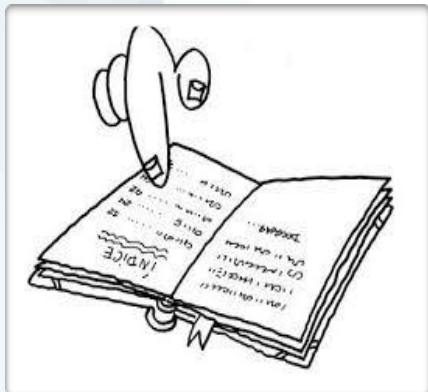


SEVILLA 17/19 OCT 2019

IMPACTO CLÍNICO REAL DE INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS DE LOS FARMACOS INMUNOSUPRESORES EN PACIENTES TRASPLANTADOS

*Ana Isabel Gago Sánchez
FEA Farmacia Hospitalaria
Hospital Universitario Reina Sofía
(Córdoba)*





- Justificación
- Objetivos
- Métodos
- Resultados
- Conclusiones

1. JUSTIFICACION

Interacción medicamentosa: “acción que un fármaco ejerce sobre otro, de modo que éste experimenta un cambio cualitativo o cuantitativo de sus efectos”

Paciente trasplantado: alto riesgo de interacción medicamentosa

Polimedicados

Fármacos inmunosupresores:

1. Inhibidores calcineurina: Tacrolimus (TAC) y Ciclosporina (CsA)
2. Agentes Antiproliferativos: Micofenolato de Mofetilo (MMF)
3. Inhibidores proteína mTOR: Everolimus (EVE) y Sirolimus (SRL)



Estrecho margen terapéutico

Altas concentraciones sanguíneas:

Toxicidad

Bajas concentraciones sanguíneas:

Rechazo

1. JUSTIFICACION

Interacciones de los fármacos inmunosupresores

Interacciones farmacocinéticas: metabolismo hepático/mucosa intestinal CYP3A4 y Gp

Inhibidores CYP3A4

Ketoconazol, Itraconazol, fluconazol,
voriconazol, claritromicina,
eritromicina, diltiazem, verapamil,
nicardipino, saquinavir, ritonavir,
indinavir, nelfinavir, danazol,
bromocriptina.....

Inductores CYP3A4

Rifampicina, rifabutina, fenitoína,
carbamazepina, fenobarbital.....

Muchas interacciones potenciales PERO...

En la práctica clínica diaria, ¿cuáles
tienen **consecuencias clínicas
reales** con modificación de Cp de los
fármacos inmunosupresores y **efectos**
en los pacientes trasplantados?

Alerta ante signos de **toxicidad**:
Reducir dosis inmunosupresor

Alerta ante signos de **rechazo**:
Aumentar dosis inmunosupresor

**Monitorización terapéutica
del inmunosupresor**

2.Objetivos

Objetivo principal

Determinar la **prevalencia** de interacciones medicamentosas con **repercusión clínica real** en pacientes trasplantados e ingresados en un Hospital de tercer nivel, que puedan afectar la evolución de los pacientes de manera significativa y constituir un problema de salud

Objetivos secundarios

Registrar los **grupos de fármacos** que produjeron mayor frecuencia de interacciones medicamentosas **potenciales y reales** con los fármacos inmunosupresores.

Determinar los **factores de riesgo** asociados a la mayor probabilidad de aparición de interacciones medicamentosas clínicamente relevantes.

3. Métodos

- Periodo** 1 año: 1 febrero 2017 a 1 febrero 2018
- Diseño** Descriptivo, prospectivo y observacional
- Lugar** Hospital Universitario Reina Sofía (Córdoba)

Hospital de tercer nivel
1407 camas de hospitalización
Se realizan trasplantes de pulmón, corazón,
riñón, médula ósea e hígado



- Pacientes**
- Pacientes adultos de **edad igual o mayor de 18 años**
 - **Trasplantados de novo** de corazón, pulmón, riñón, hígado o médula ósea
 - Tenían prescrito **al menos un fármaco inmunosupresor**: Ciclosporina (CsA), Tacrolimus (TAC), Micofenolato de Mofetilo (MMF), Acido Micofenólico, Everolimus (EVE) y/o Sirolimus (SRL).

3.Métodos

IM Real: variación en la **dosis** y los **niveles sanguíneos** del inmunosupresor con la administración o la interrupción del fármaco con el que interactúa.

Las concentraciones de inmunosupresores ajustados según la dosis se calcularon

$C/D = \text{concentración sanguínea inmunosupresora mínima} / \text{dosis inmunosupresora diaria}$

Resultados del paciente: importancia clínica de la IM real se expresó en términos de **reacciones adversas** causados por IM

- **Prevalencia de interacciones reales :**

número de IM reales/número de pacientes trasplantados en total

- **Prevalencia de interacciones potenciales:**

número de IM potenciales/número de pacientes trasplantados en total

- **Número de IM por paciente.**

- **Variación media de la dosis y de las concentraciones sanguíneas** de los inmunosupresores

- **Parejas de fármacos con IM**

3. Métodos

Estrategia de búsqueda

**Selección IM
Potenciales**

Base de datos:
Lexi-Interact

**Selección automática
IM en prescripción global
del paciente**

Diseño aplicación
informática

**Selección IM real
clínicamente**

C₀ de los inmunosupresores

Historia clínica electrónica
(Diraya)

Risk Degree	Necessary Measurement	Description
A	Undefined Interaction	Information has shown no pharmacokinetic or pharmacodynamics interaction between selected drugs.
B	No Measurement	Information has shown that the selected drugs may be interacting with each other. However, small evidence from clinical concerns exists about taking these medicines together.
C	Monitor therapy	Data has shown that certain components of selected medicines may interact with each other via a distinct clinical mechanism. The advantages of both drug consumptions should be more than risks.
D	Taking care reform	Data has shown that the two selected drugs may be interacting with each other through a specific physical mechanism. A patient-specific evaluation should be carried out to detect advantages of the dual consumption compared to hazards. Certain reactions to understand the advantages and minimize the use of two drugs together should be done. These actions include aggressive monitoring, experimental dose changes, and alternative medicine selection.
X	Avoidance of concomitant use of two drugs	Data has shown that certain components of the two drugs may interact with each other via a distinct clinical mechanism. Hazards associated with the combined use of two drugs are commonly more than the advantages. These drugs are usually considered together as contraindicated drugs.

3. Métodos



Análisis estadístico

Se realizó un **estudio descriptivo** de las variables calculando frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas y media aritmética y desviación típica, para las variables cuantitativas. Se estimó el intervalo de confianza al 95% de seguridad.

Para el **análisis bivariante** se utilizó Prueba "t" de Student para datos independientes y el Análisis de varianza simple y ajuste de Tuckey como prueba post hoc.

Para **correlacionar dos variables cuantitativas** entre sí, se utilizó el Coeficiente de correlación lineal de Pearson (r).

Todos los contrastes fueron bilaterales y se consideraron como significativos aquellos donde $p < 0,05$.

Los datos fueron recogidos, procesados y analizados con el paquete informático **SPSS** (Statistical Package for Social Sciences) v. 17.0, Chicago Illinois

Determinación de C_0



Las concentraciones de **TAC**, **CsA** y **SRL** en sangre total se midieron mediante quimioluminiscencia con el **ARCHITECT/system** (Abbott).

Las concentraciones de **MPA** en plasma se determinaron mediante **CEDIA micofenólico Acid Immunoassay** (Thermo Fisher Scientific).

Las concentraciones de **EVE** se determinaron por **Sistema de microesferas cuantitativa** (QMS) (Thermo Fisher Scientific).



Características	Frecuencia	
	Paciente: N (%) o Media ±SD (rango)	
Sexo		
Masculino	216 (69,95)	309 pacientes
Femenino	93 (30,1)	
Edad (años)	52.03±14.68 (13-79)	
Estancia Hospital (días)	11±7.2 (6-42)	
Comorbilidades		
Hipertensión	198 (64.07)	
Diabetes mellitus	103 (33.33)	
Dislipemia	82 (26.53)	
Enfermedad coronaria	30 (9.7)	
Enfermedad del tejido conectivo	27 (11.97)	
Enfermedad infecciosa	23 (8.73)	
Hiperuricemia	17 (5.5)	
Tipo de trasplante		
Trasplante renal	116 (37.5)	
Trasplante hepático	59 (19.1)	
Trasplante médula ósea	49 (15.9)	
Trasplante pulmonar	46 (14.8)	
Trasplante cardíaco	39 (12.6)	
Fármacos prescritos por paciente		
4-6	26 (8.41)	
7-9	123 (39.8)	
>10	160 (51.77)	

4.Resultados

Características demográficas y datos clínicos

Fármaco inmunosupresor	Número pacientes (n)	Frecuencia (%)
Tacrolimus	150	48.5
Ciclosporina	112	36.2
Micofenolato de mofetilo	99	32
Everolimus	10	3.2
Sirolimus	2	0.6

4.Resultados

Distribución del número de interacciones potenciales e interacciones reales por paciente: número de pacientes (n) y frecuencia (%).

Número de interacciones potenciales por paciente	Número de pacientes (n)	Frecuencia (%)	IC95%
1	169	54.7	49.1-60.1
2	60	19.4	15.4-24.1
3	34	11.0	7.9-14.9
4	20	6.5	4.2-9.7
5	19	6.1	3.9-9.4
6	6	1.9	0.8-4.2
7	1	0.3	0.06-1.8

Número de interacciones reales por paciente	Número de pacientes (n)	Frecuencia (%)	IC95%
1	62	20.1	15.9-24.8
2	5	1.6	0.69-3.73

Todos pacientes IM potencial

Número de IM potencial: 629

CsA: 340 IM potencial (54.05%)
TAC: 183 IM potencial (29.09%)

309 pacientes: 67 pacientes IM real

Número de IM real: 71

Prevalencia: 21.68%

TAC: 37 IM real (52.11%)
CsA: 28 IM real (39.43%)

4. Resultados

Pares de fármacos implicados en IM reales. Número de IR, frecuencia y gravedad según la puntuación Lexi.interact, con respecto al total de pacientes con IM real (n = 67 pacientes).

	CICLOSPORINA			TACROLIMUS			EVEROLIMUS			SIROLIMUS		
	No. IR	% CI 95%	Severidad	No. IR	% CI 95%	Severidad	No. IR	% CI 95%	Severidad	No. IR	% CI 95%	Severidad
<i>Alopurinol</i>	1	1.50% (0.3-7.9)	D	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Amiodarona</i>	-	-	-	1	1.50% (0.3-7.9)	C	-	-	-	-	-	-
<i>Diltiazem</i>	-	-	-	2	3.00% (0.8-10.2)	C	-	-	-	-	-	-
<i>Fluconazol</i>	2	3.00% (0.8-10.2)	C	11	16.40% (9.4-27)	D	2	3.00% (0.8-10.2)	D	1	1.50% (0.3-7.9)	D
<i>Fenitoina</i>	2	3.00% (0.8-10.2)	D	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Itraconazol</i>	-	-	-	1	1.50% (0.3-7.9)	D	-	-	-	-	-	-
<i>Nifedipino</i>	-	-	-	10	14.90% (8.3-25.3)	C	-	-	-	-	-	-
<i>Omeprazol</i>	2	3.00% (0.8-10.2)	C	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Rifampicina</i>	1	1.50% (0.3-7.9)	D	1	1.50% (0.3-7.9)	D	1	1.50% (0.3-7.9)	D	-	-	-
<i>Voriconazol</i>	20	29.90% (20.2-41.6)	D	11	16.40% (9.4-27)	D	2	3.00% (0.8-10.2)	X	-	-	-

IM real (Lexi-interact): D (52 (73.23%))

Omeprazol-CsA: 78 IM potenciales 2 IM reales

Voriconazol-TAC: 23 IM potenciales 11 IM reales

Voriconazol-CsA: 38 IM potenciales 20 IM reales

Nifedipino-TAC: 59 IM potenciales 10 IM reales

Fluconazol-TAC: 25 IM potenciales 11 IM reales

4.Resultados

Variación media $\pm$ desviación estándar (SD) en Conc min de inmunosupresores (C), la dosis diaria de inmunosupresores (D) y la relación C / D al adm fármaco con el que interactúa.

	CICLOSPORINA			TACROLIMUS			EVEROLIMUS			SIROLIMUS		
	Dosis Mean $\pm$ SD	Concentración Mean $\pm$ SD	C/D ratio Mean $\pm$ SD	Dosis Mean $\pm$ SD	Concentración Mean $\pm$ SD	C/D ratio Mean $\pm$ SD	Dosis Mean $\pm$ SD	Concentración Mean $\pm$ SD	C/D ratio Mean $\pm$ SD	Dosis Mean $\pm$ SD	Concentración Mean $\pm$ SD	C/D ratio Mean $\pm$ SD
Sin fluconazol	210 $\pm$ 56.57	175.05 $\pm$ 106.28	0.79 $\pm$ 0.29	6.05 $\pm$ 2.78*	8.96 $\pm$ 4.18*	1.91 $\pm$ 1.54*	2.88 $\pm$ 3.01	3.22 $\pm$ 0.11	2.51 $\pm$ 2.66	1	7.7	7.7
Con fluconazol	175 $\pm$ 35.36	286.05 $\pm$ 112.71	1.60 $\pm$ 0.32	4.64 $\pm$ 2.73*	15.82 $\pm$ 5.71*	5.16 $\pm$ 4.67*	2.25 $\pm$ 2.47	8.97 $\pm$ 2.00	11.32 $\pm$ 13.34	1	11	11
Sin itraconazol	-	-	-	4	8.4	2.1	-	-	-	-	-	-
Con itraconazol	-	-	-	3	10.5	3.5	-	-	-	-	-	-
Sin voriconazol	290.5 $\pm$ 129.5*	184.84 $\pm$ 89.39*	0.67 $\pm$ 0.23*	6.32 $\pm$ 3.19*	9.5 $\pm$ 3.72*	1.88 $\pm$ 1.20*	1.5 $\pm$ 0	3.67 $\pm$ 0.57	2.45 $\pm$ 0.38	-	-	-
Con voriconazol	194.7 $\pm$ 78.5*	329.81 $\pm$ 92.35*	1.89 $\pm$ 0.85*	2.82 $\pm$ 1.6*	14.52 $\pm$ 4.68*	7.05 $\pm$ 4.77*	1 $\pm$ 0	9.40 $\pm$ 0.40	9.41 $\pm$ 0.40	-	-	-
Sin amiodarona	-	-	-	0.5	13	26	-	-	-	-	-	-
Con amiodarona	-	-	-	0.5	20	40	-	-	-	-	-	-
Sin diltiazem	-	-	-	11 $\pm$ 9.99	11.2 $\pm$ 0.14	1.70 $\pm$ 1.52	-	-	-	-	-	-
Con diltiazem	-	-	-	6 $\pm$ 5.66	29.2 $\pm$ 5.8	7.94 $\pm$ 6.52	-	-	-	-	-	-
Sin nifedipine	-	-	-	9.55 $\pm$ 4.39*	10.24 $\pm$ 5.53*	1.28 $\pm$ 0.89*	-	-	-	-	-	-
Con nifedipine	-	-	-	7.5 $\pm$ 4.06*	17.14 $\pm$ 13.19*	3.11 $\pm$ 3.09*	-	-	-	-	-	-
Sin fenitoina	140 $\pm$ 42.43	146.35 $\pm$ 6.38	1.10 $\pm$ 0.38	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Con fenitoina	165 $\pm$ 33.36	74 $\pm$ 23.48	0.44 $\pm$ 0.05	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sin rifampicina	50	65.8	1.31	1	2.1	2.1	0.5	3.2	6.4	-	-	-
Con rifampicina	150	17.4	0.11	1	0.1	0.1	0.5	1.62	3.24	-	-	-
Sin omeprazol	225 $\pm$ 106.07	133.15 $\pm$ 36.98	0.62 $\pm$ 0.13	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Con omeprazol	225 $\pm$ 106.07	277.95 $\pm$ 62.01	1.32 $\pm$ 0.35	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sin alopurinol	125	60.9	0.48	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Con alopurinol	100	92.6	0.92	-	-	-	-	-	-	-	-	-

* p < 0.01



4.Resultados

Resultados clínicos en los pacientes

Reacciones adversas

- **Nefrotoxicidad** (12%)
- **Hipercaliemia** (10%)
- **Hipertensión** (5%)

Factores de riesgo

Correlación lineal:

Número de drogas prescritas y IM reales

Coeficiente de correlación Pearson 0.163 ($p < 0.05$)

Intervención farmacéutica

Recomendaciones para manejo IM reales: 95% de los pacientes

Clase C:

Monitorización de los niveles plasmáticos inmunosupresores

Monitorización de la tensión arterial, electrolitos y glucosa

Clase D y X:

Cambio de dosis del inmunosupresor

Cambio terapia : paracetamol en lugar de AINEs

5. Conclusiones

- Este estudio demostró que hay **muchas interacciones potenciales** descritas en la literatura, pero **sólo un pequeño** porcentaje resultaron ser **reales** las cuales, fueron detectadas mediante la determinación de las concentraciones sanguíneas mínimas de los inmunosupresores y las reacciones adversas de los pacientes.
- Los **fármacos inmunosupresores** administrados junto otros fármacos del grupo farmacológico “**azoles**” y **TAC** con **nifedipino** tienen mayor riesgo de tener interacciones clínicamente relevantes. Además, cuanto **mayor sea el número de fármacos prescritos** mayor probabilidad de aparición de IM reales.
- La **participación del farmacéutico** es fundamental debido al conocimiento de la farmacoterapia y la monitorización de los niveles de fármaco en sangre. De los pacientes con interacción real en este estudio, **pocos pacientes** sufrieron **toxicidades** debido a la estrecha monitorización farmacocinética de los inmunosupresores. La disminución empírica de la dosis del inmunosupresor puede disminuir el riesgo de efectos adversos asociados con el aumento de las concentraciones de inmunosupresores y viceversa.
- Es necesaria la existencia de un **buen soporte informático** con una base de datos propia que detecte las interacciones medicamentosas potenciales preseleccionando las interacciones medicamentosas de especial importancia clínica.

Sigmund Freud

"La ciencia moderna aún no ha producido un medicamento tranquilizador tan eficaz como lo son unas pocas palabras bondadosas."

Muchas gracias

