



INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS CON LOS ANTIBACTERIANOS

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

Servicio de Farmacia Hospitalaria, *Servicio de Farmacología Clínica
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol

Introducción

Las interacciones farmacológicas entre medicamentos constituyen uno de los problemas más prevalentes relacionados con la medicación. Según diversos estudios,^{1,2,3,4} las interacciones potenciales están presentes en el 51% de los pacientes en el ingreso hospitalario, en el 43% durante su estancia, en el 71% de los pacientes atendidos en unidades de medicina intensiva y en el 63% en el momento del alta hospitalaria. Además, la presencia de interacciones es un factor predictivo muy importante de la aparición de efectos adversos (OR = 9,33; IC95%: 5,12 17), más importante que la estancia hospitalaria superior a los 12 días (OR = 2,11; IC95%: 1,27 3,47) y que la reducción de más de un 20% de la actividad renal (OR = 2,46; IC95%: 1,45 4,20).⁵

Una gran parte de pacientes se trata con antibióticos. En el hospital, entre un 25% y un 62%, reciben tratamiento antibacteriano⁶ y en la atención primaria las cifras oscilan del 20% al 50%, según los tramos de edad.⁷ Es por ello que los antibióticos se relacionan frecuentemente con errores de medicación debidos a interacciones.⁸ En este boletín se revisan las interacciones farmacológicas más importantes de los antibióticos y al final se muestra una tabla resumen de su gravedad.

Tipo de interacciones

Las interacciones con los antibióticos pueden estar relacionadas con a) la inactivación por contacto directo, b) la disminución de la absorción gastrointestinal, c) la alteración de la flora intestinal, d) los efectos sobre los sistemas enzimáticos y otras interacciones farmacocinéticas y e) el aumento de la toxicidad. En algunas interacciones puede estar involucrado más de un efecto.

a) Inactivación por contacto directo

Se ha descrito *in vitro* la interacción química entre el grupo amina de los **aminoglucósidos** y el anillo beta-lactámico de las **penicilinas** y las **cefalosporinas**, con la que se forman amidas biológicamente inactivas. Esta interacción también se ha observado *in vivo* en pacientes con insuficiencia renal grave. La amikacina es el aminoglucósido más estable y por tanto es elección en estos pacientes cuando sea necesaria esta asociación.^{9,10}

b) Disminución de la absorción gastrointestinal

Los medicamentos como la **colestiramina** pueden reducir y retrasar la absorción de las penicilinas.^{9,10} Las tetraciclinas pueden formar quelatos insolubles con **fármacos y otras sustancias que contienen iones polivalentes (Al, Ca, Mg)**, y disminuir así su absorción gastrointestinal.^{9,10} El **subsalicilato de bismuto** reduce también la biodisponibilidad de la doxiciclina,¹¹ y pasa lo mismo con las **sales de hierro**.^{9,10} La absorción de las fluoroquinolonas también está afectada por los compuestos de iones polivalentes (Al, Mg, Ca, Fe y Zn) y por el **sucralfato**.¹² Además, la interacción de las fluoroquinolonas con iones bivalentes se ha relacionado con la aparición de resistencias.¹³

c) Alteración de la flora intestinal

Algunos antibióticos (betalactámicos, tetraciclinas y rifampicina) pueden alterar la flora intestinal y reducir la circulación enterohepática de algunos medicamentos como los anticonceptivos orales que contienen estrógenos, y disminuir así su efectividad.¹⁴ Esta interacción ha sido objeto de controversia, pero se debe informar a las mujeres que las toman que han de tomar otras medidas anticonceptivas durante los siete primeros días de terapia concomitante y los siete días siguientes.¹⁵ La interacción con la rifampicina está perfectamente demostrada y parece que también está relacionada con la inducción enzimática.¹⁴

Los macrólidos (principalmente la claritromicina) pueden aumentar la biodisponibilidad de la **digoxina**,

dado que ésta se biotransforma en metabolitos menos activos por la flora colónica. Esta interacción, que se presenta en un 10% de la población, puede ser la causa de una intoxicación digitalica.¹⁶

Otro ejemplo es la interacción del **micofenolato de mofetilo** con los antibióticos de amplio espectro.¹⁷ La falta de deglucuronización del glucurónido del ácido micofenólico, por la alteración de la flora intestinal que la realiza, disminuye la concentración del inmunosupresor y puede tener consecuencias graves.

d) Efectos sobre los sistemas enzimáticos y otras interacciones farmacocinéticas

El **probenecid** compite con las penicilinas y los carbapenems en su secreción tubular y, por tanto, aumenta la concentración plasmática de estos antibióticos.⁹ No obstante, el beneficio clínico de esta interacción, sólo se utiliza con las penicilinas.

Los carbapenems reducen sustancialmente la concentración de **valproato** y disminuyen los efectos anticomiciales por un mecanismo farmacocinético multifactorial, en el que también podría estar involucrado la alteración de la flora intestinal.¹⁸ Se aconseja monitorizar intensivamente la concentración de valproato y, si es posible, cambiar de anticomicial o de antibiótico.

Algunos antibióticos como el imipenem y los macrólidos inhiben el metabolismo de la **ciclosporina** y, al aumentar la concentración del inmunosupresor, pueden causar neurotoxicidad.⁹ Otros reducen la concentración plasmática de ciclosporina, como por ejemplo la clindamicina.⁹

Los macrólidos y los ketólidos inhiben el CYP3A4, el sistema enzimático responsable del metabolismo de la mayor parte de medicamentos. Por consiguiente, algunos sustratos de este citocromo, como por ejemplo la **quinidina**, el **alfentanilo**, el **fentanilo**, las **benzodiazepinas**, la **bupiriona**, la **metadona**, el **tramadol**, las **estatinas**, la **cisaprida**, la **ergotamina**, los **antagonistas del calcio**, la **eppleronona**, los citostáticos **docetaxel** e **imatinib**, el **itraconazol**, el **ketonazol**, el **sildenafil**, etc., pueden aumentar su concentración plasmática y provocar toxicidad.^{9,10}

Las fluoroquinolonas inhiben el CYP1A2 y, por tanto, pueden aumentar la concentración de la **teofilina**¹² y de las **antivitaminas K**.¹⁹ No todas las fluoroquinolonas interaccionan con la teofilina (lo hace el enoxacino y el ciprofloxacino, pero no el levofloxacino, el ofloxacino ni el moxifloxacino). El ciprofloxacino también puede aumentar la concentración de **fenitoína**²⁰ y reducir la de **ciclosporina**.⁹

Las rifamicinas inducen el CYP3A4 y, entre estas, la rifampicina es la más potente y la rifabutina la que tiene menos potencia. Además, también inducen el CYP2C y la glicoproteína P.²¹ La rifampicina provoca una reducción muy marcada de la concentración plasmática los **inhibidores de la proteasa**, y de **otros antirre-**

trovirales como el efavirenz, la etravirina, la nevirapina, el raltegravir y la zidovudina,⁹ por lo que se recomienda que en estos casos los prescriba un médico experto en tratamiento antirretroviral. También reduce la concentración y los efectos de las **antivitaminas K**,²² los anticomiciales⁹ (ácido valproico, fenitoína y lamotrigina), los **antiinfecciosos**^{9,10} (doxiciclina, linezolid, moxifloxacino, caspofungina, antifúngicos azólicos, atovacuna, dapsona, mefloquina, praziquantel y quinina), los **antiarrítmicos**²³⁻²⁶ (amiodarona, mexiletina, propafenona, quinidina y tocainida), la **digoxina**,²⁷ los **antagonistas del calcio**^{9,10} (diltiazem, verapamilo y nifedipino), el **enalapril**,²⁸ el **losartán**,²⁹ el **propranolol** y el **metoprolol**,³⁰ las **estatinas**,^{9,10} los **citostáticos**^{9,10,31} (irinotecan, sorafenib e imatinib), los **inmunosupresores**³²⁻³⁶ (ciclosporina, everolimus, tacrolimus, micofenolato de mofetilo y sirolimus), los **analgésicos opioides**^{9,10} (morfina, metadona, fentanilo, oxicodona y buprenorfina), los **antidepresivos**^{37,38} (citalopram y sertralina), los **antipsicóticos**³⁹⁻⁴² (clozapina, risperidona, haloperidol y quetiapina), las **benzodiazepinas** (diazepam, alprazolam, midazolam, triazolam) y los **medicamentos z**⁴³⁻⁴⁶ (zopiclona y zolpidem), los **hipoglucemiantes**⁴⁷⁻⁴⁹ (repaglinida, glitazonas y sulfonilureas) y otros como los corticoides, la levotiroxina sódica, el rofecoxib, el tamoxifeno y la teofilina.^{9,10}

e) Aumento de la toxicidad

La toxicidad de los antibióticos se puede potenciar con otros medicamentos que tengan efectos similares. Este es el caso del **alargamiento del intervalo QT** de los macrólidos, los ketólidos, las fluoroquinolonas, la combinación cotrimoxazol (trimetoprim y sulfametoxazol), los antimaláricos y los azoles, que se puede intensificar si se asocian a antiarrítmicos, antipsicóticos, venlafaxina, terfenadina, metadona, etc.⁵⁰

Otro ejemplo es la inducción del **síndrome serotoninérgico** con linezolid cuando se asocia a otros agentes que también lo pueden producir. El linezolid es un inhibidor débil de la monoamino-oxidasa (MAO) y por lo tanto puede provocar este síndrome en pacientes tratados con agonistas de la serotonina (antidepresivos, triptanes, algunos analgésicos opioides, amantadina, bromocriptina, levodopa, etc).⁵¹

Las fluoroquinolonas pueden producir disglucemias, principalmente **hipoglucemia**. Esta aparece, generalmente, 72 h después de haber comenzado el tratamiento y se ha descrito sobre todo en pacientes ancianos, diabéticos, con disminución de la actividad renal y tratados con sulfonilureas.⁵² No todas las fluoroquinolonas tienen la misma incidencia de hipoglucemia o hiperglucemia, y las que presentan una incidencia más alta son el gatifloxacino (retirada del mercado en el año 2006 por esta causa) y el levofloxacino.^{52,53}

La daptomicina y las fluoroquinolonas pueden causar **rabdomiolisis**. Estos antimicrobianos pueden aumentar la actividad creatina fosfoquinasa (CPK) y, a veces, este aumento puede estar asociado a rabdo-

miolisis y fallo renal agudo.^{54,55} Por eso, hay que tener mucha precaución a la hora de administrar estos fármacos junto con las estatinas. Los macrólidos también pueden provocar rabdomiolisis con las estatinas, pero esta interacción se debe a la inhibición del CYP3A4.⁵⁶

El imipenem⁵⁷ y las fluoroquinolonas⁵⁸ pueden provocar **convulsiones** si se asocian a medicamentos comiciales o en pacientes predispuestos. Son medicamentos con un potencial epileptógeno alto: antivirales, petidina, sevoflurano, clozapina, fenotiazinas y ciclosporina. Entre los fármacos que tienen un potencial epileptógeno medio está el propofol, la maprotilina, los antidepresivos tricíclicos y el clorambucilo, y con

un potencial bajo se encuentran los carbapenems, las fluoroquinolonas, el bupropión y los contrastes yodados.⁵⁷

El riesgo de **nefrotoxicidad** de la vancomicina y los aminoglucósidos puede aumentar si se combinan entre ellos o con otros medicamentos nefrotóxicos, como los diuréticos del asa, la capreomicina, el carboplatino, el cidofovir, la ciclosporina, el tacrolimus, los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), etc.^{9,10}

En la tabla 1 se muestran las interacciones más importantes de los antibacterianos, las recomendaciones y la gravedad de la interacción, según Micromedex.⁹

AGENTES ANTIMICROBIANOS	MEDICAMENTO	INTERACCIÓN	RECOMENDACIONES
PENICILINAS: - Penicilina G - Meticilina - Cloxacilina - Amoxicilina - Ampicilina - Piperacilina y otros	Aminoglucósidos	Desactivación por contacto directo Tipo de interacción leve	Amikacina es el aminoglucósido más estable
	Colestiramina	Absorción reducida Tipo de interacción moderada	Administrar las penicilinas 1h antes o 4h después de la colestiramina
	Anticonceptivos	Alteración de la flora intestinal y reducción de la circulación enterohepática Tipo de interacción moderada	Uso de preservativo durante el tratamiento y los 7 días después de retirar el antibiótico
	Metotrexato (MTX)	Aumento de la toxicidad del citostático Tipo de interacción grave	Recuento de plaquetas y leucocitos dos veces por semana. Monitorización de la concentración de MTX en caso de sospecha de toxicidad. Rescate con ácido fólico
	Alopurinol	Exantema cutáneo Tipo de interacción leve	Puede haber uso concomitante; en caso de exantema, se debe suspender el tratamiento
	Atenolol	Absorción reducida Tipo de interacción leve	Control periódico de la TA y de la frecuencia cardíaca
	Probenecid	Aumenta las concentraciones de las penicilinas	Se aprovecha en clínica para potenciar el efecto antibiótico
	Venlafaxina	Síndrome serotoninérgico Tipo de interacción grave	Monitorización de los síntomas propios del síndrome. En caso de aparecer, se debe suspender la venlafaxina e iniciar tratamiento sintomático
CEFALOSPORINAS: - Cefazolina - Cefuroxima - Cefotaxima - Ceftriaxona - Ceftazidima - Cefepima y otros	Anticoagulantes cumarínicos	Aumento del riesgo de hemorragia Tipo de interacción moderada	Monitorización del INR
CARBAPENEMS: - Imipenem - Meropenem - Ertapenem y otros	Ciclosporina	Aumento de la toxicidad con imipenem (convulsiones y temblores) Tipo de interacción moderada	Iniciar tratamiento con anticomiciales. Si los síntomas persisten, reducir la dosis o suspender el antibiótico
	Ganciclovir	Convulsiones Tipo de interacción grave	Evitar uso concomitante
	Teofilina	Convulsiones Tipo de interacción grave	Monitorización de la concentración de teofilina (mantenerla en el límite inferior del margen terapéutico)
	Ácido valproico	Disminución del efecto anticomicial Tipo de interacción grave	Monitorización de la concentración; si fuese inferior al rango terapéutico, se aconseja cambiar de antibiótico o anticomicial
	Probenecid	Reducción de la depuración renal del ertapenem Tipo de interacción leve	El aumento de la semivida del ertapenem no garantiza más beneficios clínicos
MONOBACTAMAS: - Aztreonam	-	No presentan interacciones de interés	-
AMINOGLUCÓSIDOS: - Gentamicina - Amikacina - Tobramicina - Neomicina - Paromomicina y otros	Relajantes musculares no despolarizadores	Aumento y prolongación del bloqueo neuromuscular Tipo de interacción grave	Monitorización del paciente
	Bacilo de Calmette-Guérin (BCG)	Reducción de la eficacia del tratamiento intravesical y de la vacunación Tipo de interacción leve	Valorar el uso de antibióticos con menos interacción (amoxicilina, cefalosporinas o cotrimoxazol) y retrasar la administración de la vacuna BCG

AMINOGLUCÓSIDOS
(continuación)

Diuréticos del asa	Nefrotoxicidad y ototoxicidad por efecto aditivo Tipo de interacción grave	Monitorización del paciente (especialmente si presenta insuficiencia renal)
Capreomicina	Nefrotoxicidad, ototoxicidad y bloqueo neuromuscular por efecto aditivo Tipo de interacción grave	Monitorización del paciente
Carboplatino	Riesgo de ototoxicidad Tipo de interacción moderada	Monitorización del paciente
Cidofovir	Nefrotoxicidad Tipo de interacción grave	Monitorización de la función renal
Inmunosupresores	Nefrotoxicidad Tipo de interacción grave	Monitorización de la función renal
AINE (ibuprofeno e indometacina)	Reducción de la depuración renal y aumento de la toxicidad Tipo de interacción moderada	Reducir la dosis de aminoglucósido o aumentar el intervalo de administración, controlando las concentraciones séricas y la función renal
Vancomicina	Nefrotoxicidad Tipo de interacción grave	Monitorización de la función renal

TETRACICLINAS:
- Tetraciclina
- Minociclina
- Doxiciclina y otros

iones polyvalentes (Ca, Al, Mg, Fe)	Reducción de la absorción al formar quelatos insolubles Tipo de interacción moderada	Espaciar la administración
Bacilo de Calmette-Guérin (BCG)	Reducción de la eficacia de la vacuna BCG Tipo de interacción leve	Considerar el uso de antibióticos con menos interacción (amoxicilina, cefalosporinas o cotrimoxazol) y retrasar la administración de la vacuna BCG
Subsalicilato de bismuto	Reducción de la biodisponibilidad de la doxiciclina Tipo de interacción moderada	Se recomienda administrar el antibiótico 2h antes
Anticomiciales (carbamazepina y fenitoína)	Aumento del metabolismo y reducción de la eficacia de la doxiciclina Tipo de interacción moderada	Duplicar la dosis de doxiciclina o utilizar tetraciclina, metaciclina, oxitetraciclina, demeclociclina o clortetraciclina
Anticoagulantes cumarínicos	Potenciación del efecto anticoagulante Tipo de interacción moderada	Monitorización del INR
Digoxina	Aumento de la absorción de la digoxina y de la toxicidad digitalica Tipo de interacción grave	Monitorización de la concentración de digoxina
Anticonceptivos	Alteración de la flora intestinal y reducción de la circulación enterohepática Tipo de interacción moderada	Uso de preservativo durante el tratamiento y los siete días posteriores a la retirada del antibiótico
Isotretinoína	Aumento del riesgo de hipertensión intracraneal benigna Tipo de interacción grave	Monitorización de la aparición de cefaleas, náuseas o trastornos visuales
Metotrexato	Aumento de la toxicidad del MTX Tipo de interacción moderada	Monitorización de los pacientes, con especial atención a los que reciben dosis altas
Rifampicina	Reducción de la concentración plasmática de doxiciclina Tipo de interacción moderada	Aumentar la dosis de la doxiciclina en caso necesario. La estreptomina es la alternativa a la rifampicina

LINCOSAMINAS:
- Clindamicina
- Lincomicina

Relajantes musculares no despolarizadores	Aumento del bloqueo neuromuscular Tipo de interacción moderada	Monitorización del paciente
Ciclosporina	Reducción de la concentración de ciclosporina Tipo de interacción moderada	Monitorización de la concentración plasmática de ciclosporina
Eritromicina	Prolongación del intervalo QT Tipo de interacción grave	Evitar el uso concomitante; utilizar alternativas

MACRÓLIDOS:

- Eritromicina
- Claritromicina
- Azitromicina
- Espiramicina y otros

Antiarrítmicos	Prolongación del intervalo QT y cardiotoxicidad Tipo de interacción grave	La azitromicina es el macrólido que presenta menos interacción
Antidepresivos (tríclicos y fluoxetina)		
Antipsicóticos		
Cisaprida		
Antagonistas del calcio		
Antifúngicos (fluconazol y voriconazol)		
Analgésicos opioides	Inhibición del metabolismo (CYP3A4) y aumento del efecto terapéutico y de la toxicidad Tipo de interacción grave	Reducir la dosis del analgésico opioide
Benzodiazepinas		La azitromicina es el macrólido que presenta menos interacción
Carbamazepina		Monitorización de la concentración de carbamazepina
Anticoagulantes cumarínicos		Monitorización del INR

MACRÓLIDOS (continuación)	Derivados ergóticos		No administrarlos conjuntamente	
	Citostáticos (docetaxel e imatinib)		Precaución si se administran juntos y controlar las concentraciones de los citostáticos	
	Eplerenona		Utilizar un diurético alternativo	
	Estatinas		Monitorización de la CK	
	Colchicina		Reducir la dosis de colchicina y monitorización de los signos de toxicidad	
	Inmunosupresor		Monitorización de la concentración del inmunosupresor	
	Teofilina		Monitorización de la concentración de teofilina. La azitromicina es el macrólido que presenta menos interacción	
	Sildenafil		Ajustar la dosis de sildenafil	
Digoxina	Aumento de la absorción de la digoxina y de la toxicidad digitalica Tipo de interacción grave		Monitorización de la concentración de digoxina	
KETÓLIDOS: - Telitromicina	Ivabradina	La telitromicina inhibe el metabolismo (CYP3A4) y provoca un aumento de las concentraciones Tipo de interacción moderada	Uso concomitante contraindicado	
	Sildenafil		Reducir la dosis de sildenafil en el tratamiento de la HTP a 20 mg, dos veces al día, y en el tratamiento de la disfunción eréctil (dosis inicial de 25 mg)	
	Tacrolimus		Control estrecho de la concentración de tacrolimus y reducción de su dosis en caso necesario	
	Ciclosporina		Ajustar la dosis de ciclosporina	
	Aprepitant		Uso con precaución. Monitorización del paciente	
	Digoxina		Reducir la dosis de digoxina en caso necesario	
	Eplerenona		Uso con precaución. Monitorización del paciente	
	Erlotinib		Reducir la dosis de erlotinib en caso que haya reacciones adversas	
	Carbamazepina	Reducción de la concentración de telitromicina Tipo de interacción moderada		Uso con precaución. Monitorización del paciente
	Disopiramida	Efecto aditivo sobre la elongación del intervalo QT Tipo de interacción grave		Evitar la combinación con disopiramida
	Itraconazol y ketoconazol	Aumento de la concentración de telitromicina Tipo de interacción moderada		Uso con precaución. Monitorización del paciente
	Rifampicina	Reducción de la concentración de telitromicina Tipo de interacción grave		Evitar la asociación
Antivitaminas K	Trastornos de la coagulación y alteración del INR Tipo de interacción moderada		Monitorización del INR	
OXAZOLIDINONAS: - Linezolid	Antidepresivos ISRS y tricíclicos	Síndrome serotoninérgico Tipo de interacción grave	Evitar la asociación con agonistas de la serotonina	
	Agentes simpaticomiméticos	Riesgo de hipertensión Tipo de interacción grave	Evitar el uso concomitante y vigilar la tensión arterial	
	Analgésicos opioides	Síndrome serotoninérgico Tipo de interacción grave	Monitorización de los síntomas propios del síndrome	
	Rifampicina	Reducción de la concentración de linezolid Tipo de interacción moderada	Control de la concentración de linezolid	
GLICOPÉPTIDOS: - Vancomicina y otros	Aminoglucósidos	Nefrotoxicidad Tipo de interacción grave	Monitorización de la función renal	
	Relajantes musculares	Incremento y prolongación del bloqueo neuromuscular Tipo de interacción moderada	Recomendaciones no establecidas y poca frecuencia de interacciones clínicamente significativas	
	Antivitaminas K	Aumento del riesgo de anticoagulación con el acenocumarol y la warfarina Tipo de interacción moderada	Monitorización del INR	
LIPOPÉPTIDOS CÍCLICOS: - Daptomicina	Estatinas	Riesgo de rhabdmiolisis con daptomicina Tipo de interacción grave	Suspender las estatinas durante el tratamiento con daptomicina	
FLUOROQUINOLONAS: - Norfloxacinio - Ciprofloxacino - Levofloxacino y otros	Antiácidos, Fe, sucralfato, suplementos minerales	Formación de quelatos insolubles Tipo de interacción moderada	Separar la administración de estos fármacos: 2 horas antes o 4-6 horas después de las quinolonas	
	Xantinas	Inhibición de la depuración de la teofilina y la cafeína	Monitorización de la concentración de xantinas si se administran con el enoxacino y el	

FLUOROQUINOLONAS
(continuación)

	Tipo de interacción grave	ciprofloxacino (el norfloxacino interacciona en menor grado)	
Antivitaminas K	Reducción del metabolismo de la warfarina y potenciación del efecto anticoagulante Tipo de interacción moderada	Monitorización del INR	
Antivirales (foscarnet sódico)	Convulsiones tonicoclónicas Tipo de interacción moderada	Monitorización del paciente	
Antivirales (excipientes tampón del PH de didanosina)	Reducción de la absorción de las fluoroquinolonas Tipo de interacción moderada	Administrar las quinolonas 2 h antes o 6 h después de la didanosina. Las cápsulas de didanosina con cubierta entérica no interaccionan	
Fenitoína	Reducción de la concentración plasmática de fenitoína Tipo de interacción moderada	Control de las concentraciones de ciprofloxacino y fenitoína. Una alternativa segura es el enoxacino	
Ciclosporina	Aumento de la concentración de ciclosporina y de la nefrotoxicidad. En algunos casos también se pueden reducir los efectos inmunosupresores Tipo de interacción moderada	Reducir la dosis de ciclosporina si se administra con norfloxacino. Alternativas: enoxacino y ofloxacino	
Antiarrítmicos	Prolongación del intervalo QT con el levofloxacino y el moxifloxacino Tipo de interacción grave	Evitar el uso del levofloxacino y el moxifloxacino en pacientes tratados con amiodarona. El ciprofloxacino afecta menos al intervalo QT	
Agentes hipoglucemiantes	Hipoglucemia o hiperglucemia con levofloxacino, ciprofloxacino y norfloxacino Tipo de interacción grave	Control de la glucemia más frecuente en la población de edad avanzada	
Corticoides	Riesgo de rotura de tendones Tipo de interacción moderada	Uso no recomendado	
Estatinas	Miotoxicidad Tipo de interacción grave	Monitorización de la CK	
RIFAMICINAS (por orden de potencia): - Rifampicina - Rifapentina - Rifabutina	Antirretrovirales* Reducción de la concentración plasmática de los antirretrovirales Tipo de interacción grave	En general, evitar la asociación de IP** y rifampicina. En general, la alternativa es la rifabutina. - Ajuste de la dosis, monitorización farmacocinética o clínica para didanosina, lopinavir, ritonavir, nevirapina, efavirenz, maraviroc y raltegravir - Asociación contraindicada para atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir y etravirina - Aumentar la dosis de efavirenz a 800 mg/día en pacientes > 60 kg - Aumentar la dosis de maraviroc a 600 mg dos veces al día, y de raltegravir a 800 mg dos veces al día	
	Antivitaminas K	Reducción del efecto hipoprotrombinémico Tipo de interacción moderada	Monitorización del INR
	Anticomiciales	Reducción de la concentración de fenitoína, fosfenitoína, ácido valproico y lamotrigina Tipo de interacción moderada	Incrementar la dosis de anticomicial en caso necesario
	Doxiciclina, linezolid y moxifloxacino	Reducción de la concentración de los antiinfecciosos y riesgo de aparición de resistencias Tipo de interacción moderada	Uso con precaución y ajuste de la dosis
	Antifúngicos		- Aumentar la dosis de caspofungina a 70 mg/día - Uso con itraconazol y voriconazol no recomendado - Reducir la concentración de ketoconazol y rifampicina. Ajustar la dosis de ambos fármacos
	Etionamida	Potenciación de la hepatotoxicidad de etionamida y de isoniazida Tipo de interacción grave	Uso no recomendado en insuficiencia hepática
	Isoniazida		Monitorización de la actividad hepática
	Atovacuona, quinina, mefloquina y praziquantel	Reducción de la concentración de los antiinfecciosos y riesgo de aparición de resistencias Tipo de interacción grave	Asociación no recomendada
	Dapsona	Incremento de la eliminación de la dapsona y riesgo de toxicidad (metahemoglobinemia) Tipo de interacción moderada	Aumentar la dosis de dapsona en caso necesario y vigilar los signos de metahemoglobinemia
	Agentes cardiovasculares	Reducción de la concentración plasmática y de los efectos de los	Monitorización periódica de los pacientes y ajuste de la dosis en caso necesario

	antiarrítmicos, glucósidos cardiotónicos, antagonistas del calcio, enalapril, losartán, β -bloqueantes y estatinas Tipo de interacción moderada	
Anticonceptivos orales	Alteración de la flora intestinal y reducción de la circulación enterohepática Tipo de interacción moderada	Uso de preservativo durante el tratamiento con rifampicina o rifabutin y durante las 4-8 semanas posteriores a su retirada
Citostáticos	Reducción de la concentración de desatinib, erlotinib, gefitinib, imatinib, lapatinib, nilotinib, sorafenib, sunitinib e irinotecan Tipo de interacción grave	En general, se desaconseja el uso concomitante. Si no hay alternativa, se puede aumentar la dosis del citostático y controlar su toxicidad. En el caso del irinotecan, se recomienda el uso de la rifabutin
Inmunosupresores	Aumento de la eliminación de los inmunosupresores Tipo de interacción grave	Monitorización de la concentración del inmunosupresor
Agentes con acción sobre el SNC	Reducción de la concentración de los analgésicos opioides, antidepresivos, antipsicóticos, BZD y derivados Tipo de interacción moderada	Ajustar la dosis de los antipsicóticos y de las BZD
Hipoglucemiantes	Reducción de la concentración de sulfonilureas, tioglitazonas y otros antidiabéticos Tipo de interacción moderada	Seguimiento de la glucemia más frecuente y incremento de la dosis de las sulfonilureas
Otros fármacos	Reducción de la concentración de corticoides, levotiroxina, rofecoxib, tamoxifeno y teofilinas	Incrementar la dosis de los fármacos en caso necesario

Bibliografía

- 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/smw.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, Pucho 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, Afilalo 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.
- Mandl 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 tocainide 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 rifampin 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 (suppl. 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.
- Naesens 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, Riddittid 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. Brill 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, Gafter 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-Harvard P, Sanchorawala 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



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

Fecha de redacción: **Octubre 2010**

En el próximo número: **Actualización en el uso de antiagregantes plaquetarios.**

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^a José Gaspar, Pilar López, Carles Llor, Rosa Madrdejos, M^a Antònia Mangues, Eduardo Mariño, Rosa Monteserin, 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**

