



PACIENTE CON HIPERTENSIÓN PULMONAR: EVALUACIÓN DE POSIBLES INTERACCIONES

Anabel Beatriz Sánchez Spitman
R-4. Servicio de Farmacia
Mariano Andrés Collado
R-4. Sección de Reumatología



MC: NET (Síndrome de Lyell) en julio de 2008

AP:

Dx de **Lupus Eritematoso Sistémico** en 2003 en ALMERIA

- Poliartritis + afectación cutánea
- ↓ complemento, ANA + antiDNA + antiRNP + antiSm
- Renal: GNPD (Nefropatía Lúpica tipo IV) ---- CFM
- Serositis (pleuritis, derrame pericárdico). Ingresos en GRANADA 06-07

Ingreso en Feb 2008 en GRANADA: Anasarca

- Derrame pleural masivo + ascitis
- Taponamiento cardíaco ---- pericardiectomía
- HAP grave
- Endocarditis de Libman–Sacks

Julio 2008: Necrólisis Epidérmica Tóxica

Manejo en Unidad de Quemados (corticoides + ATBs + IVIG))

Finales de Julio 2008: ANASARCA + I. Respiratoria aguda,
ingresa en Unidad de Cuidados Intensivos

- Fracaso renal agudo (UF)
- Insuficiencia Respiratoria aguda
- Hemorragia Digestiva Aguda resuelta
- HAP severa – Doble lesión Ao severa – IT moderada
- Infecciones:
 - Cutánea: Pseudomonas / S. Epidermidis
 - Vía central: Acinetobacter baumannii (vía central)

Ingreso en REUMATOLOGÍA (Julio – Diciembre 2008):

- Paciente GRAVE – LES activo
- Manejo multidisciplinar:
 - RHB : polineuropatía del paciente crítico
 - ECR: desnutrición calórico – proteica
 - DERMA / CPL: úlcera sacra y lesiones cutáneas

UEI:

- Infecciones multiresistentes de UCI
- Sobreinfección Pseudomonas y S. Epidermidis → carbapenems, linezolid
- V. Central: A. baumannii → tigeciclina + colistina (1mes)
- ITUs de repetición, herpes labial...

NEUMOLOGÍA:

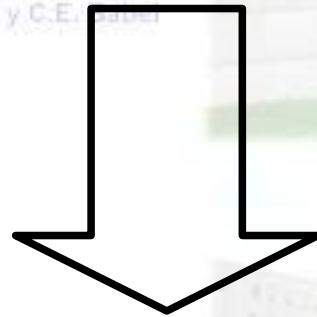
- Insuficiencia Respiratoria aguda.....
- TCAR / BCF: Neumonía necrotizante bilateral (Candida glabrata)
→ suspende meropenem / linezolid. Tratamiento con AFB.
- HT Arterial Pulmonar (PAPs 58) → **BOSENTÁN**

NEFROLOGÍA:

- Previamente: GN Proliferativa Difusa (tipo IV) ----- CFM
- Agosto 08: Proteinuria **1.4 g** / día ----- **MICOFENOLATO**
- Finales Ag 08: Aumenta **3-4 g** proteínas /día + ascitis
- Septiembre 08: Aumenta a **6 g**/ día----- **BIOPSIA RENAL**

NL Membranosa (tipo V) ----- **MMF + tacrólimus**

- Hipertransaminasemia progresiva
- Problemas con manejo Tacrólimus



INTERCONSULTA SERVICIO DE FARMACIA

Evaluación potenciales interacciones

·20/10/08:

- HC al Servicio de Farmacia para evaluación de potenciales interacciones en paciente polimedicado con aumento de transaminasas.
- Metodología empleada:
 - ✓ Estudio de la historia clínica de la paciente.
 - ✓ Evaluación de la evolución temporal de las transaminasas y tratamiento prescrito.
 - ✓ Evaluación de interacciones (BOT, Micromedex, etc)
 - ✓ Determinación del grado de causalidad de interacción (DIPS).

HIPERTRANSAMINEMIA SECUNDARIA A INTERACCIÓN

GOT = 16 U/L (10-35)

GPT = 12 U/L (10-35)

GGT = 24 U/L (7-32)

FA = 97 U/L (35-104)

18/09/08

Descritos casos de hepatotoxicidad con elevación de transaminasas (1-2%)

GOT = 23 U/L

GPT = 37 U/L

GGT = 51 U/L

FA = 132 U/L

20/09/08

22/09/08

Omeprazol 20mg/12h vo.

Amlodipino 5mg/24h vo si TA>140/90

Enoxaparina 60mg/24h sc.

Salmeterol/fluticasona 50/500mcg 2inh/12h.

Tiotropio 18mcg 1inh/24h

Diazepam 7,5mg/noche.

Morfina sulfato/MST 40-40-50mg vo

Morfina sulfato/Sevredol 10mg comp (rescate).

Micofenolato de mofetilo 1g/12h vo (03/SEPT)

Bosentán 125mg/12h vo.

+ Aciclovir 400mg/4h vo

- ↓ incidencia de casos publicados en EC: pacientes con Tx hepático o Tx renal y/o hepático + CyA

HIPERTRANSAMINEMIA SECUNDARIA A INTERACCIÓN

24/09/08	25/09/08	26/09/08	03/10/08
<p>+ Azitromicina 500 mg/24h vía oral.</p> <p>Inhibición CYP3A4 ampliamente descrita para familia macrólidos, aq menos marcada para azitromicina</p>	<p>X Aciclovir</p>	<p>X Azitromicina</p> <p>+ Darbepoetina</p>	<p>+ Tacrolimus 1 mg/12h</p> <p>Inhibidor del CYP3A4</p>

GOT = 44 U/L
GPT = 123 U/L
GGT = 123 U/L
FA = 198 U/L

GOT = 48 U/L
GPT = 97 U/L
GGT = 473 U/L
FA = 263 U/L

GOT = 47 U/L
GPT = 119 U/L
GGT = 207 U/L
FA = 200 U/L

HIPERTRANSAMINEMIA SECUNDARIA A INTERACCIÓN

GOT = 17 U/L

GPT = 69 U/L

GGT = 191 U/L

FA = 160 U/L

07/10/08

+ ramipril 2,5mg/24h vo

↑ tacrólimus 2mg/12h vo

- Nivel: 0,7 ng/ml

(inducción bosentán)

- Rango terapéutico: 5-15 ng/ml.

- Nivel objetivo: 8 ng/ml

GOT = 44 U/L

GPT = 114 U/L

GGT = 373 U/L

FA = 163 U/L

16/10/08

+ alendronato 70mg
semanal

↑ tacrólimus
2,5mg/12h vía oral

- Nivel: 2,8 ng/ml

GOT = 66 U/L

GPT = 183 U/L

GGT = 391 U/L

FA = 203 U/L

21/10/08

↓ bosentán
62,5mg/12h vo

GOT = 56 U/L

GPT = 112 U/L

GGT = 613 U/L

FA = 320 U/L

30/10/08

× bosentán

+ sildenafilo 20mg/24h

= Tacrólimus 2,5mg/12h

- Nivel: 6,6 ng/ml

HIPERTRANSAMINEMIA SECUNDARIA A INTERACCIÓN

GOT = 35 U/L

GPT = 64 U/L

GGT = 567 U/L

FA = 268 U/L

03/11/08

↑ Sildenafil 20mg/12h
vía oral.

GOT = 28 U/L

GPT = 62 U/L

GGT = 378 U/L

FA = 193 U/L

13/11/08

↓ tacrólimus 2mg/12h vo por toxicidad

Nivel (6/11/08): 8,2ng/ml.
- Cr = 0,48 → 0,72 (Sept → Nov)
- ClCr = 70 ml/min → 56 ml/min (Sept. → Nov)
- Ac. Úrico = 4,6 → 8,5 (Sept. → Nov.)
- Proteinuria persistente: 4-8 g/día

+ Solicitud Rituximab uso compasivo.

GOT = 74 U/L

GPT = 167 U/L

GGT = 464 U/L

FA = 243 U/L

17/11/08

Sildenafil 20mg/8h
vía oral.

Nivel de tacrólimus: 10,2
ng/ml

HIPERTRANSAMINEMIA SECUNDARIA A INTERACCIÓN

GOT = **36** U/L
GPT = **123** U/L
GGT = **386** U/L
FA = **218** U/L

21/11/08

GOT = 14 U/L
GPT = 32 U/L
GGT = **261** U/L
FA = **133** U/L

27/11/08

GOT = 19 U/L
GPT = 24 U/L
GGT = **161** U/L
FA = 108 U/L

04/12/08

GOT = 18 U/L
GPT = 21 U/L
GGT = **129** U/L
FA = 108 U/L

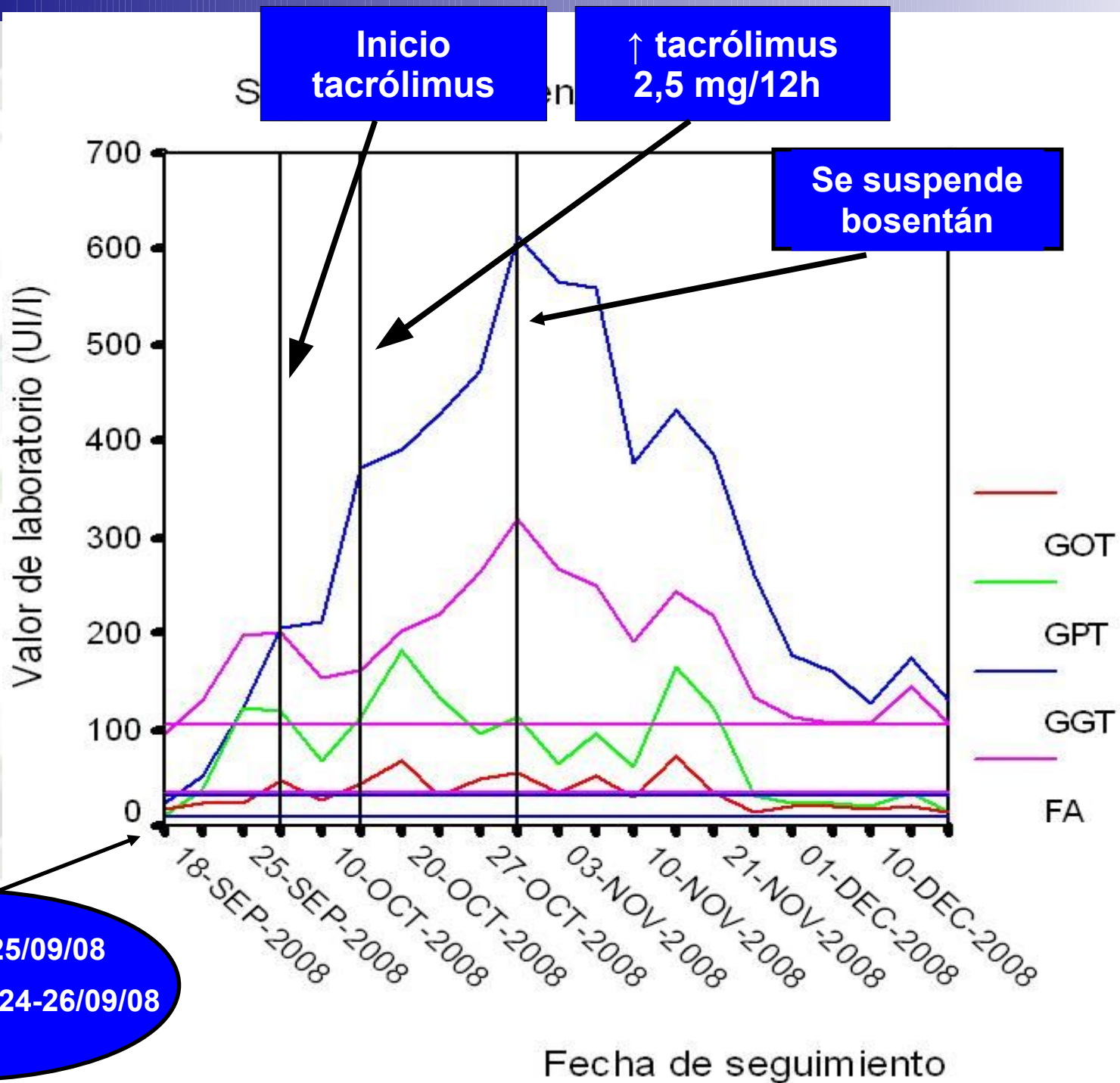
12/12/08

+ Rituximab 1g iv
↓ tacrólimus
1,5mg/12h vo

↓ tacrólimus
1mg/12h vo (mejora
parámetros renales:
U= 86, Cr= 0,6)

+ Rituximab
1g iv (2^a
dosis)

↓ tacrólimus
0,5-0-1mg vo
(Proteinuria=
5g/día)



Aciclovir : 20-25/09/08

Azitromicina: 24-26/09/08

ESCALA DIPS

- Drug Interaction Probability Scale:

- ✓ Evalúa la probabilidad de que un evento sea producido por una interacción farmacológica.

- Práctica errónea → utilización del nomograma de Naranjo para evaluación de interacciones:

- ✓ Nomograma de Naranjo: diseñado para evaluar la causalidad de una RAM producida por un **único fármaco**.
- ✓ DIPS: diseñado para evaluar la causalidad de un determinado evento producido por la interacción de **dos fármacos**.

Escala DIPS: bosentán-aciclovir

Questions	Yes	No	Unk or NA
1. Are there previous <i>credible</i> reports of this interaction in humans?	+1	-1	0
2. Is the observed interaction consistent with the known interactive properties of precipitant drug?	+1	-1	0
3. Is the observed interaction consistent with the known interactive properties of object drug?	+1	-1	0
4. Is the event consistent with the known or reasonable time course of the interaction (onset and/or offset)?	+1	-1	0
5. Did the interaction remit upon dechallenge of the <i>precipitant</i> drug with no change in the object drug? (if no dechallenge, use Unknown or NA and skip Question 6)	+1	-2	0
6. Did the interaction reappear when the precipitant drug was readministered in the presence of continued use of object drug?	+2	-1	0
7. Are there reasonable alternative causes for the event? ^a	-1	+1	0
8. Was the object drug detected in the blood or other fluids in concentrations consistent with the proposed interaction?	+1	0	0
9. Was the drug interaction confirmed by any objective evidence consistent with the effects on the object drug (other than drug concentrations from question 8)?	+1	0	0
10. Was the interaction greater when the precipitant drug dose was increased or less when the precipitant drug dose was decreased?	+1	-1	0

^aConsider clinical conditions, other interacting drugs, lack of adherence, risk factors (eg, age, inappropriate doses of object drug). A NO answer presumes that enough information was presented so that one would expect any alternative causes to be mentioned. When in doubt, use Unknown or NA designation.

Total Score **2**

Highly Probable:	>8
Probable:	5-8
Possible:	2-4
Doubtful:	<2

Escala DIPS: bosentán-azitromicina

Questions	Yes	No	Unk or NA
1. Are there previous <i>credible</i> reports of this interaction in humans?	+1	-1	0
2. Is the observed interaction consistent with the known interactive properties of precipitant drug?	+1	-1	0
3. Is the observed interaction consistent with the known interactive properties of object drug?	+1	-1	0
4. Is the event consistent with the known or reasonable time course of the interaction (onset and/or offset)?	+1	-1	0
5. Did the interaction remit upon dechallenge of the <i>precipitant</i> drug with no change in the object drug? (if no dechallenge, use Unknown or NA and skip Question 6)	+1	-2	0
6. Did the interaction reappear when the precipitant drug was readministered in the presence of continued use of object drug?	+2	-1	0
7. Are there reasonable alternative causes for the event? ^a	-1	+1	0
8. Was the object drug detected in the blood or other fluids in concentrations consistent with the proposed interaction?	+1	0	0
9. Was the drug interaction confirmed by any objective evidence consistent with the effects on the object drug (other than drug concentrations from question 8)?	+1	0	0
10. Was the interaction greater when the precipitant drug dose was increased or less when the precipitant drug dose was decreased?	+1	-1	0

^aConsider clinical conditions, other interacting drugs, lack of adherence, risk factors (eg, age, inappropriate doses of object drug). A NO answer presumes that enough information was presented so that one would expect any alternative causes to be mentioned. When in doubt, use Unknown or NA designation.

Total Score **2**

Highly Probable:	>8
Probable:	5-8
Possible:	2-4
Doubtful:	<2

Escala DIPS: bosentán-tacrólimus

Questions	Yes	No	Unk or NA
1. Are there previous <i>credible</i> reports of this interaction in humans?	+1	-1	0
2. Is the observed interaction consistent with the known interactive properties of precipitant drug?	+1	-1	0
3. Is the observed interaction consistent with the known interactive properties of object drug?	+1	-1	0
4. Is the event consistent with the known or reasonable time course of the interaction (onset and/or offset)?	+1	-1	0
5. Did the interaction remit upon dechallenge of the <i>precipitant</i> drug with no change in the object drug? (if no dechallenge, use Unknown or NA and skip Question 6)	+1	-2	0
6. Did the interaction reappear when the precipitant drug was readministered in the presence of continued use of object drug?	+2	-1	0
7. Are there reasonable alternative causes for the event? ^a	-1	+1	0
8. Was the object drug detected in the blood or other fluids in concentrations consistent with the proposed interaction?	+1	0	0
9. Was the drug interaction confirmed by any objective evidence consistent with the effects on the object drug (other than drug concentrations from question 8)?	+1	0	0
10. Was the interaction greater when the precipitant drug dose was increased or less when the precipitant drug dose was decreased?	+1	-1	0

^aConsider clinical conditions, other interacting drugs, lack of adherence, risk factors (eg, age, inappropriate doses of object drug). A NO answer presumes that enough information was presented so that one would expect any alternative causes to be mentioned. When in doubt, use Unknown or NA designation.

Total Score **6**

Highly Probable: >8
 Probable: 5-8
 Possible: 2-4
 Doubtful: <2

EVALUACIÓN DE LAS INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

●EVALUACIÓN DE INTERACCIONES:

•ACICLOVIR-BOSENTÁN (fcd)

- ✓ Sumación de efectos hepatotóxicos → contribución al aumento de transaminasas con bosentán.

Descartadas como causa directa:

Tratamiento de corta duración.

Tras sus suspensión las transaminasas continuaron ↑.

→ inicial ↑ transaminasas

de bosentán por inhibición del CYP3A4 por

azitromicina.

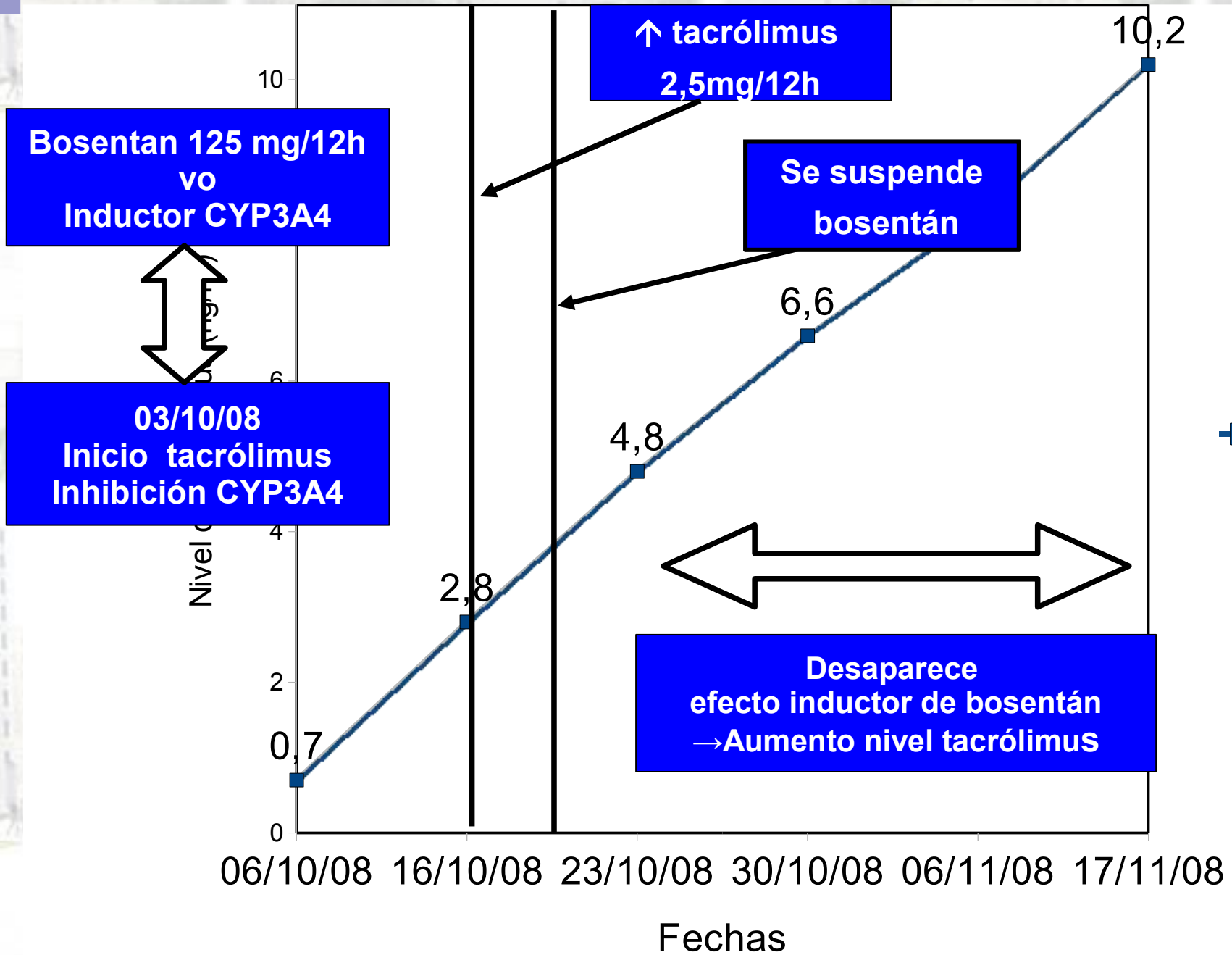
- ✓ Relación temporal: tras introducción → ↑ transaminasas nuevamente.

•TACRÓLIMUS-BOSENTÁN (fcc)

- ✓ Riesgo de hepatotoxicidad → ↑AUC de bosentán
 - ✓ inhibición del CYP3A4 por tacrólimus.
 - ✓ Competición con los transportadores de sa
- Relación temporal: Tras introducción de tacrólimus se mantenido que se acentúa tras ↑ de dosis de tacrólimus. ↑ niveles tacrólimus por bosentán (inductor CYP3A4).

DIPS: 6

CAUSALIDAD PROBABLE



■ Tacrólimus (ng/ml)

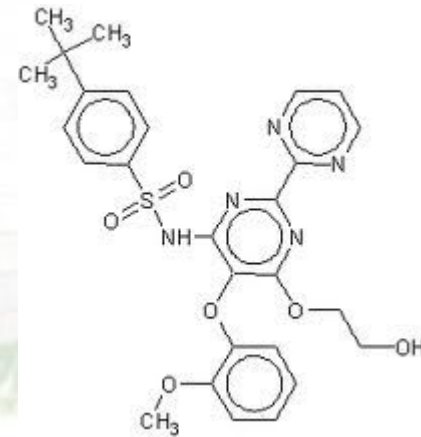
BOSENTÁN (Tracleer®)

- Antagonista de endotelina:
 - Impide la unión de la neurohormona endotelina-1 a sus receptores:
 - ETA (endotelio)
 - ETB (músculo liso vascular)
- Indicaciones:
 - Tratamiento de HAP para mejorar los síntomas y la capacidad de ejercicio en pacientes de clase funcional II-III de la OMS.
- Posología:
 - Dosis de inicio: 62,5 mg/12h vo durante un mes.
 - Dosis de mantenimiento: 125 mg/12h vo.
- Reacciones adversas: Cefalea, **alteración función hepática**, edemas artralgias, infección tracto respiratorio superior.
- Interacciones: Inductor CYP3A4 (autoinductor) y CYP2C9.



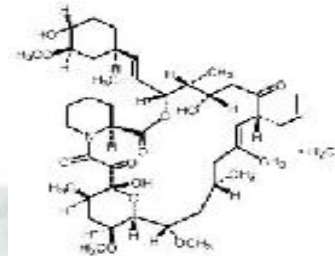
HEPATOTOXICIDAD POR BOSENTÁN

- Incidencia: 11%.
- Características: ↑ GOT y GPT.
- Dosis dependiente.
- Momento de aparición:
 - ✓ temprana (al inicio del tto)
 - ✓ tardía (primeras 26 semanas)
- Asintomática.
- Reversible:
 - ✓ Reducción de dosis de bosentán.
 - ✓ Interrupción del tto.
- Mecanismos de citotoxicidad hepática:
 - ✓ Inhibición competitiva de la eliminación de sales biliares de los hepatocitos.
 - ✓ Acumulación de bosentán en hepatocitos → citólisis.



Tacrólimus (Prograf®-Advagraf®)

- Inhibidor de la calcineurina (CyA).
- Indicación (ficha técnica):
 - Profilaxis del rechazo del trasplante en receptores adultos de aloinjertos renales o hepáticos.
 - Tratamiento del rechazo de aloinjertos resistente a los tratamientos con otros medicamentos inmunosupresores en pacientes adultos.
- Posología: variable según indicación.
- Reacciones adversas: nefrotoxicidad, neurotoxicidad, hirsutismo....
- Interacciones: inhibidor CYP3A4.



Posteriormente

NEUMOLOGÍA:

- Hipertransaminasemia atribuida al bosentán:
 - Bajada progresiva → Cambio a **SILDENAFILO** (- 5PD)

NEFROLOGÍA:

- Nefrotoxicidad por tacrólimus (MDRD4 35-40 ml/min)
- Falta de respuesta a nivel renal y global
 - **RITUXIMAB diciembre 08**

Ramos-Casals M et al. Off-label use of rituximab in 196 patients with severe, refractory systemic autoimmune diseases. Clin Exp Rheumatol. 2010 Jul-Aug;28(4):468-76.



Interacciones farmacológicas

EPIDEMIOLOGÍA: FACTORES DE RIESGO

El 10% de ingresos hospitalarios por reacciones adversas a medicamentos se debe a interacciones.

Factores de riesgo:

PACIENTE	DESCRIPCIÓN
Nº de medicamentos	OR= 2,831 por medicamento añadido (IC 95%: 2,427-3,301)
Edad*	OR= 1,022 por año (IC 95%: 1,000-1,044)
Gravedad de la enfermedad	OR= 1,022 por día (IC 95%: 1,000-1,044)
Insuficiencia renal	OR= 1,022 por día (IC 95%: 1,000-1,044)
Insuficiencia hepática	OR= 1,022 por día (IC 95%: 1,000-1,044)

Posiblemente relacionado con mayor número de medicamentos (factor de confusión)

EPIDEMIOLOGÍA: FACTORES DE RIESGO

El 10% de ingresos hospitalarios por reacciones adversas a medicamentos se debe a interacciones.

Factores de riesgo:

MEDICAMENTO

Ruta metabólica única

Aclaramiento presistémico elevado

Ventana terapéutica estrecha

Reacciones adversas dependientes de la dosis

DESCRIPCIÓN

Sin vías alternativas si se produce interacción en metabolismo

Intestinal/ hepático

↑ riesgo de toxicidad o fracaso terapéutico

MANEJO DE INTERACCIONES EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

- Nuevas tecnologías en atención primaria y hospitales:
 - Historia clínica informatizada + prescripción electrónica → implementación con “sistemas de ayuda a la toma de decisiones” (SATD) sobre interacciones.
 - Alertan en el momento de la prescripción.
 - Informan sobre posible actitud terapéutica.
 - Limitación: prescripción electrónica asistida implantada sólo en 22,4% de los hospitales españoles.

MANEJO DE INTERACCIONES EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

- Evaluación de la calidad estructural de las bases de datos.
 - Criterios mínimos de calidad.
 - 9 BD de interacciones con criterios mínimos de calidad:

CRITERIOS MÍNIMOS

1. Estratificación del nivel de gravedad.
2. Clasificación según nivel de evidencia.
3. Referencia bibliográfica.
4. Descripción del manejo clínico.

BD SELECCIONADAS:

1. BOT-PLUS.
2. MEDINTERACT.NET
3. GUÍA DE LA SEFH.
4. LEXI-INTERACT
5. MEDSCAPE
6. HANSTEN
7. MICROMEDEX
8. STOCKLEY
9. DRUG INTERACTION FACTS

MANEJO DE INTERACCIONES EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

- Estructura:
 - Par de fármacos implicados en la IFF
 - Efecto: Descripción del resultado potencial de la interacción
 - Fuentes bibliográficas.
 - Documentación: Excelente, buena, pobre, desconocida
 - Gravedad: Contraindicada, mayor, moderada, menor.
 - Tiempo de aparición: Rápido, lento, desconocido.
 - Mecanismo de acción.
 - Manejo.

CONCLUSIONES

- Los fármacos inductores e inhibidores pueden tener repercusión clínica.
- En los pacientes polimedificados, hay una necesidad real de evaluar las potenciales interacciones.
- Con una metodología de trabajo y utilizando un cuestionario validado como DIPS, podemos evaluar la probabilidad de que un evento sea producido por una interacción farmacológica.

BIBLIOGRAFÍA

- Ficha técnica bosentán/Tracleer®
- Ficha técnica tacrólimus/Prograf®
- Martin MT, Codina C, Tuset M, Carné X, Nogué S, Ribas J. *Problemas relacionados con la medicación como causa del ingreso hospitalario*. Med Clin (Barc). 2002; 118: 205-10.
- Janchawee B, Wongpoowarak W, Owatranporn T, Chongsuvivatwong V. *Pharmacoepidemiologic study of potencia drug interaction in outpatients of a university hospital in Thailand*. J Clin Pharm Ther. 2005; 30: 13-20.
- Bernejo Viñedo T, Pérez Menendez Conde C. *Aplicación de las nuevas tecnologías a la farmacia hospitalaria en España*. Farmacia Hospitalaria 2007; 31: 17-22.
- Amariles P, Giraldo NA, Faus MJ. *Interacciones medicamentosas: aproximación para establecer y evaluar su relevancia*. Medicina Clínica 2007; 129: 27-35.
- Horn JR, Hansten PD, Lingtak-Neander Chan. *Proposal for a New Tool to Evaluate Drug interaction Cases*. Ann of Pharmacother 2007; 41: 674-80.
- López-Picazo JJ, Ruiz JC, Sánchez JF, Ariza A, Aguilera B. *A hazard scale for severe interactions: a tool for establishing prioritising strategies to improve the safety of the prescription in family medicine*. Aten Primaria. 2011 Jan 6.

A photograph of a sunset over the ocean. The sun is a bright yellow-orange orb in the center of the horizon, with its light reflecting on the water's surface. The sky is filled with soft, orange and yellow clouds. The foreground shows a dark, silhouetted shoreline with some trees on the right.

Muchas gracias

Sección de Reumatología
Servicio de Dermatología
Servicio de Neumología
Servicio de Medicina Intensiva
Servicio de Medicina Interna (UEI)
Servicio de Farmacia