



## INTERACCIONS FARMACOLÒGIQUES AMB ELS ANTIBACTERIANS

**Xavier Bonafont, Maite Bosch, Alba Martín, Joan Costa\***

Servei de Farmàcia Hospitalària, \*Servei de Farmacologia Clínica  
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol

### Introducció

Les interaccions farmacològiques entre medicaments constitueixen un dels problemes més prevalents relacionats amb la medicació. Segons diversos estudis,<sup>1,2,3,4</sup> les interaccions potencials estan presents en el 51% dels pacients en l'ingrés hospitalari, en el 43% durant la seva estada, en el 71% dels pacients atesos en unitats de medicina intensiva i en el 63% en el moment de l'alta hospitalària. A més, la presència d'interaccions és un factor predictiu molt important de l'aparició d'efectes adversos (OR = 9,33; IC95%: 5,12 17), més important que l'estada hospitalària superior als 12 dies (OR = 2,11; IC95%: 1,27 3,47) i que la reducció de més d'un 20% de l'activitat renal (OR = 2,46; IC95%: 1,45 4,20).<sup>5</sup>

Una gran part de pacients es tracta amb antibiòtics. A l'hospital, entre un 25% i un 62%, reben tractament antibacterià<sup>6</sup> i en l'atenció primària les xifres van del 20% al 50%, segons els trams d'edat.<sup>7</sup> És per això que els antibiòtics es relacionen freqüentment amb errors de medicació deguts a interaccions.<sup>8</sup> En aquest butlletí es revisen les interaccions farmacològiques més importants dels antibiòtics i al final es mostra una taula resum de la seva gravetat.

### Tipus d'interaccions

Les interaccions amb els antibiòtics poden estar relacionades amb a) la inactivació per contacte directe, b) la disminució de l'absorció gastrointestinal, c) l'alteració de la flora intestinal, d) els efectes sobre els sistemes enzimàtics i altres interaccions farmacocinètiques i e) l'augment de la toxicitat. En algunes interaccions pot estar involucrat més d'un efecte.

### a) Inactivació per contacte directe

S'ha descrit *in vitro* la interacció química entre el grup amina dels **aminoglicòsids** i l'anell beta-lactàmic de les **penicil·lines** i les **cefalosporines**, amb la qual es formen amides biològicament inactives. Aquesta interacció també s'ha observat *in vivo* en pacients amb insuficiència renal greu. L'amikacina és l'aminoglicòsid més estable i per tant d'elecció en aquests pacients quan sigui necessària aquesta associació.<sup>9,10</sup>

### b) Disminució de l'absorció gastrointestinal

Els medicaments com la **colestiramina** poden reduir i retardar l'absorció de les penicil·lines.<sup>9,10</sup> Les tetraciclines poden formar quelats insolubles amb **fàrmacs i altres substàncies que contenen ions polivalents (Al, Ca, Mg)**, i disminuir així la seva absorció gastrointestinal.<sup>9,10</sup> El **subsalicilat de bismut** redueix també la biodisponibilitat de la doxiciclina,<sup>11</sup> i passa el mateix amb les **sals de ferro**.<sup>9,10</sup> L'absorció de les fluoroquinolones també està afectada pels compostos d'ions polivalents (Al, Mg, Ca, Fe i Zn) i pel **sucralfat**.<sup>12</sup> A més, la interacció de les fluoroquinolones amb ions bivalents s'ha relacionat amb l'aparició de resistències.<sup>13</sup>

### c) Alteració de la flora intestinal

Alguns antibiòtics (betalactàmics, tetraciclines i rifampicina) poden alterar la flora intestinal i reduir la circulació enterohepàtica d'alguns medicaments com els contraceptius orals que contenen estrògens, i disminuir així la seva efectivitat.<sup>14</sup> Aquesta interacció ha estat objecte de controvèrsia, però a les dones que en prenen se les ha d'informar que han de prendre altres mesures anticonceptives durant els set primers dies de teràpia concomitant i els set dies següents.<sup>15</sup> La interacció amb la rifampicina està perfectament demostrada i sembla que també està relacionada amb la inducció enzimàtica.<sup>14</sup>

Els macròlids (principalment la claritromicina) poden

augmentar la biodisponibilitat de la **digoxina**, atès que aquesta es biotransforma en metabòlits menys actius per la flora colònica. Aquesta interacció, que es presenta en un 10% de la població, pot ser la causa d'una intoxicació digitàlica.<sup>16</sup>

Un altre exemple és la interacció del **micofenolat de mofetil** amb antibiòtics d'ampli espectre.<sup>17</sup> La manca de deglucuronització del glucurònid de l'àcid micofenòlic, per l'alteració de la flora intestinal que la realitza, disminueix la concentració de l'immunosupressor i pot tenir conseqüències greus.

#### **d) Efectes sobre els sistemes enzimàtics i altres interaccions farmacocinètiques**

El **probenecid** competeix amb les penicil·lines i els carbapenems en la seva secreció tubular i, per tant, augmenta la concentració plasmàtica d'aquests antibiòtics.<sup>9</sup> No obstant el benefici clínic d'aquesta interacció, només s'utilitza amb les penicil·lines.

Els carbapenems redueixen substancialment la concentració de **valproat** i disminueixen els efectes anticomercials per un mecanisme farmacocinètic multifactorial, en el qual també podria estar involucrada l'alteració de la flora intestinal.<sup>18</sup> S'aconsella monitorar intensivament la concentració de valproat i, si és possible, canviar d'anticomercial o d'antibiòtic.

Alguns antibiòtics com l'imipenem i els macròlids inhibeixen el metabolisme de la **ciclosporina** i, en augmentar la concentració de l'immunosupressor, poden causar neurotoxicitat.<sup>9</sup> Altres redueixen la concentració plasmàtica de ciclosporina, com per exemple la clindamicina.<sup>9</sup>

Els macròlids i els ketòlids inhibeixen el CYP3A4, el sistema enzimàtic responsable del metabolisme de la major part de medicaments. Conseqüentment, alguns substrats d'aquest citocrom, com per exemple la **quinidina**, l'**alfentanil**, el **fentanil**, les **benzodiazepines**, la **bupropiona**, la **metadona**, el **tramadol**, les **estatinas**, la **cisaprida**, l'**ergotamina**, els **antagonistes del calci**, l'**eplerenona**, els citostàtics **docetaxel** i **imatinib**, l'**itraconazole**, el **ketoconazole**, el **sildenafil**, etc., poden augmentar la seva concentració plasmàtica i provocar toxicitat.<sup>9,10</sup>

Les fluoroquinolones inhibeixen el CYP1A2 i, per tant, poden augmentar la concentració de la **teofil·lina**<sup>12</sup> i de les **antivitamines K**.<sup>19</sup> No totes les fluoroquinolones interaccionen amb la teofil·lina (ho fa l'enoxacina i la ciprofloxacina, però no la levofloxacina, l'ofloxacina ni la moxifloxacina). La ciprofloxacina també pot augmentar la concentració de **fenitoïna**<sup>20</sup> i reduir la de **ciclosporina**.<sup>9</sup>

Les rifamicines indueixen el CYP3A4 i, entre aquestes, la rifampicina és la més potent i la rifabutina la que té menys potència. A més, també induceixen el CYP2C i la glicoproteïna P.<sup>21</sup> La rifampicina provoca una reducció molt marcada de la concentració plas-

màtica dels **inhibidors de la proteasa**, i d'**altres antiretrovirals** com l'efavirenz, l'etravirina, la nevirapina, el raltegravir i la zidovudina,<sup>9</sup> per la qual cosa es recomana que en aquests casos els prescriuï un metge expert en tractament antiretroviral. També redueix la concentració i els efectes de les **antivitamines K**,<sup>22</sup> els anticomercials<sup>9</sup> (àcid valproic, fenitoïna i lamotrigina), els **antiinfecciosos**<sup>9,10</sup> (doxiciclina, linezolid, moxifloxacina, caspofungina, antifúngics azòlics, atovaquona, dapsona, mefloquina, praziquantel i quinina), els **antiaritmics**<sup>23-26</sup> (amiodarona, mexiletina, propafenona, quinidina i tocaïnida), la **digoxina**<sup>27</sup>, els **antagonistes del calci**<sup>9,10</sup> (diltiazem, verapamil i nifedipina), l'**enalapril**,<sup>28</sup> el **losartan**,<sup>29</sup> el **propranolol** i el **metoprolol**,<sup>30</sup> les **estatinas**,<sup>9,10</sup> els **citostàtics**<sup>9,10,31</sup> (irinotecan, sorafenib i imatinib), els **immunosupressors**<sup>32-36</sup> (ciclosporina, everolimús, tacrolimús, micofenolat de mofetil i sirolimús), els **analgèsics opioides**<sup>9,10</sup> (morfina, metadona, fentanil, oxicodona i buprenorfina), els **antidepressius**<sup>37,38</sup> (citalopram i sertralina), els **antipsicòtics**<sup>39-42</sup> (clozapina, risperidona, haloperidol i quetiapina), les **benzodiazepines** (diazepam, alprazolam, midazolam, triazolam) i els **medicaments z**<sup>43-46</sup> (zopiclona i zolpidem), els **hipoglucèmians**<sup>47-49</sup> (repaglinida, gliclazones i sulfonilurees) i altres com els corticoides, la levotiroxina sòdica, el rofecoxib, el tamoxifèn i la teofil·lina.<sup>9,10</sup>

#### **e) Augment de la toxicitat**

La toxicitat dels antibiòtics es pot potenciar amb altres medicaments que tinguin efectes semblants. Aquest és el cas de l'**allargament de l'interval QT** dels macròlids, els ketòlids, les fluoroquinolones, la combinació cotrimoxazol (trimetoprim i sulfametoxazole), els antimalàrics i els azols, que es pot intensificar si s'associen a antiaritmics, antipsicòtics, venlafaxina, terfenadina, metadona, etc.<sup>50</sup>

Un altre exemple és la inducció de la **síndrome serotoninèrgica** amb linezolid quan s'associa a altres agents que també la poden produir. El linezolid és un inhibidor dèbil de la monoamino-oxidasa (MAO) i per tant pot provocar aquesta síndrome en pacients tractats amb agonistes de la serotonina (antidepressius, triptans, alguns analgèsics opioides, amantadina, bromocriptina, levodopa, etc).<sup>51</sup>

Les fluoroquinolones poden produir disglucèmies, principalment **hipoglucèmia**. Aquesta apareix, generalment, 72 h després d'haver començat el tractament i s'ha descrit sobretot en pacients ancians, diabètics, amb disminució de l'activitat renal i tractats amb sulfonilurees.<sup>52</sup> No totes les fluoroquinolones tenen la mateixa incidència d'hipoglucèmia o hiperglucèmia, i les que presenten una incidència més alta són la gatifloxacina (retirada del mercat l'any 2006 per aquesta causa) i la levofloxacina.<sup>52,53</sup>

La daptomicina i les fluoroquinolones poden causar **rabdomiòlisi**. Aquests antimicrobians poden augmentar l'activitat creatinina-cinasa (CPK) i, de

vegades, aquest augment pot estar associat a rabdomiòlisi i fallida renal aguda.<sup>54,55</sup> Per això, cal tenir molta precaució a l'hora d'administrar aquests fàrmacs juntament amb les estatinas. Els macròlids també poden provocar rabdomiòlisi amb les estatinas, però aquesta interacció es deu a la inhibició del CYP3A4.<sup>56</sup>

L'imipenem<sup>57</sup> i les fluoroquinolones<sup>58</sup> poden provocar **convulsions** si s'associen a medicaments convulsants o en pacients predisposats. Són medicaments amb un potencial epileptogen alt: antivirals, petidina, sevoflurà, clozapina, fenotiazines i ciclosporina. Entre els fàrmacs que tenen un potencial epileptogen mitjà hi ha el propofol, la maprotilina, els antidepressius tri-

cíclics i el clorambucil; i amb un potencial baix hi ha els carbapenems, les fluoroquinolones, el bupropió i els contrastes iodats.<sup>57</sup>

El risc de **nefrotoxicitat** de la vancomicina i dels aminoglicòsids pot augmentar si es combinen entre ells o amb altres medicaments nefrotòxics, com ara els diürètics de nansa, la capreomicina, el carboplatí, el cidofovir, la ciclosporina, el tacrolímús, els antiinflamatoris no esteroïdals (AINE), etc.<sup>9,10</sup>

A la taula 1 es mostren les interaccions més importants dels antibacterians, les recomanacions i la gravetat de la interacció, segons Micromedex.<sup>9</sup>

AGENTS ANTIMICROBIANS	MEDICAMENT	INTERACCIÓ	RECOMANACIONS
PENICIL·LINES: - Penicil·lina G - Meticil·lina - Cloxacil·lina - Amoxicil·lina - Ampicil·lina - Piperacil·lina i d'altres	Aminoglicòsids	Inactivació per contacte directe <b>Tipus d'interacció lleu</b>	L'amikacina és l'aminoglicòsid més estable
	Colestiramina	Absorció reduïda <b>Tipus d'interacció moderada</b>	Administreu les penicil·lines 1 h abans o 4 h després de la colestiramina
	Anticonceptius	Alteració de la flora intestinal i reducció de la circulació enterohepàtica <b>Tipus d'interacció moderada</b>	Ús del preservatiu durant el tractament i els set dies posteriors a la retirada de l'antibiòtic
	Metotrexat (MTX)	Augment de la toxicitat del citostàtic <b>Tipus d'interacció greu</b>	Recompte de plaquetes i leucòcits dos cops per setmana. Monitoratge de la concentració de MTX en cas de sospita de toxicitat. Rescat amb àcid folínic
	Al·lopurinol	Exantema cutani <b>Tipus d'interacció lleu</b>	Pot haver ús concomitant; en cas d'exantema, s'ha de suspendre el tractament
	Atenolol	Absorció reduïda <b>Tipus d'interacció lleu</b>	Control periòdic de la TA i de la freqüència cardíaca
	Probenecid	Augmenta les concentracions plasmàtiques de les penicil·lines	Aprofitat en clínica per potenciar l'efecte antibiòtic
	Venlafaxina	Síndrome serotoninèrgica <b>Tipus d'interacció greu</b>	Monitoratge dels símptomes propis de la síndrome. En cas que hi apareguin, s'ha de suspendre la venlafaxina i començar un tractament simptomàtic
CEFALOSPORINES: - Cefazolina - Cefuroxima - Cefotaxima - Ceftriaxona - Ceftazidima - Cefepima i d'altres	Anticoagulants cumarínics	Augment del risc d'hemorràgia <b>Tipus d'interacció moderada</b>	Monitoratge de l'INR
CARBAPENEMS: - Imipenem - Meropenem - Ertapenem i d'altres	Ciclosporina	Augment de la toxicitat amb l'imipenem (convulsions i tremolors) <b>Tipus d'interacció moderada</b>	Comenceu el tractament amb anticomicials. Si els símptomes persisteixen, reduïu la dosi o suspendeu l'antibiòtic
	Ganciclovir	Convulsions <b>Tipus d'interacció greu</b>	Eviteu-ne l'ús concomitant
	Teofil·lina	Convulsions <b>Tipus d'interacció greu</b>	Monitoratge de la concentració de teofil·lina (manteniu la en el límit inferior del marge terapèutic)
	Àcid valproic	Disminució de l'efecte anticomial <b>Tipus d'interacció greu</b>	Monitoratge de la concentració; si fos inferior al rang terapèutic, s'aconsella canviar d'antibiòtic o anticomial
	Probenecid	Reducció de la depuració renal de l'ertapenem <b>Tipus d'interacció lleu</b>	L'augment de la semivida de l'ertapenem no garanteix més beneficis clínics
MONOBACTAMS: - Aztreonam	-	No presenten interaccions d'interès	-
AMINOGLUCÒSIDS: - Gentamicina - Amikacina - Tobramicina - Neomicina - Paromomicina i d'altres	Relaxants musculars no despolaritzadors	Augment i prolongació del bloqueig neuromuscular <b>Tipus d'interacció greu</b>	Monitoratge del pacient
	Bacil de Calmette-Guérin (BCG)	Reducció de l'eficàcia del tractament intravesical i de la vacunació <b>Tipus d'interacció lleu</b>	Considereu l'ús d'antibiòtics amb menys interacció (amoxicil·lina, cefalosporines o cotrimoxazole) i retardeu l'administració de la vacuna BCG

AMINOGLUCÒSIDS  
(continuació)

Diürètics de la nansa	Nefrotoxicitat i ototoxicitat per efecte additiu <b>Tipus d'interacció greu</b>	Monitoratge del pacient (especialment si pateix insuficiència renal)
Capreomicina	Nefrotoxicitat, ototoxicitat i bloqueig neuromuscular per efecte additiu <b>Tipus d'interacció greu</b>	Monitoratge del pacient
Carboplatí	Risc d'ototoxicitat <b>Tipus d'interacció moderada</b>	Monitoratge del pacient
Cidofovir	Nefrotoxicitat <b>Tipus d'interacció greu</b>	Monitoratge de la funció renal
Immunosupressors	Nefrotoxicitat <b>Tipus d'interacció greu</b>	Monitoratge de la funció renal
AINE (ibuprofèn i indometacina)	Reducció de la depuració renal i augment de la toxicitat <b>Tipus d'interacció moderada</b>	Disminuiu la dosi d'aminoglicòsid o augmenteu l'interval d'administració, controleu-ne la concentració sèrica i la funció renal
Vancomicina	Nefrotoxicitat <b>Tipus d'interacció greu</b>	Monitoratge de la funció renal

TETRACICLINES:  
- Tetraciclina  
- Minociclina  
- Doxiciclina i d'altres

Ions polivalents (Ca, Al, Mg, Fe)	Reducció de l'absorció en formar quelats insolubles <b>Tipus d'interacció moderada</b>	Espaiueu-ne l'administració
Bacil de Calmette-Guérin (BCG)	Reducció de l'eficàcia de la vacuna BCG <b>Tipus d'interacció lleu</b>	Considereu l'ús d'antibiòtics amb menys interacció (amoxicil·lina, cefalosporines o cotrimoxazole) i retardeu l'administració de la vacuna BCG
Subsalicilat de bismut	Reducció de la biodisponibilitat de la doxiciclina <b>Tipus d'interacció moderada</b>	Es recomana administrar l'antibiòtic 2 h abans
Anticomicials (carbamazepina i fenitoïna)	Augment del metabolisme i reducció de l'eficàcia de la doxiciclina <b>Tipus d'interacció moderada</b>	Duplicueu la dosi de doxiciclina o utilitzeu tetraciclina, metaciclina, oxitetraciclina, demeclociclina o clortetraciclina
Anticoagulants cumarínics	Potenciació de l'efecte anticoagulant <b>Tipus d'interacció moderada</b>	Monitoratge de l'INR
Digoxina	Augment de l'absorció de la digoxina i de la toxicitat digitalica <b>Tipus d'interacció greu</b>	Monitoratge de la concentració de digoxina
Anticonceptius	Alteració de la flora intestinal i reducció de la circulació enterohepàtica <b>Tipus d'interacció moderada</b>	Ús de preservatiu durant el tractament i els set dies posteriors a la retirada de l'antibiòtic
Isotretinoïna	Augment del risc d'hipertensió intracranial benigna <b>Tipus d'interacció greu</b>	Monitoratge de l'aparició de cefalees, nàusees o trastorns visuals
Metotrexat	Augment de la toxicitat del MTX <b>Tipus d'interacció moderada</b>	Monitoratge dels pacients, amb especial atenció als tractats amb dosis altes
Rifampicina	Reducció de la concentració plasmàtica de doxiciclina <b>Tipus d'interacció moderada</b>	Augmenteu la dosi de la doxiciclina en cas que sigui necessari. L'estreptomicina és l'alternativa a la rifampicina

LINCOSAMINES:  
- Clindamicina  
- Lincomicina

Relaxants musculars no despolaritzadors	Augment del bloqueig neuromuscular <b>Tipus d'interacció moderada</b>	Monitoratge del pacient
Ciclosporina	Reducció de la concentració de ciclosporina <b>Tipus d'interacció moderada</b>	Monitoratge de la concentració plasmàtica de ciclosporina
Eritromicina	Prolongació de l'interval QT <b>Tipus d'interacció greu</b>	Eviteu-ne l'ús concomitant; empreu alternatives

MACRÒLIDS:  
- Eritromicina  
- Claritromicina  
- Azitromicina  
- Espiramicina i d'altres

Antiarítmics	Prolongació de l'interval QT i cardiotoxicitat <b>Tipus d'interacció greu</b>	L'azitromicina és el macròlid que presenta menys interacció
Antidepressius (tríclics i fluoxetina)		
Antipsicòtics		
Cisaprida		
Antagonistes del calci		
Antifúngics (fluconazole i voriconazole)		
Analgèsics opioides	Inhibició del metabolisme (CYP3A4) i augment de l'efecte terapèutic i de la toxicitat <b>Tipus d'interacció greu</b>	Disminuiu la dosi de l'analgèsic opioide
Benzodiazepines		L'azitromicina és el macròlid que presenta menys interacció
Carbamazepina		Monitoratge de la concentració de carbamazepina
Anticoagulants cumarínics		Monitoratge de l'INR

MACRÒLIDS (continuació)	Derivats ergòtics		No els administreu conjuntament
	Citostàtics (docetaxel i imatinib)		Precaució si els administreu junts i controleu les concentracions dels citostàtics
	Eplerenona		Utilitzeu un diürètic alternatiu
	Estatines		Monitoratge de la CK
	Colquicina		Reduïu la dosi de colquicina i monitoratge dels signes de toxicitat
	Immunosupressor		Monitoratge de la concentració d'immunosupressor
	Teofil·lina		Monitoratge de la concentració de teofil·lina L'azitromicina és el macròlid que presenta menys interacció
	Sildenafil		Ajusteu la dosi de sildenafil
Digoxina	Augment de l'absorció de la digoxina i de la toxicitat digitalica <b>Tipus d'interacció greu</b>	Monitoratge de la concentració de digoxina	
KETÒLIDS: - Telitromicina	Ivabradina	La telitromicina inhibeix el metabolisme (CYP3A4) i provoca un augment de les concentracions <b>Tipus d'interacció moderada</b>	Ús concomitant contraindicat
	Sildenafil		Reduïu la dosi de sildenafil en el tractament de la HTP a 20 mg, dos cops al dia, i en el tractament de la disfunció erèctil (dosi inicial de 25 mg)
	Tacrolímús		Control estret de la concentració de tacrolímús i reducció de la seva dosi en cas que sigui necessari
	Ciclosporina		Ajusteu la dosi de ciclosporina
	Aprepitant		Ús amb precaució Monitoratge del pacient
	Digoxina		Reduïu la dosi de digoxina en cas que sigui necessari
	Eplerenona		Ús amb precaució Monitoratge del pacient
	Erlotinib		Reduïu la dosi d'erlotinib en cas que hi hagi reaccions adverses
	Carbamazepina	Reducció de la concentració de telitromicina <b>Tipus d'interacció moderada</b>	Ús amb precaució Monitoratge del pacient
	Disopiramida	Efecte additiu sobre l'elongació de l'interval QT <b>Tipus d'interacció greu</b>	Eviteu la combinació amb disopiramida
Itraconazole i ketoconazole	Augment de la concentració de telitromicina <b>Tipus d'interacció moderada</b>	Ús amb precaució Monitoratge del pacient	
Rifampicina	Reducció de la concentració de telitromicina <b>Tipus d'interacció greu</b>	Eviteu-ne l'associació	
Antivitamines K	Trastorns de la coagulació i alteració de l'INR <b>Tipus d'interacció moderada</b>	Monitoratge de l'INR	
OXAZOLIDINONES: - Linezolid	Antidepressius ISRS i tricíclics	Síndrome serotoninèrgica <b>Tipus d'interacció greu</b>	Eviteu l'associació amb agonistes de la serotonina
	Agents simpaticomimètics	Risc d'hipertensió <b>Tipus d'interacció greu</b>	Eviteu l'ús concomitant i vigileu la tensió arterial
	Analgèsics opioïdes	Síndrome serotoninèrgica <b>Tipus d'interacció greu</b>	Monitoratge dels símptomes propis de la síndrome
	Rifampicina	Reducció de la concentració de linezolid <b>Tipus d'interacció moderada</b>	Control de la concentració de linezolid
GLICOPÈPTIDS: Vancomicina i d'altres	Aminoglicòsids	Nefrotoxicitat <b>Tipus d'interacció greu</b>	Monitoratge de la funció renal
	Relaxants musculars	Increment i prolongació del bloqueig neuromuscular <b>Tipus d'interacció moderada</b>	Recomanacions no establertes i poca freqüència d'interaccions clínicament significatives
	Antivitamines K	Augment del risc d'anticoagulació amb l'acenocumarol i la warfarina <b>Tipus d'interacció moderada</b>	Monitoratge de l'INR
LIPOPÈPTIDS CÍCLICS: - Daptomicina	Estatines	Risc de rhabdomiòlisi amb la daptomicina <b>Tipus d'interacció greu</b>	Suspeneu les estatines durant el tractament amb la daptomicina
FLUOROQUINOLONES: - Norfloxacin - Ciprofloxacina - Levofloxacina i d'altres	Antiàcids, Fe, sucralfat, suplementes minerals	Formació de quelats insolubles <b>Tipus d'interacció moderada</b>	Separeu l'administració d'aquests fàrmacs: 2 h abans o 4-6 h després de les quinolones
	Xantines	Inhibició de la depuració de la teofil·lina i la cafeïna	Monitoratge de la concentració de xantines, si s'administren amb l'enoxacina i la



FLUOROQUINOLONES  
(continuació)

	<b>Tipus d'interacció greu</b>	ciprofloxacina (la norfloxacina interacciona en menor grau)
Antivitamines K	Reducció del metabolisme de la warfarina i potenciació de l'efecte anticoagulant <b>Tipus d'interacció moderada</b>	Monitoratge de l'INR
Antivirals (foscarnet sòdic)	Convulsions tonicoclòniques <b>Tipus d'interacció moderada</b>	Monitoratge del pacient
Antivirals (excipients també del pH de la didanosina)	Reducció de l'absorció de les fluoroquinolones <b>Tipus d'interacció moderada</b>	Administreu les quinolones 2 h abans o 6 h després de la didanosina. Les càpsules de didanosina amb coberta entèrica no interaccionen
Fenitoïna	Reducció de la concentració plasmàtica de fenitoïna <b>Tipus d'interacció moderada</b>	Control de les concentracions de ciprofloxacina i fenitoïna. Una alternativa segura és l'enoxacina
Ciclosporina	Augment de la concentració de ciclosporina i de la nefrotoxicitat. En alguns casos també es poden reduir els efectes immunosupressors <b>Tipus d'interacció moderada</b>	Reduïu la dosi de ciclosporina si s'administra amb norfloxacina. Alternatives: enoxacina i ofloxacina
Antiarrítmics	Prolongació de l'interval QT amb la levofloxacina i la moxifloxacina <b>Tipus d'interacció greu</b>	Eviteu l'ús de la levofloxacina i la moxifloxacina en pacients tractats amb amiodarona. La ciprofloxacina afecta menys l'interval QT
Agents hipoglucèmics	Hipoglucèmia o hiperglucèmia amb la levofloxacina, la ciprofloxacina i la norfloxacina <b>Tipus d'interacció greu</b>	Control de la glucèmia més freqüent en la població d'edat avançada
Corticoides	Risc de ruptura de tendons <b>Tipus d'interacció moderada</b>	Ús no recomanat
Estatines	Miotoxicitat <b>Tipus d'interacció greu</b>	Monitoratge de la CK
RIFAMICINES (per ordre de potència): - Rifampicina - Rifapentina - Rifabutina	Antiretrovirals* Reducció de la concentració plasmàtica dels antiretrovirals <b>Tipus d'interacció greu</b>	En general, eviteu l'associació d'IP** i rifampicina. En general, l'alternativa és la rifabutina. - Ajust de la dosi, monitoratge farmacocinètic o clínic per a didanosina, lopinavir, ritonavir, nevirapina, efavirenz, maraviroc i raltegravir - Associació contraindicada per atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir i etravirina - Augmenteu la dosi d'efavirenz a 800 mg/dia en pacients > 60 kg - Augmenteu la dosi de maraviroc a 600 mg dos cops al dia, i de raltegravir a 800 mg dos cops al dia
	Antivitamines K	Reducció de l'efecte hipopotrombinèmic <b>Tipus d'interacció moderada</b>
	Anticomicials	Reducció de la concentració de fenitoïna, fosfenitoïna, àcid valproic i lamotrigina <b>Tipus d'interacció moderada</b>
	Doxiciclina, linezolid, moxifloxacina i antifúngics	Reducció de la concentració dels antiinfecciosos i risc d'aparició de resistències <b>Tipus d'interacció moderada</b>
	Etionamida	Potenciació de l'hepatotoxicitat de l'etionamida i de la isoniazida <b>Tipus d'interacció greu</b>
	Isoniazida	Ús no recomanat en insuficiència hepàtica
	Atovaquona, quinina, mefloquina i praziquantel	Reducció de la concentració dels antiinfecciosos i risc d'aparició de resistències <b>Tipus d'interacció greu</b>
	Dapsona	Increment de l'eliminació de la dapsona i risc de toxicitat (metahemoglobinèmia) <b>Tipus d'interacció moderada</b>
	Agents cardiovasculars	Reducció de la concentració plasmàtica i dels efectes dels

	antiarrítmics, glicòsids cardiotònics, antagonistes del calci, enalapril, losartan, blocadors $\beta$ i estatines <b>Tipus d'interacció moderada</b>	
Anticonceptius orals	Alteració de la flora intestinal i reducció de la circulació enterohepàtica <b>Tipus d'interacció moderada</b>	Ús de preservatiu durant el tractament amb rifampicina o rifabutina i durant les 4-8 setmanes posteriors a la seva retirada
Citostàtics	Reducció de la concentració de dasatinib, erlotinib, gefitinib, imatinib, lapatinib, nilutinib, sorafenib, sunitinib i irinotecan <b>Tipus d'interacció greu</b>	En general, es desaconsella l'ús concomitant. Si no hi ha alternativa, es pot augmentar la dosi del citostàtic i controlar-ne la toxicitat. En el cas de l'irinotecan, es recomana l'ús de la rifabutina
Immunsupressors	Augment de l'eliminació dels immunsupressors <b>Tipus d'interacció greu</b>	Monitoratge de la concentració de l'immunsupressor
Agents amb acció sobre el SNC	Reducció de la concentració dels analgèsics opioides, antidepressius, antipsicòtics, BZD i derivats <b>Tipus d'interacció moderada</b>	Ajusteu la dosi dels antipsicòtics i de les BZD
Hipoglucemiants	Reducció de la concentració de sulfonilurees, troglitazones i altres antidiabètics <b>Tipus d'interacció moderada</b>	Seguiment de la glucèmia més freqüent i increment de la dosi de les sulfonilurees
Altres fàrmacs	Reducció de la concentració de corticoïdes, levotiroxina, rofecoxib, tamoxifèn i teofil·lines	Incrementeu la dosi dels fàrmacs en cas que sigui necessari

## Bibliografia

- Fokter N, Mozina M, Brvar M. Potential drug-drug interactions and admissions due to drug-drug interactions in patients treated in medical departments. *Wien Klin Wochenschr* 2010; 122 (3-4): 81-8.
- Bertoli R, Bissig M, Caronzolo D, Odorico M, Pons M, Bernasconi E. Assessment of potential drug-drug interactions at hospital discharge. *Swiss Med Wkly* 2010 Jul 15;140:w13043. doi: 10.4414/sm.w.2010.13043.
- Saaby L, Olesen C, Fedder J, Haunstrup E. Drug-drug interactions in intensive care patients. *Ugeskr Laeger* 2009; 171 (39): 2817-22.
- Ibáñez A, Alcalá M, García J, Puche E. Interacciones medicamentosas en pacientes de un servicio de medicina interna. *Farm Hosp* 2008; 32 (5): 293-7.
- Sánchez-Muñoz LA, Mayor-Toranzo E, Alarcón-Garzón I, Nogales-Martín L. Acontecimientos adversos por medicamentos en medicina interna. *Rev Clin Esp* 2010; 210 (10): 532-3.
- Raveh D, Levy Y, Schelesinger Y, Greenberg A, Rudensky B, Yinnon AM. Longitudinal surveillance of antibiotic use in the hospital. *QJ Med* 2001; 94: 141-52.
- Gorricho J, Moreno M, Beristain X. ¿Que viene el lobo! ¿La nueva fábula del mal uso de los antibióticos y el regreso a la era preantibiótica? *Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra* 2010; 18: 13-27.
- Hohl CM, Dankoff J, Colacone A, Afíalo M. Polypharmacy, adverse drug-related events, and potential adverse drug interactions in elderly patients presenting to an emergency department. *Ann Emerg Med* 2003; 41: 278-9.
- Micromedex 2010.
- Baxter K. Stockley Interacciones farmacológicas. 3a ed. Barcelona: Pharma Editores, 2009.
- Ericsson CD, Feldman S, Pickering LK, Cleary TG. Influence of subsalicylate bismuth on absorption of doxycycline. *JAMA* 1982; 247: 2266-7.
- Fish DN. Fluoroquinolone adverse effects and drug interactions. *Pharmacotherapy* 2001; 21: 253S-272S.
- Cohen KA, Lautenbach E, Weiner MG, Gasing LB. Coadministration of oral levofloxacin with agents that impair absorption: Impact on antibiotic resistance. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29: 975-7.
- Dickinson BD, Altman RD, Nielsen NH, Sterling ML. Drug interactions between oral contraceptives and antibiotics. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 853-60.
- Weisberg E. Interactions between oral contraceptives and antifungals/antibacterials. Is contraceptive failure the result? *Clin Pharmacokinet* 1999; 36 (5): 309-13.
- Bizjak ED, Mauro VF. Digoxin-macrolide drug interaction. *Ann Pharmacother* 1997; 31 (9): 1077-9.
- Schmidt LE, Rasmussen A, Nørrelykke MR, Poulsen HE, Hansen BA. The effect of selective bowel decontamination on the pharmacokinetics of mycophenolate mofetil in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2001; 7 (8): 739-42.
- Mancil EE, Gidal BE. The effect of carbapenem antibiotics on plasma concentrations of valproic acid. *Ann Pharmacother* 2009; 43 (12): 2082-7.
- Carroll DN, Carroll DG. Interactions between warfarin and three commonly prescribed fluoroquinolones. *Ann Pharmacother* 2008; 42: 680-5.
- Otero MJ, Moran D, Valverde MP. Interaction between phenytoin and ciprofloxacin (letter). *Ann Pharmacother* 1999; 33: 251-2.
- Niemi M, Backman JT, Fromm MF, Neuvonen PJ, Kivistö KT. Pharmacokinetic interactions with rifampicin: clinical relevance. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42: 819-50.
- Lee CR, Thrasher KA. Difficulties in anticoagulation management during coadministration of warfarin and rifampin. *Pharmacotherapy* 2001; 21: 1240-6.
- Zarembski DG, Fischer SA, Santucci PA, Porter MT, Costanzo MR, Trohman RG. Impact of rifampin on serum amiodarone concentrations in a patient with congenital heart disease. *Pharmacotherapy* 1999; 19: 249-51.
- Labbé L, Turgeon J. Clinical pharmacokinetics of mexiletine. *Clin Pharmacokinet* 1999; 37: 361-84.
- Branch RA, Adedoyin A, Frye RF, Wilson JW, Romkes M.. In vivo modulation of CYP enzymes by quinidine and rifampin. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68: 401-11.
- Rice TL, Patterson JH, Celestin C, Foster JR, Powell JR. Influence of rifampin on tocanide pharmacokinetics in humans. *Clin Pharm* 1989; 8: 200-5.
- Baciewicz AM, Chrisman CR, Finch CK, Self TH. Update on rifampin and rifabutin drug interactions. *Am J Med Sci* 2008; 335: 126-36.
- Kandiah D, Penny WJ, Fraser AG, Lewis MJ. A possible drug interaction between rifampicin and enalapril. *Eur J Clin Pharmacol* 1988; 35: 431-2.
- Williamson KM, Patterson JH, McQueen RH, Adams KF Jr, Pieper JA. Effects of erythromycin or rifampin on losartan pharmacokinetics in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 63: 316-23.
- Branch RA, Herman RJ. Enzyme induction and beta-adrenergic receptor blocking drugs. *Br J Clin Pharmacol* 1984; 17 (supl. 1): 77S-84S.
- Yonemori K, Takeda Y, Toyota E, Kobayashi N, Kudo K. Potential interactions between irinotecan and rifampin in a patient with small-cell lung cancer. *Int J Clin Oncol* 2004; 9: 206-9.
- Zelunka EJ. Intravenous cyclosporine-rifampin interaction in a pediatric bone marrow transplant recipient. *Pharmacotherapy* 2002; 22: 387-90.
- Kovarik JM, Hartmann S, Figueiredo J, Rouilly M, Port A, Rordorf C. Effect of rifampin on apparent clearance of everolimus. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 981-5.
- Chenhsu RY, Loong CC, Chou MH, Lin MF, Yang WC. Renal allograft dysfunction associated with rifampin-tacrolimus interaction. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 27-31.
- Naessens M, Kuypers DR, Streit F, Armstrong VW, Oellerich M, Verbeke K et al. Rifampin induces alterations in mycophenolic acid glucuronidation and elimination: implications for drug exposure in renal allograft recipients. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 80: 509-21.
- Zimmerman JJ. Exposure-response relationships and drug interactions of sirolimus. *AAPS J* 2004; 6 (4): e28.
- Kukoyi O, Argo TR, Carnahan RM. Exacerbation of panic disorder with rifampin therapy in a patient receiving citalopram. *Pharmacotherapy* 2005; 25: 435-7.
- Markowitz JS, DeVane CL. Rifampin-induced selective serotonin reuptake inhibitor withdrawal syndrome in a patient treated with sertraline. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 109-10.
- Peritogiannis V, Pappas D, Antoniou K, Hyphantis T, Mavreas V. Clozapine-rifampicin interaction in a patient with pulmonary tuberculosis. *Gen Hosp Psychiatry* 2007; 29: 281-2.
- Mahatthanatrakul W, Nontaput T, Ridditid W, Wongnawa M, Sunbhanich M. Rifampin, a cytochrome P450 3A inducer, decreases plasma concentrations of antipsychotic risperidone in healthy volunteers. *J Clin Pharm Ther* 2007; 32: 161-7.
- Kudo S, Ishizaki T. Pharmacokinetics of haloperidol: an update. *Clin Pharmacokinet* 1999; 37: 435-56.
- Misra LK, Erpenbach JE, Hamlyn H, Fuller WC. Quetiapine: a new atypical antipsychotic. *SDJ Med* 1998; 51: 189-93.

43. Ochs HR, Greenblatt DJ, Roberts GM, Dengler HJ. Diazepam interaction with antituberculosis drugs. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 29: 671-8.

44. Yuan R, Flockhart DA, Balian JD. Pharmacokinetic and pharmacodynamic consequences of metabolism-based drug interactions with alprazolam, midazolam, and triazolam. *J Clin Pharmacol* 1999; 39: 1109-25.

45. Villikka K, Kivistö KT, Lamberg TS, Kantola T, Neuvonen PJ. Concentrations and effects of zopiclone are greatly reduced by rifampicin. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 43: 471-4.

46. Villikka K, Kivistö KT, Luurila H, Neuvonen PJ. Rifampin reduces plasma concentrations and effects of zolpidem. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 62: 629-34.

47. Scheen AJ. Drug-drug and food-drug pharmacokinetic interactions with new insulinotropic agents repaglinide and nateglinide. *Clin Pharmacokinet* 2007; 46: 93-108.

48. Scheen AJ. Pharmacokinetic interactions with thiazolidinediones. *Clin Pharmacokinet* 2007; 46: 1-12.

49. Park JY, Kim KA, Park PW, Park CW, Shin JG. Effect of rifampin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of gliclazide. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 74: 334-40.

50. Bril F, Gonzalez CD, Di Girolamo G. Antimicrobial agents-associated with QT interval prolongation. *Curr Drug Saf* 2010; 5 (1): 85-92.

51. Huang V, Gortney JS. Risk of serotonin syndrome with concomitant administration of linezolid and serotonin agonists. *Pharmacotherapy* 2006; 26 (12): 1784-93.

52. Garber SM, Pound MW, Miller M. Hypoglycemia associated with the use of levofloxacin. *Am J Health-Syst Pharm* 2009; 66: 1014-9.

53. Lewis RJ, Mohr JF 3rd. Dysglycaemias and fluoroquinolones. *Drug Saf* 2008; 31 (4): 283-92.

54. Odero RO, Cleveland KO, Gelfand MS. Rhabdomyolysis and acute renal failure associated with the co-administration of daptomycin and an HMG-CoA reductase inhibitor. *J Antimicrob Chemother* 2009; 63 (6): 1299-300.

55. Korzets A, Gafer U, Dicker D, Herman M, Ori Y. Levofloxacin and rhabdomyolysis in a renal transplant patient. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21 (11): 3304-5.

56. Strandell J, Bate A, Hägg S, Edwards IE. Rhabdomyolysis a result of azithromycin and statins: an unrecognized interaction. *Br J Clin Pharmacol* 2009; 68 (3): 427-34.

57. Ruffmann C, Bogliun G, Beghi E. Epileptogenic drugs: a systematic review. *Expert Rev Neurother* 2006; 6 (4): 575-89.

58. Fan-Havard P, Sancharawala V, Oh J, Moser EM, Smith SP. Concurrent use of foscarnet and ciprofloxacin may increase the propensity for seizures. *Ann Pharmacother* 1994; 28 (7-8): 869-72.

Visiteu el web:  
[www.cedimcat.info](http://www.cedimcat.info)



Feu la vostra subscripció al BIT en format electrònic

**CedimCat** ■  
Centre d'informació de  
medicaments de Catalunya

- **CIM virtual.** Servei "on line" de consultes sobre medicaments per a professionals
- **Cercador de medicaments** amb més de 7.500 medicaments, i eina per a construir un pla de medicació personalitzat per al pacient

Data de redacció: **Octubre 2010**

En el proper número: **Actualització en l'ús d'antiagregants plaquetaris.**

**Butlletí d'informació terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.**

**Director:** David Elvira Martínez. **Coordinadora general:** Neus Rams i Pla.

**Coordinador editorial:** Xavier Bonafont i Pujol

**Comitè científic:** Maite Alay, Rafael Albertí, Xavier Bonafont, Fina Camós, Arantxa Catalán, Isabel Castro, Joan Costa, Laura Diego, Eduard Diogène, Begoña Eguileor, M<sup>a</sup> José Gaspar, Pilar López, Carles Llor, Rosa Madrideojos, M<sup>a</sup> Antònia Mangues, Eduardo Mariño, Rosa Monteserín, Neus Rams, Cristina Roure, Francesc Vila.

**Secretària tècnica:** Adela Perisé i Piquer

**CedimCat. Coordinador:** Josep Monterde i Junyent

**Composició i impressió:** Ampans - Dip. Legal B. 16.177-87

ISSN 0213-7801

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Subdirecció General de Farmàcia i Productes Sanitaris**, Gran Via de les Corts Catalanes, 587, 08007 Barcelona.

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a:

<http://www.gencat.cat/salut/depsalut/html/ca/dir2250/spbit.htm>

**El Butlletí d'Informació  
Terapèutica és  
membre de la  
INTERNATIONAL  
SOCIETY OF DRUG  
BULLETINS**

