

XXX

Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna

VIII Congreso de la
Sociedad de Medicina Interna
de la Comunidad Valenciana

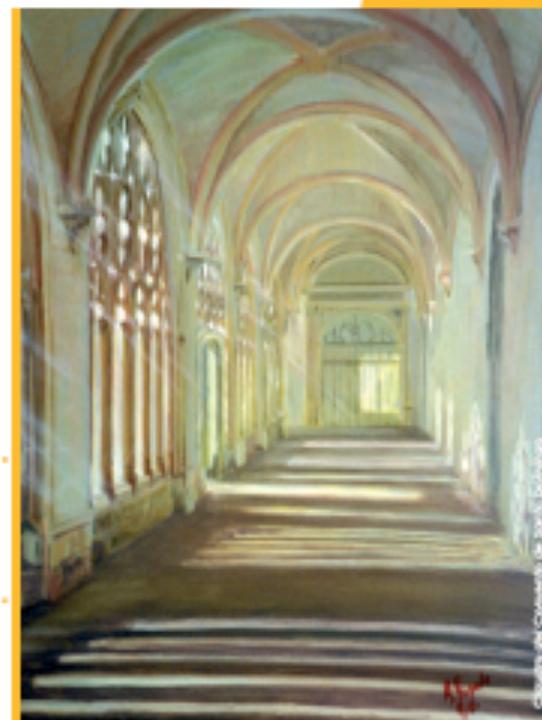
Valencia 18-21 Noviembre 2009
Palacio de Congresos



VALENCIA

IV CONGRESO de la Asociación Andaluza de Enfermedades Autoinmunes

JEREZ DE LA FRONTERA
18 al 20 de Febrero de 2010



SECRETARÍA TÉCNICA: gestión de reuniones gestión de viajes
congresos@gestiondeviajes.com - 952 294484 - 407 794566
www.aadea.es - www.gestiondeviajes.com/aadea10

XXX

Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna

VIII Congreso de la
Sociedad de Medicina Interna
de la Comunidad Valenciana

Valencia 18-21 Noviembre 2009
Palacio de Congresos



VALENCIA

MESA REDONDA 9 AVANCES EN HIPERTENSIÓN PULMONAR

Interacciones farmacológicas: qué sabemos y qué hacemos

Dr. Julio Sánchez Román

Unidad de Colagenosis e Hipertensión Pulmonar

Servicio de Medicina Interna

Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla



Interacciones farmacológicas (HAP). Qué sabemos y qué hacemos

¿Qué sabemos?

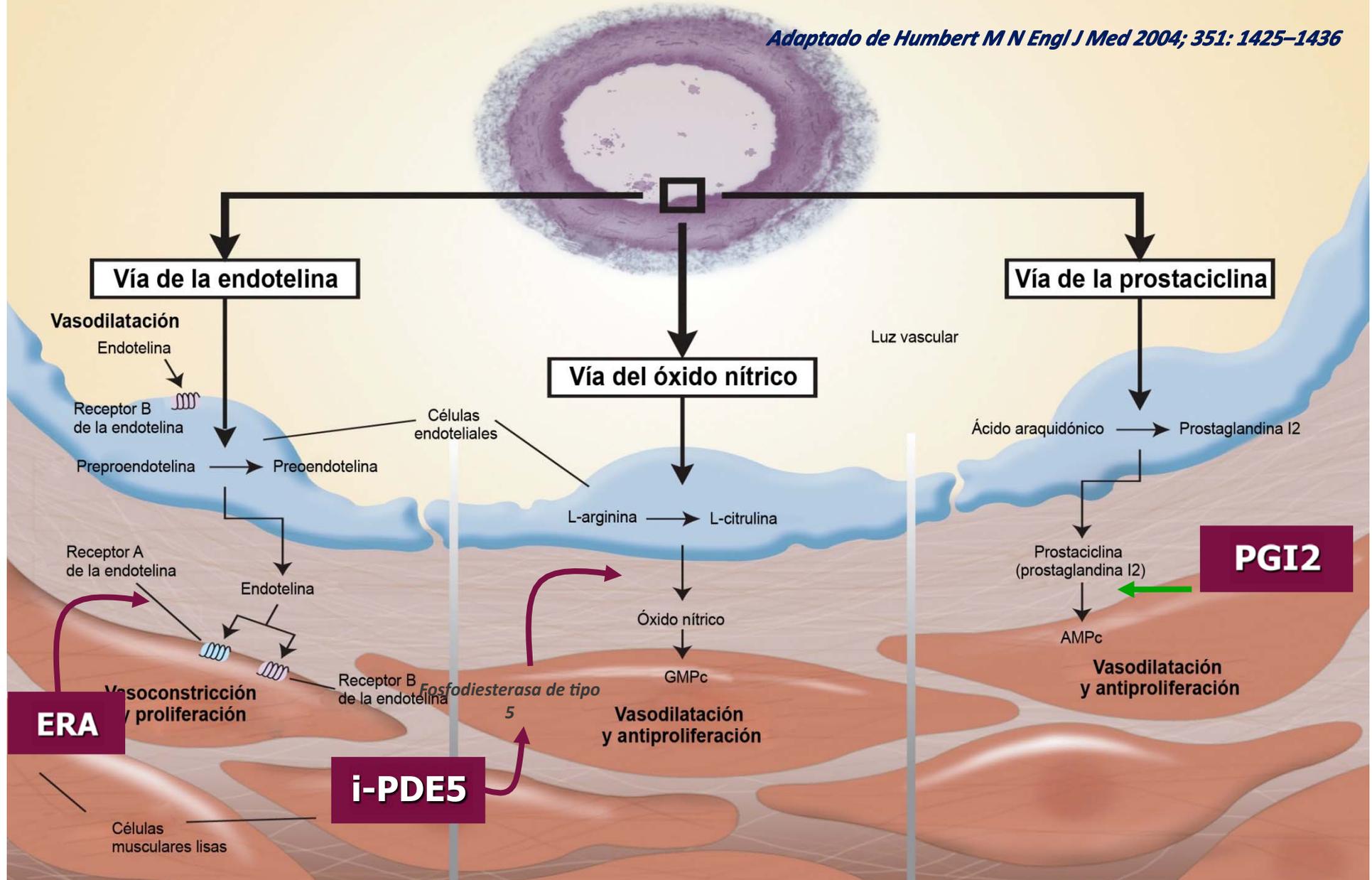
Interacciones farmacológicas (HAP). Qué sabemos y qué hacemos

Justificación del tratamiento combinado

- ❑ La fisiopatología del HAP se explica por tres vías principales
- ❑ Los fármacos disponibles actualmente actúan específicamente sobre una u otra de estas vías

Interacciones farmacológicas (HAP). Qué sabemos y qué hacemos

Adaptado de Humbert M N Engl J Med 2004; 351: 1425-1436



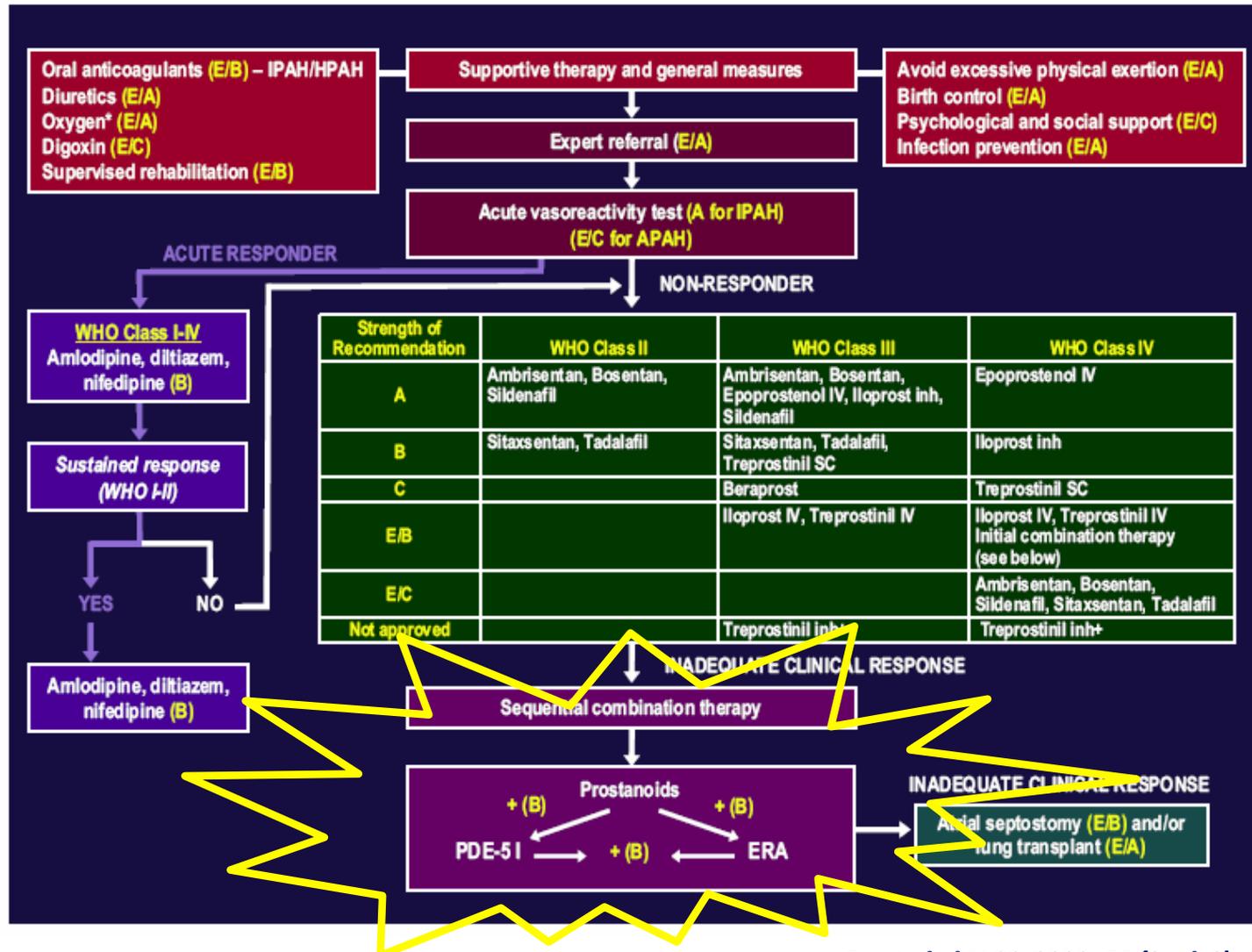
Interacciones farmacológicas (HAP). Qué sabemos y qué hacemos

Justificación del tratamiento combinado

- La fisiopatología del HAP se explica por tres vías principales
- Los fármacos disponibles actualmente actúan específicamente sobre una u otra de estas vías
- Los fármacos suelen perder eficacia a lo largo de la evolución de la enfermedad
- La utilización de una combinación de los tratamientos actuales para la HAP puede producir mejoría clínica

Interacciones farmacológicas (HAP). Qué sabemos y qué hacemos

Algoritmo de tratamiento de la HAP basado en evidencia



Interacciones farmacológicas (HAP). Qué sabemos y qué hacemos

Tratamiento combinado

VENTAJAS

- Mayor eficacia (efecto sinérgico entre ambos fármacos)
- Reducción de dosis (y disminución de efectos adversos)
- Actuación en puntos diferentes de la HAP

INCONVENIENTES

- Reducción de la eficacia de uno/ambos fármacos (empeoramiento)
- Aumento del riesgo o de gravedad de los efectos adversos
- Empeoramiento de comorbilidad



Interacciones farmacológicas (HAP). Qué sabemos y qué hacemos

Clasificación de las interacciones farmacológicas.

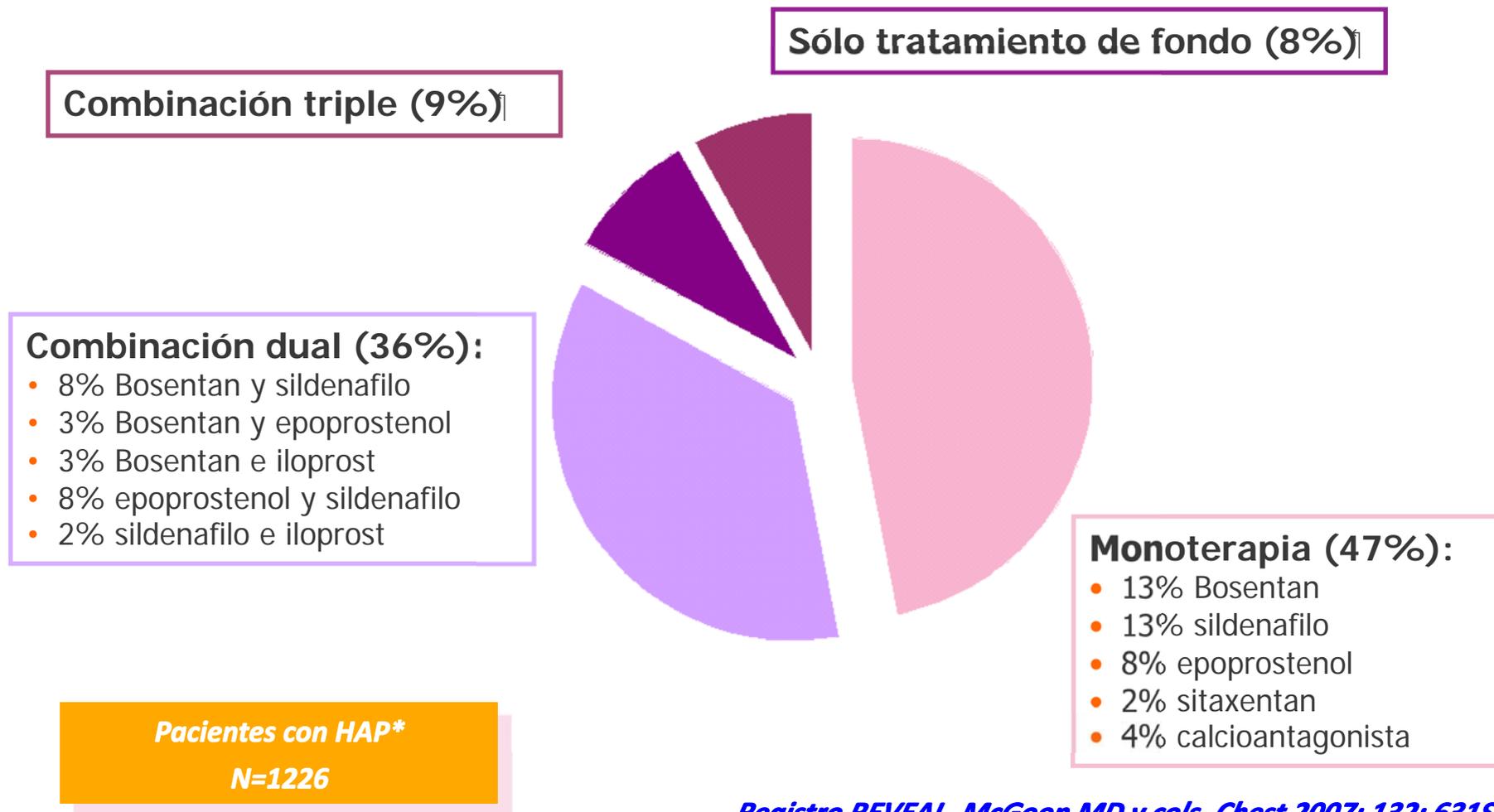
- ❑ Interacciones farmacéuticas
- ❑ Interacciones farmacodiámicas.
- ❑ Interacciones farmacocinéticas
 - ✓ *Absorción*
 - ✓ *Transporte*
 - ✓ *Distribución*
 - ✓ *Metabolización*
 - ✓ *Excreción*

Interacciones farmacológicas (HAP). Qué sabemos y qué hacemos

Interacciones farmacológicas (IF) en la HAP

- ❑ Fármacos específicos para la HAP que interactúen entre sí
 - ✓ *p. ej., AREs, AgPDE5, prostanoïdes*
- ❑ Fármacos específicos para la HAP y tratamientos de fondo
 - ✓ *p. ej., warfarina, digitálicos*

Interacciones farmacológicas (HAP). Qué sabemos y qué hacemos



Registro REVEAL. McGoan MD y cols. Chest 2007; 132: 631S

Interacciones farmacológicas (HAP). Qué sabemos y qué hacemos

Pacientes con HAP

N=90

Sólo tratamiento de fondo (15%)

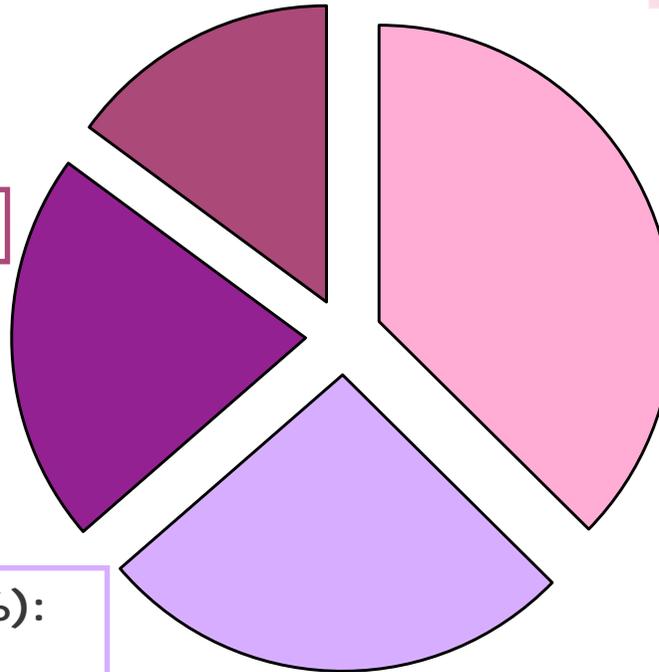
Combinación triple (22%)

Monoterapia (38%):

- 17% Bosentan
- 4% Sildenafil
- 13% Epoprostenol
- 2% Sitaxentan
- 1% Iloprost inh

Combinación dual (26%):

- 4% Bosentan y sildenafil
- 4% Bosentan y epoprostenol
- 5% Bosentan e iloprost
- 3% epoprostenol y sildenafil
- 5% sildenafil e iloprost
- 1% Sitaxentan e Iloprost
- 2% Sitaxentán y epoprostenol



HAP. Serie Unidad de Colagenosis e HTTP. H.U. Virgen del Rocío.

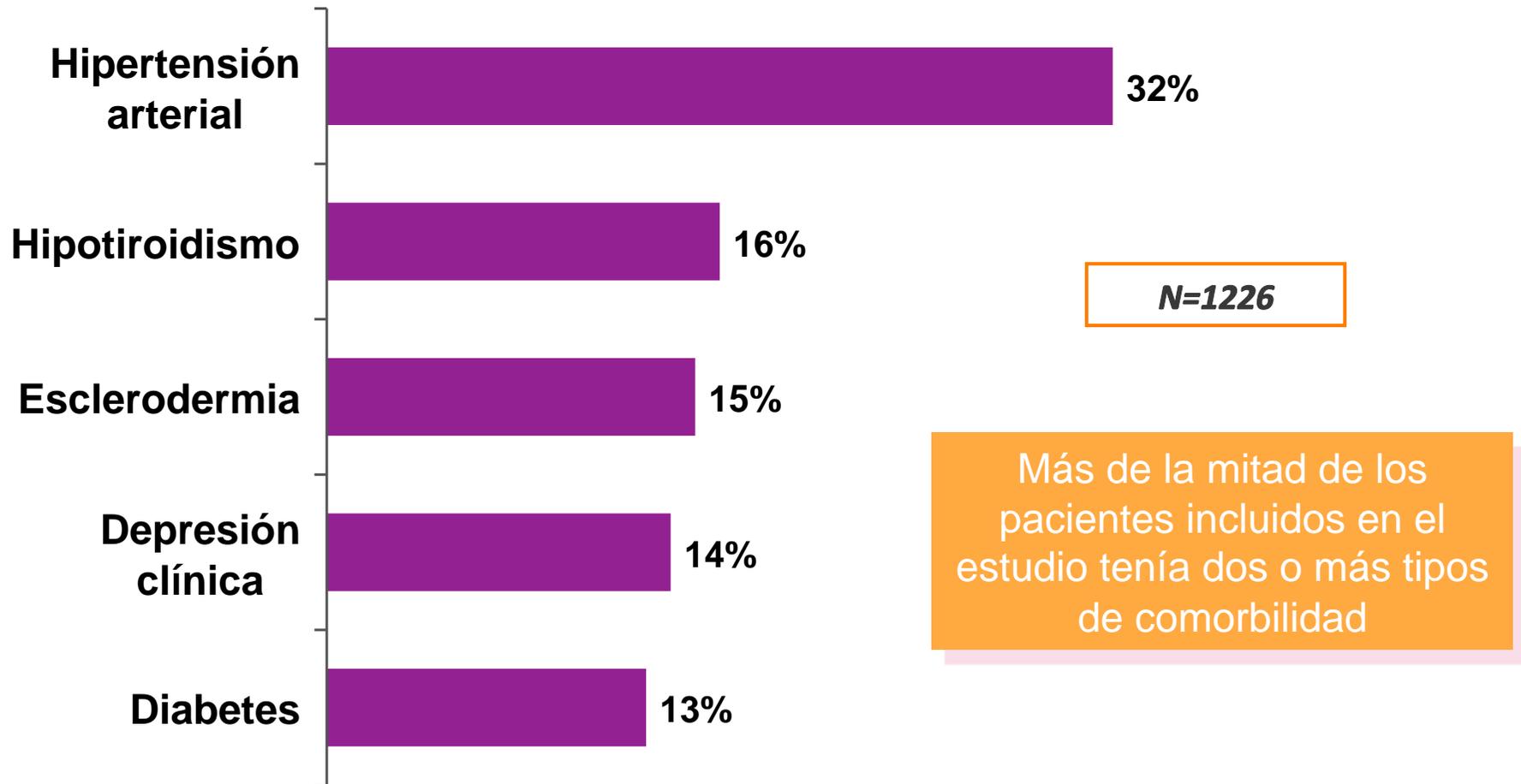
Interacciones farmacológicas (HAP). Qué sabemos y qué hacemos

Interacciones farmacológicas (IF) en la HAP

- Fármacos específicos para la HAP que interactúen entre sí
 - ✓ p. ej., AREs, AgPDE5, prostanoïdes
- Fármacos específicos para la HAP y tratamientos de fondo
 - ✓ p. ej., warfarina, digitálicos
- Fármacos específicos para la HAP y anticonceptivos orales
- Fármacos para la HAP y tratamientos para la comorbilidad
 - ✓ *p. ej., conectivopatías, diabetes, hiperlipemia, SIDA*

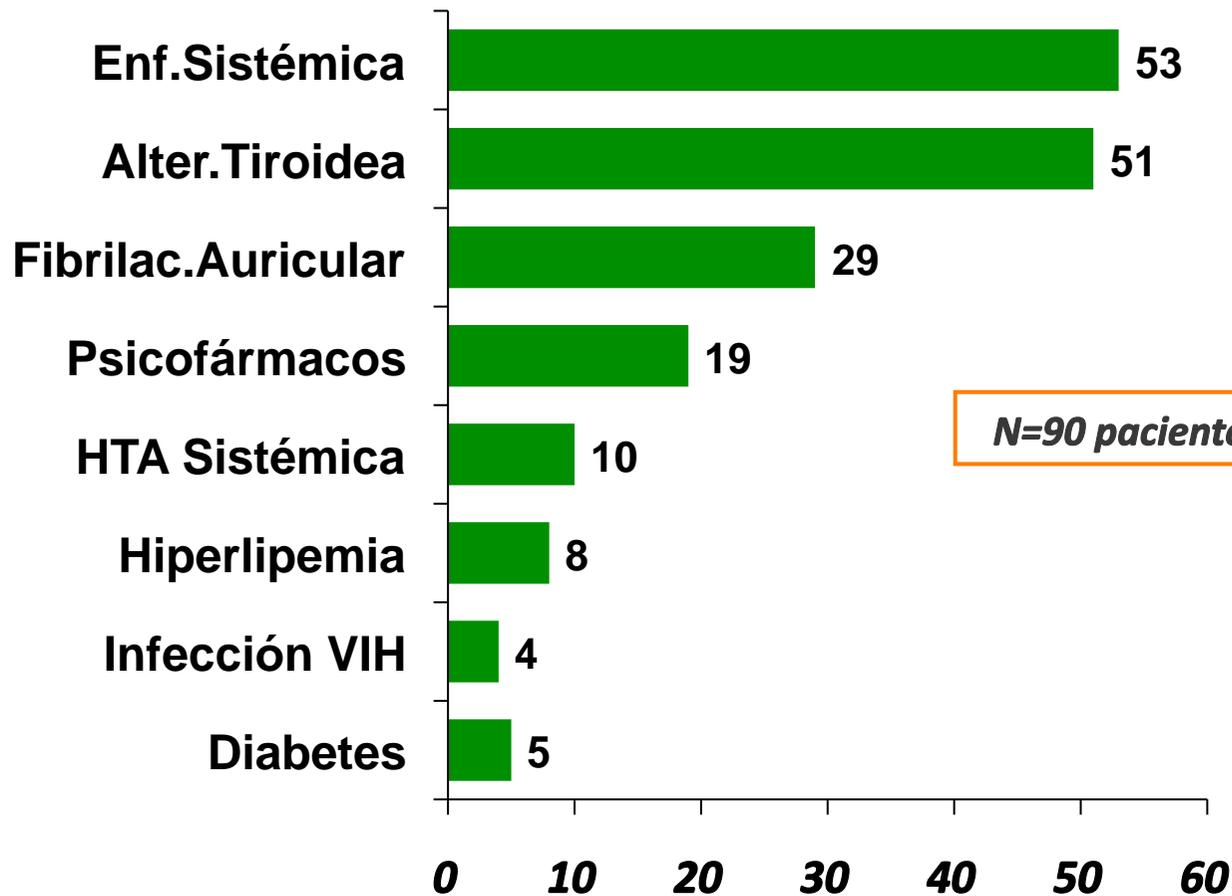
Interacciones farmacológicas (HAP). Qué sabemos y qué hacemos

Comorbilidad en pacientes con HAP:



Interacciones farmacológicas (HAP). Qué sabemos y qué hacemos

Comorbilidad en pacientes con HAP (%):



HAP. Serie de la Unidad de Colagenosis e HTP. H.U. Virgen del Rocío.

Interacciones farmacológicas (HAP). Qué sabemos y qué hacemos

Vías metabólicas principales relacionadas con IF.

❑ Citocromo P-450 (**CYP450**)

SUSTRATO DE DIGOXINA Y CICLOSPORINA

de enzimas responsables del metabolismo de fármacos

Los CYP3A son la subfamilia

Metabolizan ~50% de los fármacos de uso clínico

BLOQUEADOS POR ESTATINAS, CICLOSPORINA, INHIBIDORES DE PROTEASAS, TUBERCULOSTÁTICOS

❑ Transportadores de fármacos como la glucoproteína P (**gp-P**)

❑ Polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (**OATP**)

❑ Bomba exportadora de sales biliares (**BSEP**)

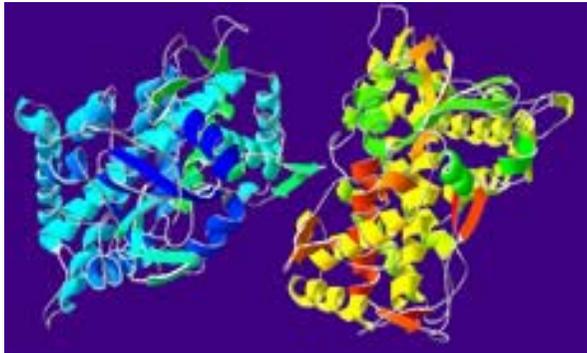
Interacciones farmacológicas (HAP). Qué sabemos y qué hacemos

Vías metabólicas principales relacionadas con IF.

- ❑ **Citocromo P-450 (CYP450)**
 - ✓ superfamilia de enzimas responsables del metabolismo de muchos fármacos
 - ✓ Los CYP3A son la subfamilia más importante
 - *Metabolizan ~50% de los fármacos de uso clínico*
- ❑ **Transportadores de fármacos**, como la glucoproteína P (*gp-P*)
- ❑ **Polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP)**
- ❑ **Bomba exportadora de sales biliares (BSEP)**

Interacciones farmacológicas (HAP). Qué sabemos y qué hacemos

Citocromo P450 (CYP450)



CYP1A1
CYP2C9
CYP2C19
CYP2D6
CYP2E1
CYP3A4

Inhibición

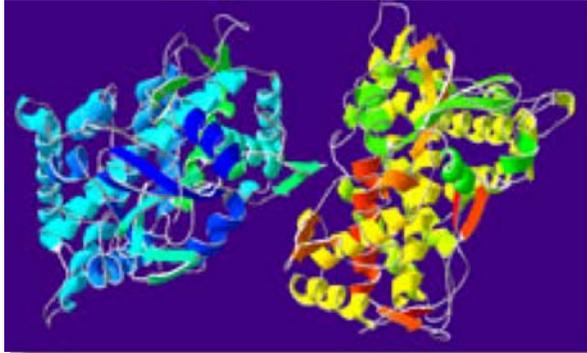
Amiodarona
Fluoxetina, sertralina, fluvoxamina
Itraconazol, ketoconazol
Omeprazol
Quinidina, verapamil, diltiazem
Ritonavir, saquinavir
Eritromicina, claritromicina,
Ciprofloxacina, norfloxacina
Estrógenos
Alcohol (**agudo**)

Inducción

Carbamazepina
Dexametasona, prednisona
Fenobarbital fenitoína, etosuximida
Ciclobenzaprina
Rifampicina
Troglitazona
Tabaco
Alcohol (**crónico**)

Interacciones farmacológicas (HAP). Qué sabemos y qué hacemos

Citocromo P450 (CYP450)



CYP1A1
CYP2C9
CYP2C19
CYP2D6
CYP2E1
CYP3A4

Inhibición



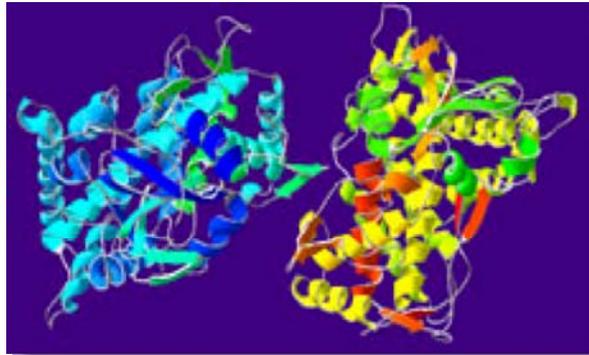
Amiodarona
Fluoxetina, sertralina, fluvoxamina
Itraconazol, ketoconazol
Omeprazol
Quinidina, verapamil, diltiazem
Ritonavir, saquinavir
Eritromicina, claritromicina,
Ciprofloxacina, norfloxacina
Estrógenos
Alcohol (agudo)



Carbamazepina
Dexametasona, prednisona
Fenobarbital fenitoína, etosuximida
Ciclobenzaprina
Rifampicina
Troglitazona
Tabaco
Alcohol (crónico)

Interacciones farmacológicas (HAP). Qué sabemos y qué hacemos

Citocromo P450 (CYP450)



CYP1A1
CYP2C9
CYP2C19
CYP2D6
CYP2E1
CYP3A4

Inhibición



Pomelo

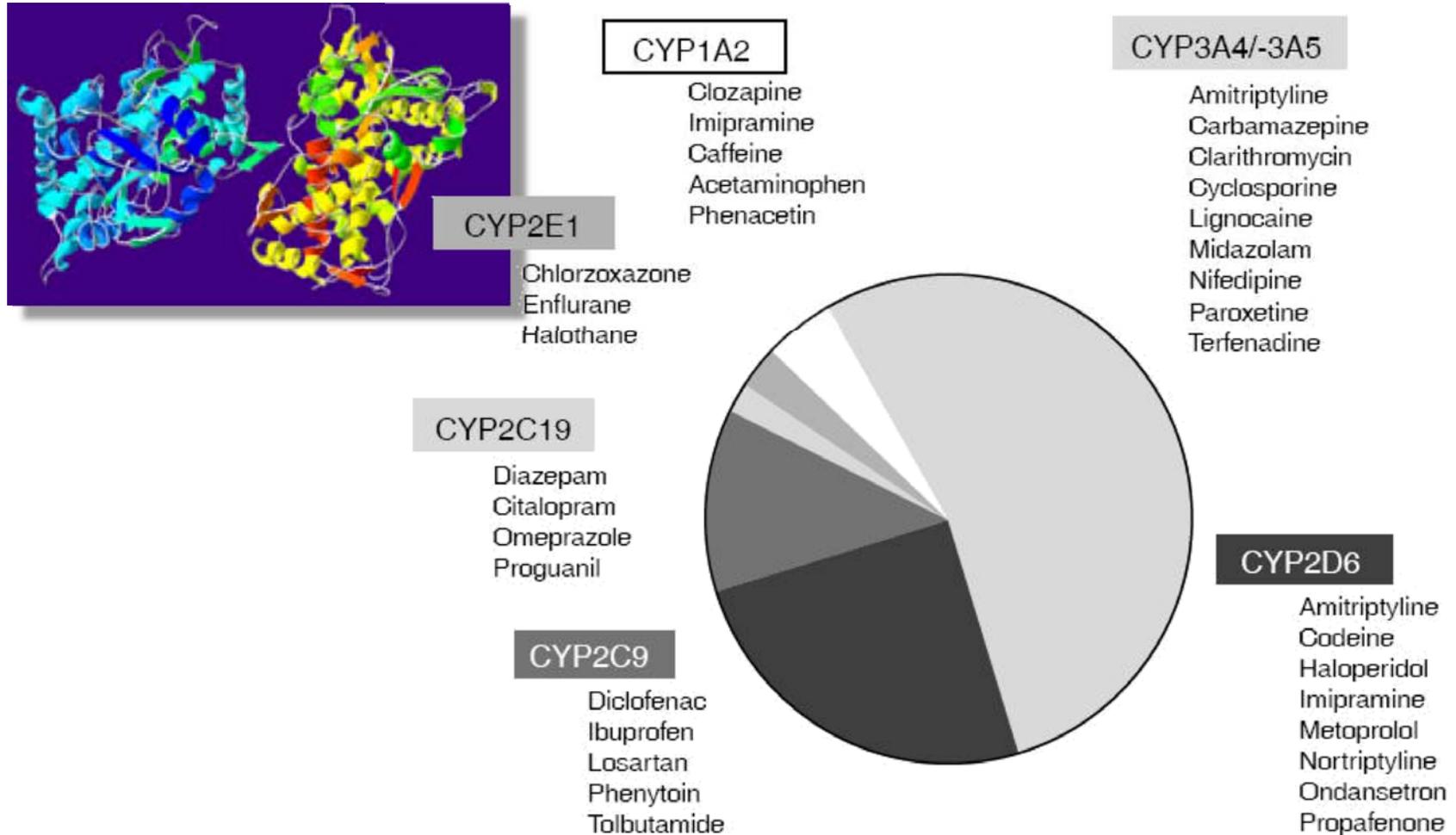
Inducción



Hipérico (hierba de S. Juan)

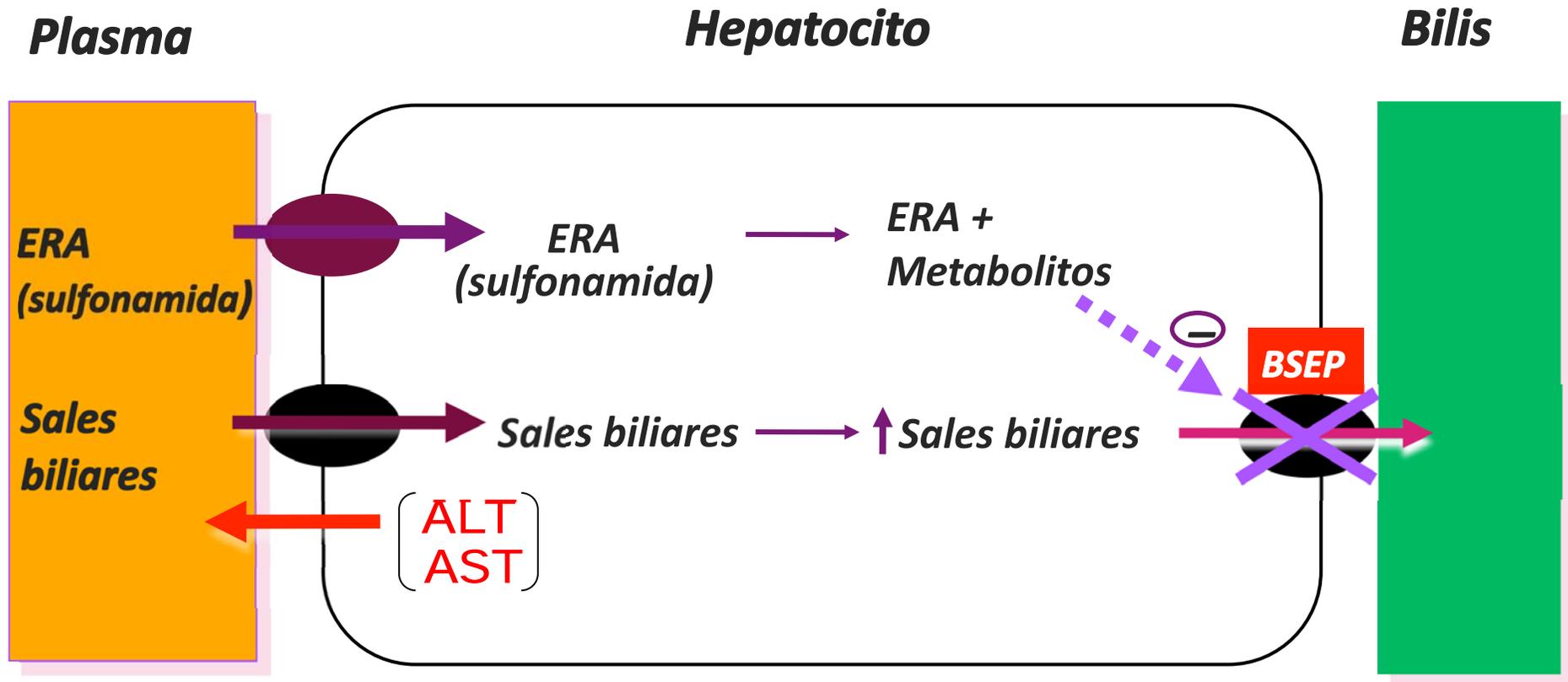
Interacciones farmacológicas (HAP). Qué sabemos y qué hacemos

Citocromo P450 (CYP450)



Interacciones farmacológicas (HAP). Qué sabemos y qué hacemos

Bloqueo de la bomba de excreción de sales biliares por ERAs sulfónicas



Interacciones farmacológicas (HAP). Qué sabemos y qué hacemos

Principales vías metabólicas inducidas o inhibidas

Clave:

- Sin interacción conocida

X Interacción posible conocida

	CYP3A4	CYP2C9	CYP2D6	CYP2C8	CYP3A5	CYP2E1	CYP2C19	OATP	Glucoprot. P
Epoprostenol (Flolan®)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Iloprost (Ventavis®)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Treprostinil (Remodulin®)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sildenafil (Revatio®)	X	X	-	-	-	-	-	-	-
Bosentan (Tracleer®)	X	X	-	-	-	-	X	-	X
Sitaxentan (Thelin®)	X	X	-	X	X	-	X	X	-
Ambrisentan (Volibris®)	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Inhibidores del OATP : inhibidores del polipéptido transportador de aniones orgánicos.

Interacciones farmacológicas (HAP). Qué sabemos y qué hacemos

Posibles IF en el tratamiento de la HTP

Clave:

- Sin interacción conocida

X interacción posible conocida

	Inhibidores plaquetarios	Anticoagulantes	Estatinas	Digoxina	AINE	Sulfonilureas	Pioglitazona	Barbituricos	Tratamiento del VIH (ITI)	Inhibidores de la proteasa	Antifúngicos (azoles)	Ciclospor. A	Anticoncepcionales orales
Epoprostenol (Flolan®)	X	-	-	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Iloprost (Ventavis®)	X	-	-	-	X	-	-	-	-	-	-	-	-
Treprostinil Remodulin®)	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sildenafil (Revatio®)	-	-	-	-	-	-	-	X	-	-	X	-	-
Bosentan (Tracleer®)	-	X	X	-	-	X	-	X	X	X	X	X	X
Sitaxentan (Thelin®)	-	X	X	-	-	-	-	-	-	-	-	X	X
Ambrisentan (Volibris®)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X/-	X/-	-

ITI: inhibid.de transcriptasa inversa; ISRS: inhibi.select.captación de serotonina; ATC: antidepres.tricíclicos.

Interacciones farmacológicas (HAP). Qué sabemos y qué hacemos

Interacciones con PROSTANOIDES

- ❑ **Antiagregantes:** ↑ del riesgo de hemorragias
- ❑ **Anticoagulantes:** ↑ del riesgo de hemorragias
- ❑ **Digoxina:** ↑ potencial de digoxinemia
- ❑ **Nitratos e hipotensores:** hipotensión
- ❑ **Vasodilatadores específicos (HAP):** hipotensión

Interacciones farmacológicas (HAP). Qué sabemos y qué hacemos

Interacciones con SILDENAFILO

- ❑ **Bosentan:** ↓ 63% concentración de sildenafil ; ↑ 50% de bosentan
- ❑ **Carbamacepina, fenitoína, fenobarbital:** ↓ concentración de sildenafil.
- ❑ **Antirretrovirales** (*saquinavir y ritonavir*): ↑ de concentración de sildenafil
- ❑ **Estatinas:** ↑ de la concentración de sildenafil y de estatinas (*riesgo de rabiomiolisis*)
- ❑ **Antimicóticos** (*azoles*) **eritromicina**, o **cimetidina:** ↑ de la concentración de sildenafil
- ❑ **Nitratos e hipotensores:** hipotensión

Interacciones farmacológicas (HAP). Qué sabemos y qué hacemos

Interacciones con TADALAFILO

- ❑ **Bosentan:** ↓ 27 % concentración de tadalafilo; *no se altera* la de bosentan
- ❑ **Carbamacepina, fenitoína, fenobarbital:** *posiblemente* ↓ concentración de tadalafilo.
- ❑ **Antirretrovirales** (*ritonavir ¿saquinavir ?*): ↑ de concentración de tadalafilo.
- ❑ **Estatinas:** ausencia de elevación de concentración de lovastatina (*< riesgo de rabdomiolisis que con sildenafil*)
- ❑ **Antimicóticos** (*azoles*) *¿eritromicina?*, o *¿cimetidina?*: ↑ de la concentración de tadalafilo.
- ❑ **Nitratos e hipotensores:** hipotensión.

Interacciones farmacológicas (HAP). Qué sabemos y qué hacemos

Interacciones con BOSENTAN

- ❑ **Sildenafil:** ↓(63%) concentración de sildenafil ↑(50%) de bosentan
- ❑ **Ciclosporina:** ↓ (50%) concentración de CyA; ↑(x4) de bosentan (*Contraindicación*)
- ❑ **Antimicóticos (azoles), amiodarona, eritromicina, inhib.de proteasas:** ↑concentración de bosentan (*Contraindicación potencial; relativa para inhibid. de proteasas*)
- ❑ **Antidiabéticos (sulfonamidas):** ↓ de ambos; ↑ GOT/GPT (*Contraindicación*)
- ❑ **Warfarina:** ↓ concentración de warfarina (*sin cambios de INR*)
- ❑ **Estatinas:** ↓ (30%) concentración de estatinas
- ❑ **Anticonceptivos:** ↓ de eficacia (*Riesgo de embarazo*)
- ❑ **Antihipertensivos:** hipotensión

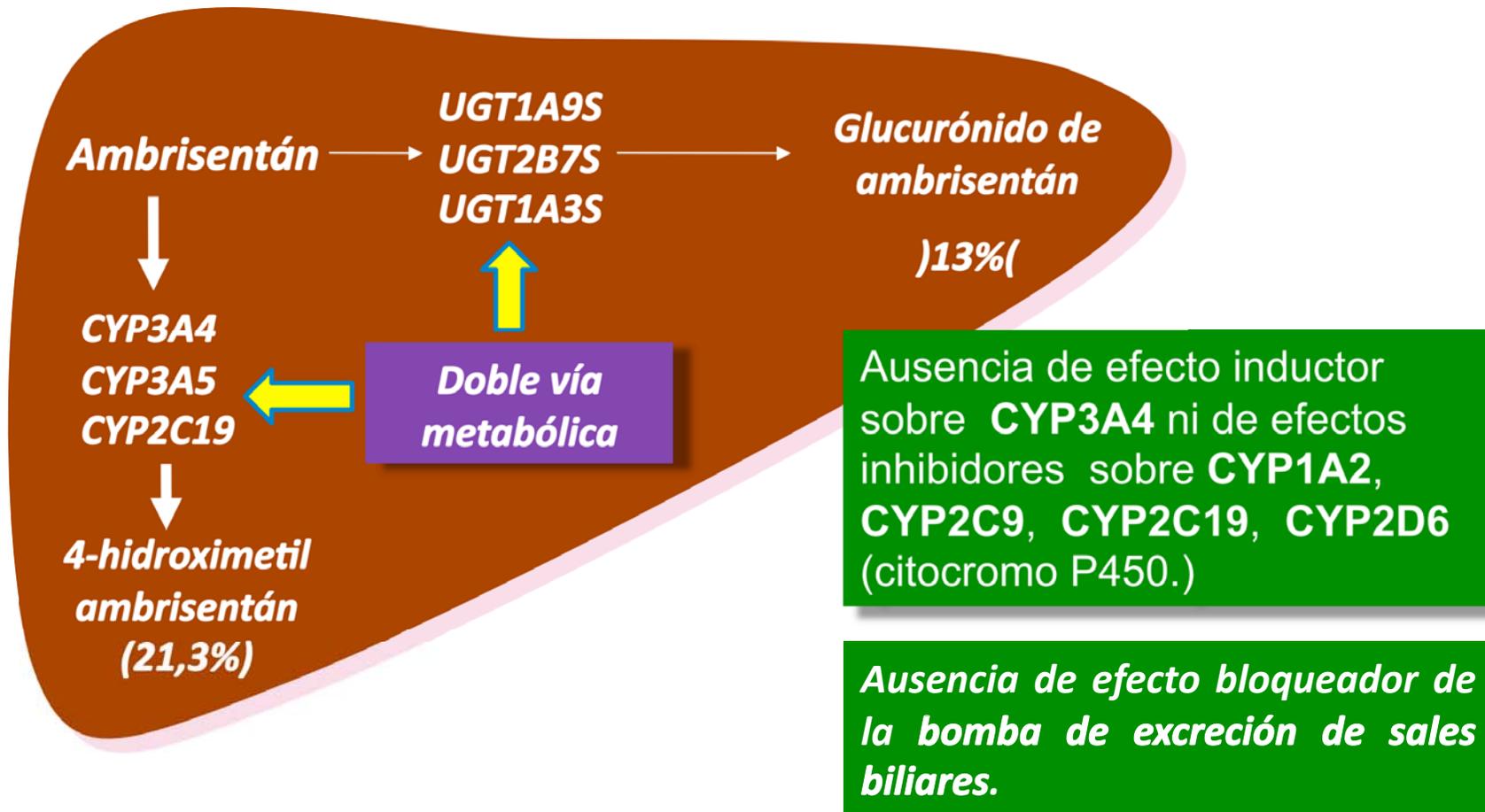
Interacciones farmacológicas (HAP). Qué sabemos y qué hacemos

Interacciones con SITAXENTAN

- ❑ **Warfarina:** ↑↑ efecto anticoagulante (*dosis inicial de warfarina reducida en un 80%*)
- ❑ **Sildenafil:** ↑ (28%) concentración de sildenafil (*no modificación significativa de sitaxentan*)
- ❑ **Anticonceptivos:** ↑ concentración de estrógenos (*↑ riesgo de trombosis*)
- ❑ **Ciclosporina:** ↑ 67 % concentración de sitaxentan (*Contraindicación*)
- ❑ **Hipotensores:** hipotensión

Interacciones farmacológicas (HAP). Qué sabemos y qué hacemos

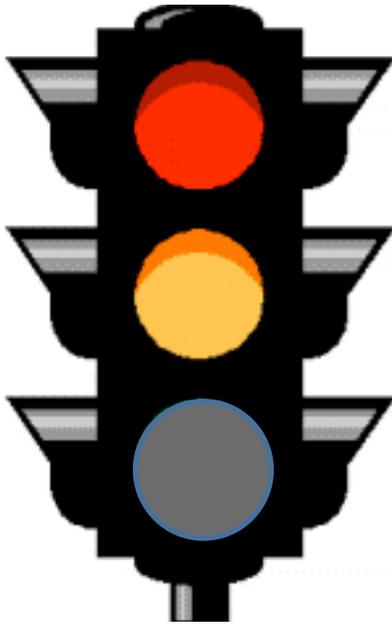
Interacciones con AMBRISENTAN



Interacciones farmacológicas (HAP). Qué sabemos y qué hacemos

Y...¿qué podemos hacer?

Interacciones farmacológicas (HAP). Qué sabemos y qué hacemos



- ❑ **Considerar todas las posibles IF antes de introducir un nuevo fármaco.**
- ❑ **Escoger, entre los más eficaces, los fármacos más seguros**
- ❑ **Valorar, ante todo empeoramiento o aparición de efecto adverso, la posibilidad de IF.**
- ❑ **Cumplir escrupulosamente las recomendaciones de farmacovigilancia en todos los pacientes sometidos a tratamiento combinado**
- ❑ **Extremar aún mas la vigilancia cuando el empleo de fármacos potencialmente causantes de IF es inevitable.**

Interacciones farmacológicas (HAP). Qué sabemos y qué hacemos



Y... tener siempre a mano una buena guía de consulta.

sanchezroman@telefonica.net