

CAPÍTULO III

Interacciones farmacológicas en el tratamiento de la EPOC

S. ALONSO CASTELLANOS, M. UBEIRA IGLESIAS, C. PÉREZ TÁRRAGO,
C.J. DUEÑAS GUTIÉRREZ Y J. MONTES SANTIAGO

Introducción

Los problemas relacionados con los medicamentos (PRM) se definen como “eventos o circunstancias que involucran a la farmacoterapia, que real o potencialmente interfieren con los resultados esperados en salud”. Los PRM se asocian con morbilidad significativa, disminución de calidad de vida, mortalidad y son una causa importante de ingresos hospitalarios y costes sanitarios. Entre los PRM encontramos las interacciones farmacológicas.

Una interacción farmacológica se produce cuando la actividad o el efecto de un fármaco se ve alterada por la presencia o por la acción de otro. La frecuencia con que aparece y la intensidad del efecto van a determinar la importancia clínica de la interacción. El efecto de un medicamento puede alterarse además por alimentos, plantas medicinales, la enfermedad o las características propias del paciente. En este sentido, el paciente con EPOC es un paciente de gran complejidad debido a la gran cantidad de comorbilidades que presenta, lo que incrementa la probabilidad de interacciones farmacológicas potencialmente graves.

Los fármacos cuyo fracaso terapéutico o toxicidad pueda suponer un riesgo vital para el paciente son los que pueden presentar

interacciones graves, más aún si tienen un intervalo terapéutico (margen entre eficacia y toxicidad) estrecho.

Los ensayos clínicos frecuentemente excluyen a pacientes con EPOC, por lo que la mayoría de la información se obtiene de estudios observacionales. A esto hay que sumar que los datos sobre interacciones varían ampliamente en cuanto a su calidad y fiabilidad, y la gran mayoría se obtienen a partir de estudios observacionales o de casos clínicos. Todo esto impide la realización de recomendaciones con alto grado de evidencia, por lo que se ha preferido realizar recomendaciones de utilización. Así se establece:

- X: evitar la asociación. Hay datos que demuestran que la interacción tiene una importante significación clínica. El balance beneficio/riesgo es negativo para esa asociación.
- D: modificar tratamiento. Hay datos que demuestran que la interacción tiene una importante significación clínica. Habrá que considerar las características específicas de cada paciente para conocer el balance beneficio/riesgo del uso concomitante de los fármacos. Será necesario hacer modificaciones del tratamiento como cambios de dosis o cambio de fármacos, así como una monitorización estrecha del paciente.
- C: monitorizar estrechamente al paciente. Los datos demuestran que hay una interacción, pero habitualmente el balance beneficio/riesgo es positivo. Es necesario un estrecho seguimiento del paciente para identificar potenciales efectos negativos. Los ajustes de dosis para 1 o los 2 fármacos serán necesarios en una minoría de pacientes.

En cualquier caso es preciso tener en cuenta que cada individuo puede responder de forma distinta a cada fármaco o combinación de fármacos, por lo que un enfoque inicial conservador es, a menudo, el más seguro.

A continuación se presentan a modo de resumen las posibles interacciones de estos fármacos con la terapéutica del resto de comorbilidades descritas en capítulos anteriores (en algún caso se han comentado interacciones con fármacos no incluidos en anteriores capítulos por su especial interés). Solo se han considerado las interacciones de especial relevancia clínica.

Interacciones de los agonistas beta 2

La primera consideración a tener en cuenta es evitar la asociación de 2 fármacos agonistas beta 2 de acción larga, por un posible riesgo de sobredosificación que se ha visto asociado a episodios cardiovasculares e incluso muertes. Las principales interacciones son las siguientes:

Bloqueadores beta-agonistas beta 2

Los bloqueadores beta (bloqueadores alfa-beta, bloqueadores beta y bloqueadores beta cardiosselectivos) presentan una gran cantidad de interacciones medicamentosas. En general van a antagonizar el efecto de los agonistas beta 2. En el caso de los bloqueadores alfa-beta (carvedilol, labetalol) se debe considerar un cambio de tratamiento y, si no es posible, monitorizar al paciente esperando una reducción del efecto broncodilatador. Los bloqueadores beta no selectivos están totalmente contraindicados tanto en administración sistémica como oftálmica (aunque la cantidad de bloqueador beta que pasa a la circulación sistémica tras la instilación ocular es muy escasa, persiste el riesgo de interacción farmacológica). En casos excepcionales se podría recurrir a los bloqueadores beta cardiosselectivos, evitando altas dosis. El celiprolol (bloqueador beta de tercera generación) puede ser de

especial utilidad por su efecto agonista beta 2, aunque sigue siendo necesario tomar precauciones.

Betahistina-agonistas beta 2

La betahistina (agonista H1) puede provocar broncoconstricción y otros efectos sobre el músculo liso, con la posible disminución del efecto terapéutico de los agonistas beta 2.

Inhibidores de la monoaminoxidasa-agonistas beta 2

Los fármacos inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) pueden potenciar los efectos tóxicos cardiovasculares de los agonistas beta 2.

Simpaticomiméticos-agonistas beta 2

La asociación de 2 simpaticomiméticos puede incrementar la aparición de efectos adversos relacionados con el sistema cardiovascular (aumento de la presión arterial, taquicardia, etc.), por lo que será necesaria una monitorización del paciente.

Antidepresivos tricíclicos-agonistas beta 2

Los efectos adversos de los agonistas beta 2 pueden verse potenciados con esta asociación, principalmente los relacionados con el sistema cardiovascular.

El salmeterol se metaboliza fundamentalmente por el citocromo P450 (CYP) 3A4, por lo que los inhibidores de este CYP podrían incrementar sus concentraciones séricas, con un riesgo poten-

cial de toxicidad. Es necesario evitar su asociación con inhibidores potentes y monitorizar al paciente en inhibidores moderados de esta enzima (anexo 1).

El tratamiento con agonistas beta 2 puede producir una hipopotasemia potencialmente grave, principalmente en tratamiento concomitante con derivados de la xantina, corticoides o diuréticos no ahorradores de potasio, lo que hace necesario monitorizar los efectos cardiacos asociados a esta.

Los agonistas beta 2 de acción larga son prolongadores del intervalo QT. Es difícil determinar el riesgo que tienen los fármacos de producir este efecto, puesto que la mayoría de los datos provienen de casos clínicos o estudios observacionales con series pequeñas de pacientes. En cualquier caso, las recomendaciones incluyen evitar la asociación de formoterol e indacaterol con fármacos de alto riesgo de prolongar el intervalo QT, o modificar el tratamiento si la asociación es con un fármaco de riesgo moderado (anexo 1). En el caso del salmeterol se debe evitar la asociación si es posible y, en casos estrictamente necesarios, se podría utilizar bajo una estrecha monitorización del ritmo cardíaco. En la tabla 1 se resumen las principales interacciones.

Interacciones de los inhibidores de la 4-fosfodiesterasa

Roflumilast es el único miembro de una nueva clase de fármacos, los inhibidores de la 4-fosfodiesterasa. Debido a su reciente comercialización, los datos disponibles sobre efectos adversos e interacciones son limitados, por lo que es necesaria una especial monitorización de los pacientes en tratamiento con este medicamento.

En el metabolismo de roflumilast intervienen las isoenzimas CYP3A4 y CYP1A2. Cualquier medicamento que modifique cual-

quiera de estas isoenzimas podrá dar lugar a una interacción farmacológica (anexo I).

En este sentido, la coadministración de inductores potentes del CYP3A4 y roflumilast induce una disminución en la exposición sistémica de este y de su metabolito activo, pudiendo reducir el efecto terapéutico del fármaco. Las recomendaciones incluyen evitar la asociación de roflumilast con inductores potentes de la isoenzima (como rifampicina, carbamazepina, fenitoína y fenobarbital) y extremar las precauciones con inhibidores moderados de este, pudiendo ser necesario, en estos casos, el aumento de dosis en función de la respuesta clínica. Se debe advertir al paciente que comunique la aparición de síntomas indicativos de un mal control de la EPOC. De especial consideración es el hipérico o hierba de San Juan (inductor del CYP3A4) puesto que, al ser un principio activo que aparece tanto en medicamentos sin receta como en productos de fitoterapia, a menudo no se tiene presente en la aparición de potenciales interacciones. Es importante insistir a los pacientes en la notificación de todos los medicamentos que estén utilizando.

En el sentido contrario, la asociación de un inhibidor de esta isoenzima (cimetidina, fluvoxamina o ciprofloxacino) con roflumilast conllevará un aumento de las concentraciones séricas de este último, incrementando las posibilidades de aparición de efectos adversos causados por roflumilast. Se debe monitorizar la aparición o empeoramiento de síntomas depresivos, pérdida de peso, diarrea, náuseas o cefalea.

Inmunosupresores-roflumilast

Roflumilast y su metabolito podrían potenciar el efecto inmunosupresor de estos fármacos. Debido a la falta de experiencia clínica se recomienda extremar las precauciones en el uso concomitante

Tabla 1. Interacciones de los agonistas beta 2

	Acción corta		Acción larga ^a		Acción larga ^b	
	Salbutamol	Terbutalina	Formoterol	Salmeterol	Indacaterol	
Bloqueadores alfa-beta	D	D	D	D	D	D
Bloqueadores beta I selectivos	C	C	C	C	C	C
Bloqueadores beta no selectivos	X	X	X	X	X	X
Betahistina	C	C	C	C	C	C
Derivados de la xantina			C		C	C
Corticoides sistémicos			C		C	C
Diuréticos de asa y tiazídicos	C	C	C	C	C	C
Fármacos que prolongan el intervalo QT			X/D	D/C	X/D	X/D
IMAO	C	C	C	C	C	C
Inhibidores del CYP 3A4				X/C		
Simpatomiméticos	C	C	C		C	C
Antidepresivos tricíclicos	C	C	C	C	C	C

CYP: citocromo P450; IMAO: inhibidores de la monoaminoxidasa.

^aCada 12 h.

^bCada 24 h.

(esta recomendación no se aplica a corticoides inhalados ni al uso a corto plazo de corticoides sistémicos).

En la tabla 2 se resumen las principales interacciones con significación clínica.

Interacciones de los anticolinérgicos

En la tabla 3 se muestran las interacciones de los anticolinérgicos.

Anticolinérgicos

La administración de bromuro de aclidinio, ipratropio, glicopirronio o tiotropio junto a otros fármacos anticolinérgicos (antiparkinsonianos, antidepresivos tricíclicos, IMAO, neurolépticos, toxina botulínica) puede potenciar los efectos anticolinérgicos (retención urinaria, estreñimiento, boca seca, taquicardia, aumento de riesgo de glaucoma, etc.) y puesto que no se ha evaluado la posible interacción, la recomendación es de no asociación. En caso de no tener alternativa terapéutica se recomienda monitorizar al paciente.

Atenolol

El glicopirrolato puede aumentar la concentración sérica de atenolol haciendo necesaria una reducción de la dosis así como una estrecha monitorización del paciente buscando signos de un bloqueo beta excesivo.

Diuréticos tiazídicos

Los anticolinérgicos pueden aumentar las concentraciones séricas de los diuréticos tiazídicos, por lo que se debe monitorizar un exceso de respuesta al diurético.

Tabla 2. Interacciones de los inhibidores de la 4 fosfodiesterasa

	Roflumilast
Cimetidina	C
Ciprofloxacino	C
Inductores potentes del CYP 3A4	X
Fluvoxamina	C
Hipérico (inductor del CYP 3A4)	D
Inmunosupresores	D

CYP: citocromo P450.

Tabla 3. Interacciones de los anticolinérgicos

	Aclidinio, bromuro	Ipratropio	Glicopirronio	Tiotropio
Anticolinérgicos	X	X	C	X
Atenolol			C	
Diuréticos tiazídicos	C	C	C	C
Haloperidol			D	
Inhibidores de la acetilcolinesterasa (centrales)	C	C	C	C
Levodopa			C	
Metformina			C	
Cloruro de potasio	X	X	X	X
Topiramato	C	C	C	C

Haloperidol

El glicopirrolato puede disminuir la concentración sérica de haloperidol, con una probable disminución de la respuesta a este. Se monitorizará al paciente en caso de uso concomitante.

Inhibidores centrales de acetilcolinesterasa

Los anticolinérgicos se oponen al efecto terapéutico de los inhibidores centrales de la acetilcolinesterasa (donepezilo, rivastigmina, galantamina) utilizados en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Se debe monitorizar el efecto terapéutico de ambos grupos durante el uso concomitante.

Levodopa

El glicopirrolato puede disminuir la concentración sérica de levodopa con una probable disminución del efecto terapéutico, pudiendo ser necesario un aumento de dosis de esta.

Metformina

El glicopirrolato puede aumentar la concentración sérica de metformina pudiendo aparecer signos/síntomas de hipoglucemia. Monitorizar estrechamente al paciente y disminuir dosis de metformina en caso necesario.

Potasio

Se ha descrito que las formas orales de potasio pueden provocar ulceración intestinal. Se ha notificado que los fármacos anticolinérgicos pueden potenciar este efecto ulcerogénico del cloruro de potasio, por lo que se recomienda evitar la asociación. En caso necesario, las formas efervescentes podrían ser una alternativa.

Topiramato

Según la ficha técnica de la Food and Drug Administration (FDA), los fármacos anticolinérgicos pueden potenciar los efectos adversos/

tóxicos del topiramato, principalmente el riesgo de hipertermia y oligohidrosis. Este efecto no está descrito en la ficha técnica española.

Indicaciones de los corticoides inhalados

Los corticoides inhalados presentan un efecto sistémico menor que los administrados por vía oral, incluso a dosis altas. La mayoría de las interacciones farmacológicas (tabla 4) han sido descritas tras el uso sistémico de los corticoides, pero no se puede despreciar el riesgo de aparición de alguna interacción tras su utilización por vía inhalatoria.

Agonistas betaadrenérgicos, anfotericina B, diuréticos no ahorradores de potasio o teofilina

El uso concomitante de corticoides puede potenciar el efecto hipopotasemiante de estos fármacos, con la consiguiente apari-

Tabla 4. Interacciones de los corticoides inhalados

	Beclometasona	Budesónida	Fluticasona
Anfotericina B	C	C	C
Antidiabéticos	C	C	C
Cobicistat			X
Deferasirox	C	C	C
Denosumab	C	C	C
Equinácea	D	D	D
Inhibidores CYP 3A4		D	D
Leflunomida	D	D	D
Diuréticos de asa y tiazídicos	C	C	C
Quinolonas	C	C	C
Telaprevir	D	D	D

CYP: citocromo P450.

ción de cardiotoxicidad, por lo que se deben monitorizar periódicamente los valores de potasio en estos pacientes.

Antidiabéticos orales

El efecto hiperglucemiante de los corticoides puede contrarrestar el efecto hipoglucemiante de los antidiabéticos orales, lo que hará necesario, en ocasiones, ajustar el tratamiento antidiabético así como una monitorización más estrecha de los valores de glucosa.

Deferasirox

Los corticoides pueden potenciar los efectos adversos o tóxicos de este fármaco, principalmente el riesgo de úlcera o sangrado gastrointestinal.

Denosumab

Puede potenciar los efectos adversos o tóxicos de inmunosupresores, incrementando el riesgo de sufrir infecciones graves.

Equinácea

Planta medicinal utilizada para combatir infecciones del tracto respiratorio superior, especialmente el resfriado común. Se comporta como un inmunoestimulante, por lo que puede disminuir el efecto terapéutico de los inmunosupresores.

El metabolismo de budesonida y fluticasona está mediado principalmente por CYP3A4. Los inhibidores de esta enzima pueden, en consecuencia, aumentar varias veces la exposición sistémica a estos corticoides. En este sentido está descrito en ficha técnica de la FDA que el cobicistat (un nuevo antirretroviral pendiente

de comercializar en España), que se comporta como inhibidor del CYP3A4, no debe utilizarse concomitantemente con fluticasona inhalada. Se debe buscar un corticoide inhalado alternativo, especialmente en uso crónico. El resto de inhibidores de la proteasa, como inhibidores potentes del CYP3A4, deberán ser utilizados con precaución.

Leflunomida

El efecto inmunosupresor de los corticoides puede potenciar los efectos adversos o tóxicos de este fármaco utilizado en artritis reumatoide, principalmente el riesgo de toxicidad hematológica (pancitopenia, agranulocitosis y trombopenia).

Quinolonas

Pueden potenciar los efectos adversos/tóxicos de los corticoides inhalados, principalmente tendinopatías. El riesgo parece ser mayor en pacientes mayores de 60 años y en uso crónico de corticoides.

Telaprevir

Los corticoides pueden disminuir la concentración sérica de telaprevir. A su vez, telaprevir puede inhibir el metabolismo de corticoides y, así, incrementar la concentración sérica de estos. El uso concomitante no está recomendado, por lo que se deben considerar alternativas, siempre que sea posible.

Interacciones de la teofilina

La teofilina es un fármaco cada vez menos utilizado en el tratamiento de la EPOC, por lo que se describen únicamente las interacciones de mayor relevancia clínica (D, X).

Adenosina-teofilina

Esta asociación puede disminuir la vasodilatación inducida por adenosina. Se recomienda suspender las metilxantinas previo a la administración de adenosina, siempre que sea posible, o considerar un incremento en la dosis de adenosina.

Benzodiazepinas-teofilina

La teofilina puede disminuir el efecto ansiolítico de las benzodiazepinas, principalmente alprazolam y diazepam.

Bloqueadores beta-teofilina

Todos los bloqueadores beta (principalmente los no selectivos) pueden antagonizar los efectos broncodilatadores de la teofilina.

Deferasirox-teofilina

Se recomienda evitar esta asociación siempre que sea posible, o considerar reducir la dosis de teofilina y monitorizar estrechamente los posibles signos o síntomas de toxicidad, ya que pueden incrementarse las concentraciones séricas de teofilina.

Fluvoxamina-teofilina

La fluvoxamina puede disminuir el metabolismo de los derivados de teofilina. Los efectos de máxima toxicidad (agitación, dolor de cabeza, taquicardia, etc.) se presentan a los 7 días tras iniciar tratamiento con fluvoxamina. Se recomienda utilizar otro inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, puesto que fluvoxamina parece ser el único implicado en dicha interacción.

Hipérico-teofilina

El hipérico o hierba de San Juan (inductor del CYP3A4) puede incrementar el metabolismo de los sustratos de dicho CYP, con el consecuente fallo terapéutico, por lo que se debería evitar el uso concomitante.

Linezolid-teofilina

El linezolid puede potenciar los efectos hipertensivos de los simpaticomiméticos, por lo que se debería reducir la dosis inicial de teofilina y monitorizar estrechamente los incrementos de presión sanguínea.

Antibióticos-teofilina

Los macrólidos, principalmente eritromicina, pueden disminuir el metabolismo de los derivados de teofilina, por lo que se recomienda considerar el uso de otro macrólido. Por otro lado, las quinolonas, principalmente ciprofloxacino, pueden disminuir el metabolismo de los derivados de teofilina e incrementar el riesgo de aparición de crisis convulsivas. Se debe considerar una reducción de la dosis de teofilina del 25-50% si iniciamos tratamiento con ciprofloxacino, aunque es preferible considerar el uso de otra quinolona.

Pancuronio-teofilina

Los derivados de teofilina pueden potenciar los efectos adversos/tóxicos y disminuir el bloqueo neuromuscular de pancuronio, por lo que es necesario ajuste de dosis.

Debemos tener en cuenta que la teofilina es un simpaticomimético, sustrato del CYP1A2, por lo que cualquier inductor o inhibidor de dicho CYP puede alterar sus concentraciones en sangre (anexo I).

Tabla 5. Interacciones de la teofilina

	Teofilina
Adenosina	D
Benzodiazepinas	D
Bloqueadores beta no selectivos	D
Inductores/inhibidores CYP 1A2 (fuertes)	D
Deferasirox	X
Fluvoxamina	D
Hipérico (inductor CYP 3A4)	D
Linezolid	D
Macrólidos	D
Pancuronio	D
Quinolonas	D

CYP: citocromo P450.

En la tabla 5 se muestran las principales interacciones de la teofilina.

Anexo I. Miscelánea

Inhibidores de la monoaminoxidasa: azul de metileno, linezolid, moclobemida, procarbazona, rasagilina, selegilina, tranilcipromina.

Medicamentos bloqueadores alfa y beta: labetalol, carvedilol.

Fármacos con alto riesgo de prolongar el intervalo QT: amiodarona, astemizol, ciprofloxacino, cisaprida, citalopram, disopiramida, dronedarona, escitalopram, fluoxetina, flupentixol, ivabradina, mifepristona, nilotinib, paliperidona, pimozida, procainamida, quetiapina, quinina, quinidina, sotalol, sulpirida, terfenadina, tetrabenazina, tioridazina, vandetanib, vemurafenib, ziprasidona, zuclopentixol.

Fármacos con riesgo moderado de prolongar el intervalo QT: alfuzosina, amisulprida, apomorfina, azitromicina, cloroquina, clorpromazina, claritromicina, clozapina, crizotinib, domperidona, droperidol, eribulina, eritromicina, fingolimod, flecainida, fluconazol, formoterol, granisetron, haloperidol, indacaterol, lapatinib, levofloxacino, metadona, moxifloxacino, ofloxacino, ondansetrón, pazopanib, pentamidina, propafenona, ranolazina, rilpivirina, saquinavir, sorafenib, sunitinib, telitromicina, trazodona, voriconazol.

Fármacos inhibidores potentes del citocromo P450 (CYP) 3A4: atazanavir, boceprevir, cobicistat, darunavir, eritromicina, fosamprenavir, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir, nelfinavir, nicardipino, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromicina, voriconazol.

Fármacos inhibidores moderados del CYP 3A4: abiraterona, amiodarona, aprepitant, bicalutamida, cimetidina, clotrimazol, crizotinib, ciclosporina, diltiazem, dronedarona, efavirenz, eritromicina, fluconazol, fosaprepitant, haloperidol, imatinib, metronidazol, norfloxacino, sertralina, tetraciclina, verapamilo, zumo de pomelo.

Fármacos inductores potentes del CYP 3A4: bosentán, carbamazepina, dexametasona, efavirenz, etravirina, fenitoína, fenobarbital, nevirapina, oxcarbazepina, primidona, rifabutin, rifampicina.

Fármacos inductores potentes del CYP 1A2: carbamazepina, fenobarbital, primidona, rifampicina.

Fármacos inhibidores potentes del CYP 1A2: ciprofloxacino (sistémico), fluvoxamina, ketoconazol (sistémico), metoxaleno (sistémico), mexiletina, norfloxacino, ofloxacino (sistémico).

Bibliografía recomendada

- BOT plus 2.0. Base de Datos de Medicamentos del Consejo General de Colegios Farmacéuticos. Disponible en: <http://www.portalfarma.com/inicio/botplus20/Paginas/Bot-PLUS-2-0.aspx>
- DRUGDEX® System [Internet database]. Greenwood Village: Thomson Healthcare.
- Fichas técnicas de medicamentos. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (internet). Disponible en: <http://www.aemps.es>
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (updated 2013). Disponible en: <http://www.goldcopd.org/guidelines-global-strategy-for-diagnosis-management.html>
- Lexi-Comp Online, Lexi-Interact™ Online, Hudson, Ohio: Lexi-Comp, Inc. Disponible en: <http://www.uptodate.com/crsql/interact/frameset.jsp>
- Stockley I. Interacciones Farmacológicas: Fuente bibliográfica sobre interacciones, sus mecanismos, importancia clínica y orientación terapéutica. 2.ª ed. Barcelona: Ars Médica; 2006.
- U.S. Food and Drug Administration (FDA). Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/default.htm>