | N06AB06 | Sertralina |
| N02AA03 | Hidromorfona | N06AB08 | Fluvoxamina |
| N02AA05 | Oxicodona | N06AB10 | Escitalopram |
| N02AA08 | Dihidrocodeina | N06AC94 | Nortriptilina + diazepam |
| N02AA55 | Oxicodona + naloxona | N06AF04 | Tranilcipromina |
| N02AA59 | Codeína asociación | N06AX03 | Mianserina |
| N02AB02 | Petidina | N06AX05 | Trazodona |

| | | | |
|---------|---------------------|---------|-------------------------------|
| N02AB03 | Fentanilo | N06AX11 | Mirtazapina |
| N02AE01 | Buprenorfina | N06AX12 | Bupropion |
| N02AX02 | Tramadol | N06AX16 | Venlafaxina |
| N02AX06 | Tapentadol | N06AX18 | Reboxetina |
| N02AX52 | Tramadol asociación | N06AX21 | Duloxetina |
| N02CC01 | Sumatriptán | N06AX23 | Desvenlafaxina |
| N02CC03 | Zolmitriptán | N06AX26 | Vortioxetina |
| N02CC04 | Rizatriptán | N06BA04 | Metilfenidato |
| N02CC07 | Frovatriptán | N06BA09 | Atomoxetina |
| N03AF01 | Carbamacepina | N06BA12 | Lisdexamfetamina |
| N04BD01 | Selegilina | N06CA01 | Amitriptilina + psicolépticos |
| N04BD02 | Rasagilina | N06CA02 | Melitraceno + psicolépticos |
| N05BB01 | Hidroxizina | N06CA92 | Amitriptilina + medazepam |
| N06AA02 | Imipramina | N07BC01 | Buprenorfina |
| N06AA04 | Clomipramina | N07BC51 | Buprenorfina asociación |

Fuente: Elaboración propia.

3. RESULTADOS

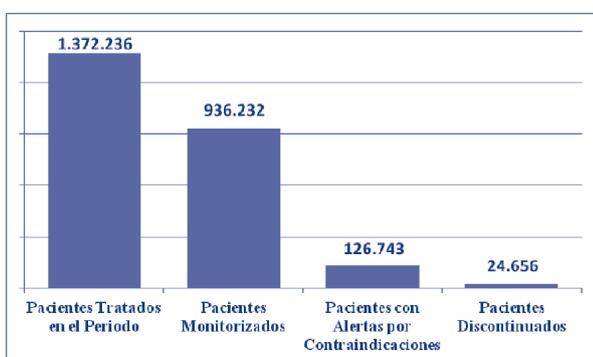
Para evaluar el impacto de esta intervención se han revisado todas las prescripciones efectuadas en Turriano durante 6 meses (periodo mayo-octubre de 2014) y analizado las alertas emitidas por los 345 PA cuyas contraindicaciones están cargadas en Turriano, con cualquiera de los medicamentos que en su FT figuran como contraindicados.

La medida de respuesta se expresa en número de pacientes en los que el médico canceló el tratamiento y en % de éstos sobre el total de pacientes en los que se ha informado de la contraindicación.

3.1. Resultados en pacientes

Se han tratado a 1.372.236 pacientes. De ellos a 936.232 les han prescrito alguno de los 345 PA con control de contraindicación cargado en Turriano. En 126.743 (13,2%) se han generado alertas por contraindicación y en el 19,4% de ellas (24.656 pacientes) el médico canceló la prescripción (ver **gráfico 1**).

Gráfico 1. Resultados en pacientes.



Fuente: Elaboración propia.

3.2. Resultados por principios activos

Los 10 PA en los que se han cancelado más tratamientos por contraindicaciones, medido en número de pacientes son:

| Principio activo | Pacientes en los que no se finaliza la prescripción | | FT revisada |
|--------------------------|---|-------|-------------|
| Omeprazol | 1.674 | 15,6% | SI |
| Furosemida | 1.234 | 9,7% | SI |
| Azitromicina | 1.133 | 19,0% | NO |
| Escitalopram | 944 | 12,8% | SI |
| Salmeterol + fluticasona | 928 | 7,0% | SI |
| Claritromicina | 795 | 24,4% | NO |
| Sulpirida | 443 | 9,1% | SI |
| Ibuprofeno | 397 | 10,9% | NO |
| Eritromicina | 381 | 27,0% | SI |
| Torsemida | 361 | 8,0% | SI |

Siete son PA con su FT revisada y tres no: Azitromicina, claritromicina e ibuprofeno. En estos 3 casos la contraindicación se ha detectado por su prescripción con otros con los que figuran contraindicados en la FT, en concreto:

- Por su potencial ototóxico o por prolongar el intervalo QT (azitromicina).
- Por ser un inhibidor potente del CYP3A4 (claritromicina).
- Por su contraindicación como AINE (ibuprofeno).

El total de las posibles contraindicaciones en las que están involucrados estos 10 PA son:

- En 4 casos, con inhibidores potentes o sustratos del CYP3A4.
- En 3 con medicamentos que prolongan el intervalo QT.
- En 3 por su potencial hipokalémico.
- En 2 con beta-bloqueantes adrenérgicos.
- En 2 con clopidogrel.
- En 2 con digoxina.
- En 1 como ototóxico.
- En 1 con antiparkinsonianos.
- En 1 con bloqueantes de los canales del calcio.
- En 1 con pimozida.

3.3. Resultados por grupos terapéuticos

Los datos por grupos terapéuticos muestran bastante equilibrio de los resultados en términos de respuesta del médico (% de pacientes en los que no se finaliza la prescripción), claramente independiente del número absoluto de pacientes.

Tabla 4. Resultados por grupos terapéuticos

| Grupo terapéutico | Principios activos | Pacientes diferentes en los que no se continúa la prescripción | |
|-------------------------------------|--------------------|--|-------|
| | | Número | % |
| Inhibidores de la bomba de protones | Omeprazol | 1.674 | 15,6% |
| | Pantoprazol | 275 | 13,8% |
| | Lansoprazol | 79 | 14,7% |
| Nuevos anticoagulantes orales | Rabeprazol | 16 | 13,8% |
| | Dabigatran | 20 | 5,6% |
| | Apixaban | 52 | 9,9% |
| | Rivaroxaban | 42 | 7,4% |

| | | | |
|--|----------------|-------|--------|
| Diuréticos | Furosemida | 1.234 | 9,7% |
| | Bumetanida | 1 | 8,3% |
| | Torsemida | 361 | 8,0% |
| Fibratos | Gemfibrozilo | 166 | 13,2% |
| | Fenofibrato | 140 | 13,4% |
| Fármacos para la hiperplasia benigna de próstata | Alfuzosina | 17 | 7,6% |
| | Tamsulosina | 54 | 10,9% |
| | Terazosina | 1 | 8,3% |
| | Silodosina | 70 | 11,2% |
| Antibióticos macrólidos | Eritromicina | 381 | 27,0% |
| | Espiramicina | 1 | 20,0% |
| | Josamicina | 1 | 100,0% |
| | Claritromicina | 795 | 24,4% |
| | Azitromicina | 1.133 | 19,0% |
| | Miomicina | 2 | 28,6% |
| | Telitromicina | 5 | 35,7% |
| Aminoglucósidos | Estreptomina | 1 | 100,0% |
| | Tobramicina | 10 | 16,4% |
| | Gentamicina | 14 | 16,9% |
| | Amikacina | 3 | 15,8% |
| Quinolonas | Ciprofloxacino | 304 | 28,0% |
| | Norfloxacino | 5 | 27,8% |
| | Levofloxacino | 41 | 23,6% |
| | Moxifloxacino | 341 | 18,1% |
| Triptanes | Sumatriptan | 35 | 13,7% |
| | Naratriptan | 3 | 7,1% |
| | Zolmitriptan | 62 | 14,8% |
| | Rizatriptan | 73 | 12,8% |
| | Almotriptan | 22 | 10,4% |
| | Eletriptan | 29 | 16,4% |
| | Frovatriptan | 11 | 13,1% |
| Antipsicóticos | Clozapina | 13 | 8,2% |
| | Olanzapina | 51 | 6,0% |
| | Quetiapina | 261 | 9,4% |
| | Asenapina | 6 | 7,2% |
| | Clotiapina | 27 | 9,3% |
| Antidepresivos | Fluoxetina | 19 | 20,4% |
| | Citalopram | 297 | 12,0% |
| | Paroxetina | 66 | 14,9% |
| | Sertralina | 71 | 11,7% |
| | Fluvoxamina | 2 | 11,8% |
| | Escitalopram | 944 | 12,8% |

4. DISCUSIÓN

La necesidad de incorporar el enfoque clínico para valorar la importancia de una interacción farmacológica queda claramente evidenciada si analizamos el caso del ulipristal, un mismo PA en dos medicamentos con indicaciones diferentes, uno como anticonceptivo de urgencia y otro para el tratamiento preoperatorio de los síntomas moderados y graves de miomas uterinos. En ambos casos el PA interacciona con inhibidores potentes del CYP3A4 (aumentando 5,9 veces el AUC), pero las FT consideran que este aumento sólo tiene relevancia clínica en el segundo caso. Por ello en la FT, los inhibidores potentes del CYP3A4 no están contraindicados con el anticonceptivo de urgencia y sí con el segundo.

Las diferencias de respuesta entre grupos terapéuticos o entre PA de un mismo grupo terapéutico parecen tener relación con las diferencias en el número de contraindicaciones implicadas en cada caso. Así todos los triptanes están contraindicados con otros triptanes y con ergotamínicos, pero los dos que tienen menor respuesta (7%-10,4%) no están contraindicados con IMAOs y el que tiene mayor respuesta (16,4%) es el único contraindicado también con inhibidores potentes del CYP3A4.

También se observa mayor respuesta en las interacciones de casos específicos como:

- Las relacionadas con antibióticos, como se observa en la **tabla 4**.
- Las relacionadas con la naturaleza de la interacción. Así, la metoclopramida interacciona con levodopa y agonistas dopaminérgicos y tiene un 24,4% de respuesta.
- Las de medicamentos para los que existen más alternativas terapéuticas, como es el caso del metamizol que interacciona con metotrexato y clozapina aumentando el riesgo de agranulocitosis descrito en las FT de aquellos, y tiene un 24,4% de respuesta.

5. CONCLUSIONES

La detección de las interacciones farmacológicas, incorporada en Turriano en 2008, supuso una importante mejora de seguridad para los pacientes del SESCAM en el uso de la medicación que necesitan.

La incorporación de la relevancia clínica de las interacciones recogida en la FT de los medicamentos, ha supuesto un salto cualitativo decisivo en los resultados, medidos por el % de cancelaciones de los médicos en respuesta a los avisos de contraindicaciones que se les emiten, que para estos 345 medicamentos se sitúa globalmente entre un 10% y un 30%.

Con esta nueva herramienta, en Castilla-La Mancha más de 936.000 pacientes han estado más protegidos frente a las interacciones clínicamente relevantes, de las que advierten las fichas técnicas de los medicamentos que toman.

Cada día, en 704 pacientes se detecta alguna contraindicación clínicamente relevante de la que se informa al médico, quien diariamente, a 136 de ellos, decide cancelar el tratamiento previsto.

Con el objetivo de seguir aumentando el nivel de respuesta, en la próxima versión se incluirá junto con el aviso de la contraindicación, una descripción del riesgo clínico que supone para el paciente a quien se está prescribiendo.

Tabla 2. Contraindicaciones con CYP y P-gp

| Código ATC | Principio activo | CYP1A2 | | CYP2D6 | | | CYP2C8 | CYP2C9 | | Inhibidor CYP3A4 | | Inductor CYP3A4 | | Inhibidor P-gp | | Inductor P-gp | P-gp |
|------------|-----------------------------|--------|---|--------|------|---|--------|--------|------|------------------|---|-----------------|---|----------------|---|---------------|------|
| | | In P | S | In P | In M | S | S | In P | In M | P | M | P | M | P | M | P/M | S |
| A03FA03 | Domperidona | | | | | | | | | + | | | | | | | |
| A07EA06 | Budesonida | | | | | | | | | + | | | | | | | |
| B01AE07 | Dabigatran etexilato | | | | | | | | | | | | | + | | + | |
| B01AF01 | Rivaroxaban | | | | | | | | | + | | | | | | | |
| B01AF02 | Apixaban | | | | | | | | | + | | | | | | | |
| C01BA03 | Disopiramida | | | | | | | | | + | | + | | | | | |
| C01BD07 | Dronedarona | | | | | | | | | + | | + | | | | | |
| C01EB17 | Ivabradina | | | | | | | | | + | + | | | | | | |
| C01EB18 | Ranolazina | | | | | | | | | + | | + | | | | | |
| C02KX01 | Bosentan | | | | | | | | + | + | + | | | | | | |
| C02KX04 | Macitentan | | | | | | | | | | | + | + | | | | |
| C03DA04 | Eplerenona | | | | | | | | | + | | + | | | | | |
| C07FB02 | Metoprolol+ felodipino | | | | | | | | | + | | + | | | | | |
| C08CA02 | Felodipino | | | | | | | | | + | | + | | | | | |
| C08CA05 | Nifedipino | | | | | | | | | | | + | | | | | |
| C08CA06 | Nimodipino | | | | | | | | | | | + | | | | | |
| C08CA07 | Nisoldipino | | | | | | | | | + | | + | | | | | |
| C08CA08 | Nitrendipino | | | | | | | | | | | + | | | | | |
| C08CA11 | Manidipino | | | | | | | | | + | | + | | | | | |
| C08CA12 | Barnidipino | | | | | | | | | + | | | | | | | |
| C08CA13 | Lercanidipino | | | | | | | | | + | | | | | | | |
| C09BB03 | Lisinopril+ amlodipino | | | | | | | | | + | | | | | | | |
| C09BB05 | Ramipril+ felodipino | | | | | | | | | + | | + | | | | | |
| C09XA02 | Aliskiren | | | | | | | | | | | | | + | | | |
| C09XA52 | Aliskiren+ hzda | | | | | | | | | | | | | + | | | |
| C09XA53 | Aliskiren+ amlodipino | | | | | | | | | | | | | + | | | |
| C09XA54 | Aliskiren+ amlodipino+ HCTZ | | | | | | | | | | | | | + | | | |
| C10AA01 | Simvastatina | | | | | | | | | + | | | | | | | |
| C10AA02 | Lovastatina | | | | | | | | | + | | | | | | | |
| C10AA05 | Atorvastatina | | | | | | | | | + | + | | | + | | | |
| C10BA02 | Simvastatina+ ezetimiba | | | | | | | | | + | | | | | | | |
| C10BA04 | Simvastatina+ fenofibrato | | | | | | | | | + | | | | | | | |
| C10BX03 | Atorvastatina+ amlodipina | | | | | | | | | + | + | | | + | | | |
| G03AD02 | Ulipristal | | | | | | | | | | | + | | | | | |
| G03XB02 | Ulipristal | | | | | | | | | + | + | + | | | | | |
| G04BD07 | Tolterodina | | | | | | | | | + | | | | | | | |
| G04BD11 | Fesoterodina | | | | | | | | | | | + | | | | | |
| G04BD12 | Mirabegron | | | | | + | | | | | | | | | | | + |
| G04BE09 | Vardenafilo | | | | | | | | | + | | | | | | | |
| G04BE10 | Avanafil | | | | | | | | | + | | + | | | | | |
| G04CA01 | Alfuzosina | | | | | | | | | + | | | | | | | |
| G04CA02 | Tamsulosina | | | | | | | | | + | | | | | | | |
| G04CA04 | Silodosina | | | | | | | | | + | | | | | | | |
| G04CA51 | Alfuzosina+ finasterida | | | | | | | | | + | | | | | | | |
| G04CA52 | Tamsulosina+ dutasterida | | | | | | | | | + | | | | | | | |
| L02BA01 | Tamoxifeno | | | + | | | | | | | | | | | | | |
| L02BX03 | Abiraterona | | | | | | | | | | | + | | | | | |
| L04AA10 | Sirolimus | | | | | | | | | + | | + | | | | | |
| L04AA18 | Everolimus | | | | | | | | | + | + | + | | + | + | + | |
| L04AD02 | Tacrolimus | | | | | | | | | + | + | + | | | | | |
| M01AH05 | Etoricoxib | | | | | | | | | | | + | | | | | |
| M04AC01 | Colchicina | | | | | | | | | + | + | | | + | + | | |

