

CO-031

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS EN PACIENTES TRATADOS CON INHIBIDORES DE TIROSINASA (ITC). ¿UN PROBLEMA REAL?

Gómez Centurión I.1, Escudero Vilaplana V.2, Gómez Casares M.T.3, Sáez Perdomo M.N.3, González San Miguel J.4, Steegmann J.L.5, Mba C.5, García Gutierrez V.6, Velázquez Kennedy K.6, Vall Llovera Calmet F.7, Canet Maldonado M.7, Perez Lopez R.8, Cabañas Perianes V.8, Romera Martínez M.9, Martínez García A.B.9, Ayala R.10, Martínez J.10, Rivera D.11, Sánchez Guijo F.11, Conesa García V.12, Molina Guillamon J.12, Casado F.13, García N.13, Díez Martín J.L.14, Osorio Prendes S.1 *1Servicio de Hematología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, 2Servicio de Farmacia, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, 3Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, 4Servicio de Hematología, Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil de Canarias, 5Servicio de Hematología, Hospital Universitario de la Princesa, 6Servicio de Hematología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, 7Servicio de Hematología, Hospital Universitari Mútua Terrassa, 8Servicio de Hematología, Hospital Universitario Clínico Virgen de la Arrixaca, 9Servicio de Hematología, Hospital Santa Lucía de Cartagena, 10Servicio de Hematología, Hospital Universitario XII de Octubre, 11Servicio de Hematología, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, 12Servicio de Hematología, Hospital General Universitario de Elche, 13Servicio de Hematología, Hospital Virgen de la Salud, 14Servicio de Hematología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón.*

Introducción: Los resultados terapéuticos en Leucemia Mieloide Crónica (LMC) con los inhibidores de tirosinasa (ITC) son excelentes, con supervivencias próximas a la población general, por lo que han ganado interés problemas propios de enfermedades crónicas como la adherencia al tratamiento o las interacciones medicamentosas. Éstas últimas son mencionadas en las guías como factores a vigilar en cuanto a toxicidad o respuesta inadecuada. Sin embargo la información sobre su frecuencia e impacto clínico es muy limitada.

Materiales y Métodos: Realizamos un estudio multicéntrico retrospectivo, analizando la presencia de Interacciones medicamentosas Potenciales (IP), los Eventos Adversos (EA) durante el primer año de tratamiento y los posibles Eventos Adversos asociados a Interacción (EAI) en 72 pacientes con LMC en fase crónica o acelerada, diagnosticados entre 2014 y 2015 en 12 hospitales adscritos al grupo español de LMC (GELMC).

Resultados: De los 72 pacientes, 42 eran varones (58%) y la mediana de edad fue de 53 años. El tratamiento inicial fue Imatinib en 33 (46%), Nilotinib en 14 (19.5%), Dasatinib en 19 (26.5%) y Bosutinib en 6 (8%). La media de fármacos concomitantes fue 5,9. Un 76% de los pacientes presentaron algún EA (n=55), con una media de 2,2 por paciente. Se detectaron 103 IP en 45 de los pacientes (62.5%); media de 1,43 por paciente. Además, el 38.8% de las 103 IP fueron de clase D ó X (que son las de mayor riesgo), el 78% se relacionaban con posible toxicidad, y el 22% con potencial disminución de la efectividad del ITC. En cuanto a los posibles efectos clínicos de las interacciones, se sometieron los EA a la escala DIPS (Drug Interaction Probability Scale) y se detectaron 17 EAI en un total de 15 pacientes, 7 de ellos Posibles y 10 Probables según DIPS, siendo la mayoría de baja relevancia clínica (Tabla 3). Hubo 3 casos de mala respuesta

terapéutica en pacientes tratados con fármacos que reducen la eficacia del ITC, incluyendo 2 pacientes tratados con ITC y Omeprazol, aunque no podemos establecer en que medida esta IP pudo contribuir al fallo. Comparando aquellos pacientes con EAI y aquellos sin EAI, los primeros utilizaron casi el doble de fármacos concomitantes, con una media de 8.9 fármacos *versus* 4.6 ($p < 0.01$). Además la media de IP por paciente fue más del doble en los pacientes con posterior EAI (2.8 vs 1.07; $p < 0.01$). Los fármacos involucrados en las IP y la clasificación de éstas, se reflejan en las tablas 1 y 2.

Tabla 1. Grupos farmacológicos implicados.

Clase farmacológica	Nº de interacciones (total 103)
Inhibidores de bomba de protones	18 (17.5%)
<u>Estatinas</u>	13 (12.5%)
AINES y analgésicos	12 (11,5%)
Antidepresivos	11 (10,5%)
Antihistamínicos	7 (7%)
Benzodiazepinas	6 (6%)
Otros	35 (35%)

Tabla 2. Clasificación de las interacciones

Clasificación de tipos de interacciones por grupo (total 103)		
Tipo C ¹ : 63 (61.2%)	Tipo D ² : 20 (19.4%)	Tipo X ³ : 20 (19.4%)
Clasificación según efecto debido a la interacción (total 103)		
Aumento de toxicidad de ITC: 0 (0%)		
Disminución de efectividad de ITC: 23 (22%)		
Aumento de toxicidad del fármaco no ITC: 51 (49.5%)		
Disminución de efectividad del fármaco no ITC: 0 (0%)		
Potenciación de toxicidades de ambos fármacos: 29 (28.5%)		

¹ Interacciones clase C: interacciones con significación clínica, aunque los beneficios suelen superar los riesgos. Requiere monitorización y/o ajustes posológicos en una minoría de pacientes.

² Interacciones clase D: interacciones de importancia clínica. Valorar beneficio/riesgo. Requieren monitorización estrecha y valorar cambios posológicos y/o fármacos alternativos.

³ Interacciones clase X: los riesgos superan los beneficios. Estas asociaciones generalmente están contraindicadas.

Tabla 3. Eventos Adversos asociados a interacción (EAI) (n=17).

<u>Evento adverso</u>	<u>Fármacos involucrados</u>	<u>DIPS</u>
Respuesta inadecuada (n=3)	Ibuprofeno + Imatinib	Posible
	Omeprazol + Dasatinib	Posible
	Omeprazol + Nilotinib	Posible
Diarrea (n=3)	Atorvastatina + Imatinib	Probable
	Colchicina + Imatinib	Probable
	Atorvastatina + Imatinib	Probable
Náuseas (n=3)	Escitalopram + Imatinib	Probable
	Atorvastatina + Imatinib	Probable
	Simvastatina + Nilotinib	Probable
Edemas (n=2)	Amlodipino + Imatinib	Posible
	Manidipino + Imatinib	Probable
Vómitos (n=2)	Mirtazapina + Imatinib	Probable
	Trazodona + Imatinib	Probable
Calambres (n=1)	Vardenafilo + Imatinib	Posible
Hipertransaminasemia (n=1)	Atorvastatina + Dasatinib	Probable
Cefalea (n=1)	Amitriptilina + Imatinib	Posible
Dispepsia (n=1)	Solifenacina + Imatinib	Posible

DIPS: Drug Interaction Probability Scale.

Conclusiones: la mayoría de los pacientes presentaron alguna Interacción Potencial del ITC con otro fármaco, y aunque no parecieron traducirse en consecuencias clínicas graves, hemos detectado 17 Eventos Adversos posiblemente favorecidos por dichas Interacciones, algunos potencialmente evitables. Merece la pena destacar casos de mala respuesta, donde una IP pudo haber contribuido. Nuestras conclusiones se ven limitadas por la naturaleza retrospectiva del estudio, pero creemos que indican que éste es un aspecto a considerar en el manejo de estos enfermos, y promueven la realización de un análisis prospectivo para determinar más fiablemente la importancia de este problema.