
“APLICACIONES PRÁCTICAS: SHOW CONCURSO DE INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS”

“Aproximaciones basadas en la evidencia en la proposición de alternativas a interacciones de medicamentos”

John R. Horn, PharmD, FCCP.

” Show concurso interacciones: farmacodinamia e inducción-inhibición enzimática del CYP3A4”

Daniel C. Malone, RPh, PhD.

“Show concurso interacciones: CYP2C9, CYP2D6, CYP2C19 y glicoproteína P”

Lisa E. Hines, PharmD.

Beatriz Bernárdez



Aproximaciones basadas en la evidencia

**RIESGO
ESPECIFICO PACIENTE**

SISTEMA PERSONALIZADO SIMPLIFICADO DE SCREENING DE INTERACCIONES

(La acción se basa en el riesgo)

INTERVENCIÓN REQUERIDA	La combinación de fármacos está contraindicada
REVISIÓN SUGERIDA	Un efecto adverso grave puede ocurrir. Se requiere intervenciones para reducir el riesgo del paciente.
INTERACCIÓN POTENCIAL IDENTIFICADA	Interacción documentada pero riesgo poco claro

MESA: APLICACIONES PRACTICAS SHOW CONCURSO INTERACCIONES



Aproximaciones basadas en la evidencia

CONSIDERACIONES EN EL MANEJO DE INTERACCIONES

EFFECTOS CLÍNICOS
MECANISMO
CONDICIONES QUE EXACERBAN O MITIGAN: vía, enfermedad, genética
MANEJO:
1. BUSCAR ALTERNATIVAS , para el fármaco OBJETO o PRECIPITANTE
2. SUGERIR MEDIDAS ESPECÍFICAS DE MONITORIZACIÓN

MESA: APLICACIONES PRACTICAS SHOW CONCURSO INTERACCIONES



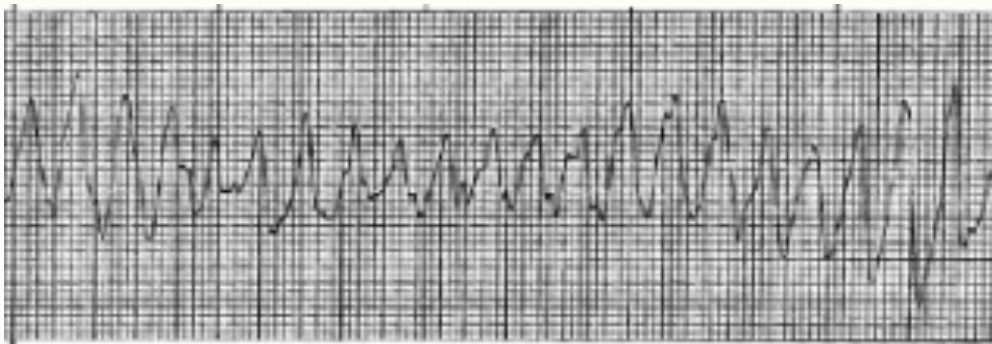
Farmacodinamia e inducción-inhibición enzimática CYP3A4

Mujer de 67 años

Diagnóstico de neumonía después de reparación válvula mitral

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1618743/>

ECG:



HISTORIA MÉDICA:

- Fibrilación auricular crónica
- Insuficiencia cardíaca
- Hipertensión
- Hipotiroidismo
- Obesidad

FARMACOTERAPIA:

Nuevos fármacos:

- Amiodarona
- Levofloxacino

Figure 1. from Maxa JL, Hebeler RF, Adeeko MA. Torsades de pointes following concurrent amiodarone and levofloxacin therapy. Proc (Bayl Univ Med Cent). 2006;19(4):345-6. Reproducida con permiso del editor CynthiaO@BaylorHealth.edu.

MESA: APLICACIONES PRACTICAS SHOW CONCURSO INTERACCIONES

Farmacodinamia e inducción-inhibición enzimática CYP3A4

PREGUNTA 1: ¿Qué factores de riesgo tiene esta paciente para desarrollar Torsade de Pointes TdP ?

- A. FARMACOS QUE PROLONGAN LA ONDA Q-T
- B. SEXO FEMENINO
- C. EDAD AVANZADA
- D. ENFERMEDAD CARDIACA
- E. TODOS LOS ANTERIORES



MESA: APLICACIONES PRACTICAS SHOW CONCURSO INTERACCIONES



Farmacodinamia e inducción-inhibición enzimática CYP3A4

AMIODARONA-LEVOFLOXACINO

Riesgo incrementado de alargamiento del QT

Potencialmente fatal

Datos limitados en cuanto a riesgo arritmogénico de los fármacos por separado

FACTORES DE RIESGO DE TdP:

- Uso concomitante de fármacos que alargan el QT
- Sexo femenino
- Edad avanzada
- Enfermedad cardiovascular
- Bradicardia
- Historia familiar de síndrome QT-congénito
- Alteraciones hidroelectrolíticas: bajo K⁺, Mg⁺⁺, Ca⁺⁺..

MESA: APLICACIONES PRACTICAS SHOW CONCURSO INTERACCIONES



Dr. Malone

Farmacodinamia e inducción-inhibición enzimática CYP3A4

PREGUNTA 2: ¿Cuál de los siguientes fármacos es asociado con el menor riesgo de TdP y/o alargamiento del QTc?

- A. CIPROFLOXACINO
- B. LEVOFLOXACINO
- C. MOXIFLOXACINO
- D. ERITROMICINA
- E. CLARITROMICINA



MESA: APLICACIONES PRACTICAS SHOW CONCURSO INTERACCIONES



Dr. Malone



Resources for Professionals

Quick Links

- [QT Drug Lists](#)
- [Drug-Drug Interactions](#)
- [Professional Education](#)
- [Consumer Education](#)
- [Drug-induced Arrhythmias Case Registry](#)

Search this site



Google™ Custom Search

New Highlights

New QT Drug Lists for your PDA!
[View PDA Drug Lists.](#)

Warfarin and Genetics brochure
 co-developed with AMA
[View AMA brochure](#)

Online Medication Record Forms
[Click Here](#)

Torsades List

Drugs with a Risk of Torsades de Pointes

Drugs that are generally accepted by the QTdrugs.org Advisory Board to carry a risk of torsades de pointes.

[Sort by Brand](#)

[Sort by Generic](#)

Possible Torsades List

Drugs with a Possible Risk of Torsades de Pointes

Drugs that prolong the QT interval and/or in some reports have been associated with torsades de pointes but at this time lack substantial evidence for causing torsades de pointes.

[Sort by Brand](#)

[Sort by Generic](#)

Conditional Torsades List

Drugs with a Conditional Risk of Torsades de Pointes

Drugs that carry a risk of torsades de pointes and/or QT prolongation under certain conditions, such as patients with congenital long QT syndrome, drug overdose or co-administration of interacting drugs.

CYP2C9, CYP2D6, CYP2C19 y glicoproteína P

Hombre de 68 años

Náuseas y fatiga tras inicio ITRACONAZOL por osteoartritis del codo derecho x *Sporothrix schenckii*.

Síntomas cesan al parar ITRACONAZOL y reaparacen al reiniciarlo.

El ritmo cardíaco baja de 60 a 40 latidos/min después de 7 días de terapia combinada.

La concentración de digoxina aumenta de 1.6 a 3.2 ng/mL (rango normal de 0.5 a 2 ng/mL).

HISTORIA MÉDICA:

-Fibrilación auricular crónica

FARMACOTERAPIA:

Medicación crónica:

-Digoxina

Nuevos fármacos:

-Itraconazol

MESA: APLICACIONES PRACTICAS SHOW CONCURSO INTERACCIONES



CYP2C9, CYP2D6, CYP2C19 y glicoproteína P

PREGUNTA 3: ¿Cuál es el mecanismo por el que se produce la interacción entre la digoxina y el itraconazol?

- A. Inhibición de la absorción
- B. Inhibición del metabolismo del CYP3A4 por efecto de primer paso.
- C. Inhibición de la eliminación de la digoxina por la P-glicoproteína.
- D. Desplazamiento de la unión a proteínas plasmáticas.
- E. Inhibición del metabolismo x bloqueo del CYP2D6



MESA: APLICACIONES PRACTICAS SHOW CONCURSO INTERACCIONES

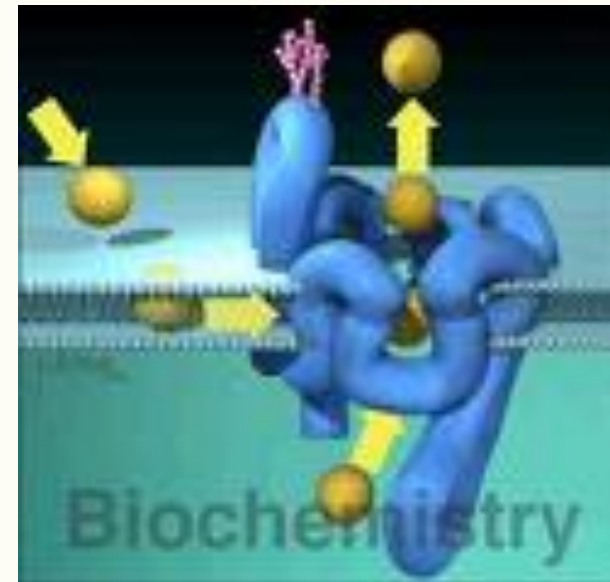


Dra.Hines

CYP2C9, CYP2D6, CYP2C19 y glicoproteína P

Mecanismo de transporte activo
(ATP dependiente):

- En intestino
- Fuera de cerebro
- En orina
- En bilis
- Fuera de otros órganos



MESA: APLICACIONES PRACTICAS SHOW CONCURSO INTERACCIONES

CYP2C9, CYP2D6, CYP2C19 y glicoproteína P

MANEJO DE LA INTERACCION:

1. BÚSQUEDA DE ALTERNATIVAS:

- a. KETOCONAZOL Y POSACONAZOL **TAMBIÉN INHIBEN** PGP
- b. VORICONAZOL Y TERBINAFINA **NO PARECEN INHIBIR** PGP
- c. NO HAY DATOS SOBRE FLUCONAZOL

2. SI EL USO DE LA COMBINACIÓN ES NECESARIO:

- a. **MONITORIZAR** las CONCENTRACIONES DE DIGOXINA
- b. **AJUSTAR** DIGOXINA REDUCIENDO DOSIS SI ES NECESARIO

MESA: APLICACIONES PRACTICAS SHOW CONCURSO INTERACCIONES



CYP2C9, CYP2D6, CYP2C19 y glicoproteína P

Hombre de 75 años

Comienza con fluconazol por candidiasis orofaríngea.

-El día 3 de tratamiento: INR 2.2 (objetivo 2-3)

-El día 5 de tratamiento: INR 4.1 (objetivo 2-3)

-5 semanas + tarde: dolor de espalda, irradiación pierna, debilidad. INR= 40

Realiza una laminectomía urgente por hematoma epidural.

Quedan secuelas neurológicas después de una prolongada estancia hospitalaria.

HISTORIA MÉDICA:

- Fibrilación auricular crónica
- AIT (accidente isquémico transitorio)

FARMACOTERAPIA:

Medicación crónica:

- Warfarina

Nuevos fármacos:

- Fluconazol

MESA: APLICACIONES PRACTICAS SHOW CONCURSO INTERACCIONES

Eur J Emerg Med. 2002;9(2):175-7.



CYP2C9, CYP2D6, CYP2C19 y glicoproteína P

PREGUNTA 4: ¿Cuál de los siguientes agentes antifúngicos podría tener menos posibilidad de interaccionar con la warfarina que el fluconazol?

- A. ITRACONAZOL
- B. KETOCONAZOL
- C. TERBINAFINA
- D. TODOS LOS ANTERIORES
- E. NINGUNO DE LOS ANTERIORES



MESA: APLICACIONES PRACTICAS SHOW CONCURSO INTERACCIONES



CYP2C9, CYP2D6, CYP2C19 y glicoproteína P

MANEJO DE LA INTERACCION:

1. BÚSQUEDA DE ALTERNATIVAS:

a. KETOCONAZOL; POSACONAZOL; TERBINAFINA

NO INHIBEN CYP2C9

b. MICONAZOL; VORICONAZOL

SÍ INHIBEN CYP2C9

2. SI EL USO DE LA COMBINACIÓN ES NECESARIO:

a. MONITORIZAR cuidadosamente **INR**

MESA: APLICACIONES PRACTICAS SHOW CONCURSO INTERACCIONES



CYP2C9, CYP2D6, CYP2C19 y glicoproteína P

1	HISTORIA FARMACOTERAPEUTICA COMPLETA	Recordar OTC y productos de herboristería
2	ESPECIAL ATENCIÓN PACIENTES DE ALTO RIESGO	Polifarmacia, Insuficiencia renal o hepática..
3	ESPECIAL ATENCIÓN MEDICAMENTOS ALTO RIESGO	Medicamento objeto: warfarina, digoxina Medicamento precipitante: azoles, macrolidos, amiodarona
4	LLEVAR PEQUEÑA LISTA DE INTERACCIONES FRECUENTES E IMPORTANTES	Aprender de las interacciones que nos vamos encontrando
5	TENER FUENTE DE INFORMACIÓN DISPONIBLES	Tener un software completo donde consultar Llevar alguna referencia de bolsillo

MESA: APLICACIONES PRACTICAS SHOW CONCURSO INTERACCIONES



Dra.Hines

“SESIONES DE LA ESPECIALIDAD DE FARMACIA ONCOLÓGICA 2009”

“Farmacogenómica: aplicación en pacientes con cáncer”
John Kuhn, PharmD, BCOP.

Beatriz Bernárdez



FARMACOGENÓMICA APLICACIÓN EN PACIENTES CON CANCER

DEFINICIONES BÁSICAS DE GENÉTICA: JAMA 2009; 301;74-81

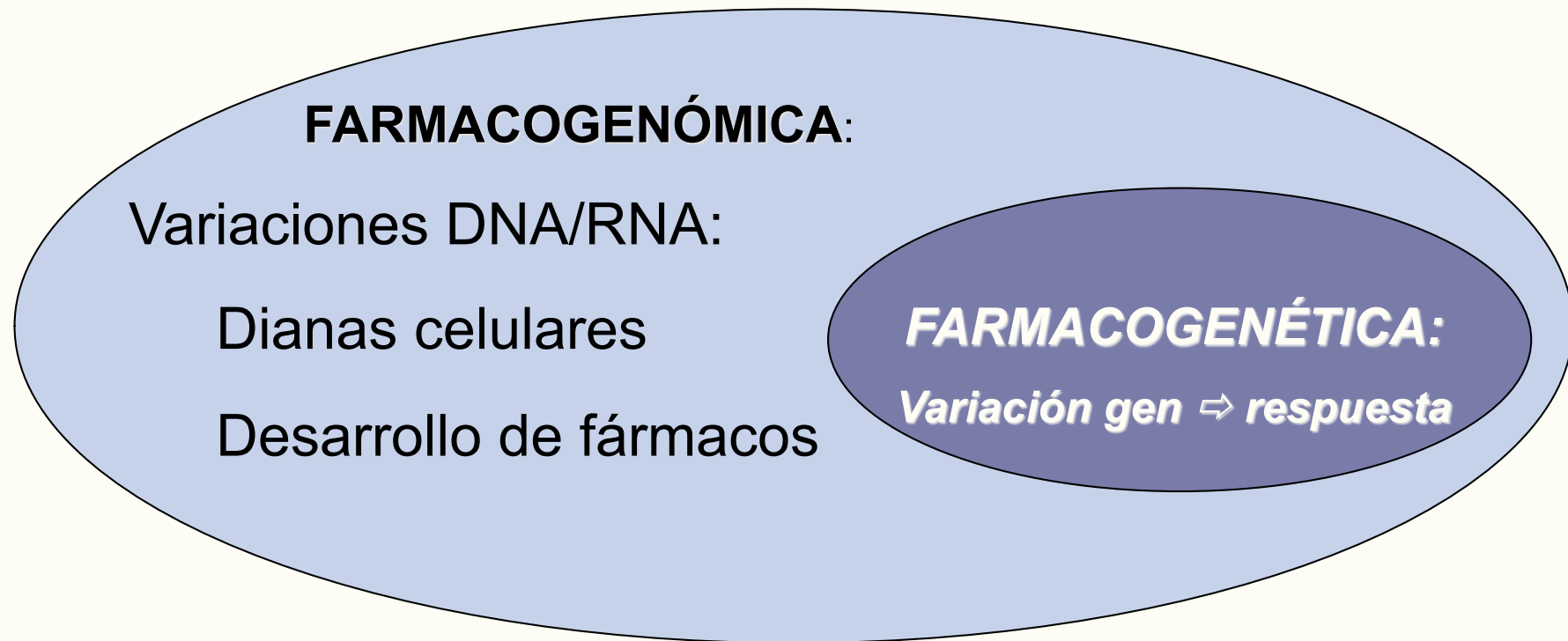


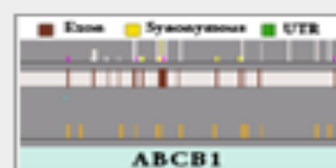
Fig.adaptada con permiso María Jesús Lamas

Our Mission: To collect, encode, and disseminate knowledge about the impact of human genetic variations on drug response. We curate primary genotype and phenotype data, annotate gene variants and gene-drug-disease relationships via literature review, and summarize important PGx genes and drug pathways.

Find Data By Type

You can find what you're looking for by browsing or searching the four major data types we store. If you need a pointer, check out our [tutorials](#). You can also do a general search in the search box at the top of the page.

Genes



- [Important PGx genes](#)
- [Pharmacokinetic genes](#)
- [Pharmacodynamic genes](#)
- [Genotyped genes](#)


[examples](#)

hint: enter a gene, rsid, drug, disease

Variants

VKORC1, G3673A ★★

Causative allele for the low dose phenotype

Related drug: Warfarin

rs9923231

- [Annotated SNPs by gene](#)
- [Annotated SNPs by drug](#)
- [Annotated SNPs by disease](#)
- [Download all annotated SNPs](#)


[examples](#)

hint: enter a gene, rsid, drug, disease

Pathways



- [Pathways by therapeutic categories](#)
- [Pharmacokinetic pathways](#)
- [Pharmacodynamic pathways](#)
- [All pathways](#)


[examples](#)

hint: enter a gene, drug, disease

Drugs & Small Molecules

Related gene: TPMT
disease: Leukemia

Mercaptopurine

- [Drugs by therapeutic categories](#)
- [Drugs with genetic information](#)
- [Drugs with data](#)


[examples](#)

hint: enter a gene, rsid, drug, disease

Diseases

Related gene: UGT1A1
drug: Irinotecan

Colorectal cancer

- [Diseases with genetic information](#)
- [Diseases with curated information](#)
- [All diseases](#)


[examples](#)

hint: enter a gene, rsid, drug, disease

Opportunities to Contribute:

[Seeking Input on PGx Drug Relabeling Opportunities](#)

Curators' Favorite Papers

- [ADME pharmacogenetics: Investigation of the pharmacokinetics of the antiretroviral agent lopinavir coformulated with ritonavir](#) **PK CN**
- [Platelet pharmacogenomics](#) **PD PK CN**
- [Multiple sclerosis pharmacogenomics: maximizing efficacy of therapy](#) **CN**

Updated 22/02/10.
See the [archives](#) for more.

PGx in the News

- [Transgenomic Files Suit Against Power3 Alleging Fraud, Slander](#) - GenomeWeb Daily News
- [Medco Health Solutions Q4 2009 Earnings Call Transcript](#) - Seeking Alpha (blog)
- [Medco CEO: Co Is Industry's Largest Market-Share Gainer](#) - Wall Street Journal
- [Roche AmpliChip to Help Merck Investigate Role of p53 DNA Damage in Cancer Rx](#) - GenomeWeb Daily News

See [more news](#).
 [Subscribe to RSS feed](#).

FARMACOGENÓMICA APLICACIÓN EN PACIENTES CON CANCER

FARMACO AFECTADO	POLIMORFISMO en:	FENOTIPO	
AZATIOPRINA 6-MERCAPTOPURINA TIOPURINA	TMPT	Toxicidad grave o letal	Homocigotos (0,1%) ⇒ 10% D Heterocigotos (10%) ⇒ 65% D
5-FLUOROURACILO CAPECITABINA	DPYD TS	Toxicidad	
IRINOTECAN	UGTA1	Neutropenia Diarrea Daño Hepatico	Cambio en ficha técnica La dosis importa
TAMOXIFENO	CYP2D6	Disminución de DFS	Según polimorfismo # fenotipo Papel de la farmacocinética: Potentes inhibidores de CYP2D6

FARMACOGENÓMICA APLICACIÓN EN PACIENTES CON CANCER

FARMACO AFECTADO	POLIMORFISMO en:	FENOTIPO	
BIFOSFONATOS	CYP2C8	OSTEONECROSIS	Homocigotos
IMATINIB	Exon 11	AUMENTO TTP	Papel del SUNITINIB
	hOCT-1	Baja expresión	Resistencia a imatinib
ANTICUERPOS MONOCLONALES	FcGR3A	Mejor Respuesta	RITUXIMAB TRASTUZUMAB CETUXIMAB
MORFINA	ABCB1 (MDR1)/ OPRM1	Grado de alivio DOLOR	
Ab anti EGFR	Mutación K-ras	Inactividad	Indicación de fármacos

“CONSIDERACIONES CLÍNICAS Y OPORTUNIDADES EN LA TERAPIA GÉNICA”

“Resultados de la encuesta sobre terapia génica de la ASHP”

Susan Goodin, PharmD, BCOP

“Educación a pacientes en terapia génica: información y herramientas”

Daniel E. Buffington, PharmD, MBA

“Resultados recientes cáncer de próstata”

Heidi D. Gunderson, PharmD, BCOP,

“Resultados recientes en cardiovascular”

Orly Vardeny, PharmD, Assistant Professor

Beatriz Bernárdez



TERAPIA GÉNICA DEFICINIIONES

Técnica para corregir genes defectuosos envueltos en el desarrollo de enfermedades:

1. Un gen normal REEMPLAZA gen que no funciona
LOCALIZACIÓN NO ESPECÍFICA.(+ frecuente)
2. Un gen anormal es cambiado x gen normal a través de
RECOMBINACIÓN HOMOLOGA.
3. Un gen anormal puede ser reparado a través de REVERSIÓN
DE UNA MUTACIÓN.
4. REGULANDO GRADO DE ACTIVIDAD de un gen, éste puede ser alterado.

Inserción a través de un VECTOR: $\left\{ \begin{array}{l} \text{-VIRAL} \\ \text{-NO VIRAL} \end{array} \right.$

MESA: CONSIDERACIONES CLINICAS Y APLICACIONES EN TERAPIA GENICA



RESULTADOS ENCUESTA TERAPIA GÉNICA ASHP

Encuesta vía mail periodo Nov 2008- Dic 2008.

Enviada a 3543 miembros registrados ASHP como Jefes de Servicio:

Tasa Respuesta 9%: 327 respuestas

Hospitales comunitarios 58%, Universitarios 11%

Número camas:

(>400=25%, 300-399=10%, 200-299=16%, 100-199=16%, NA (10%)

Limitaciones:

Los procedimientos y el marco legal NO CLARAMENTE DEFINIDOS

La educación al paciente no es un rol hasta ahora propio

Lo ensayos clínicos están incrementándose

MESA: CONSIDERACIONES CLINICAS Y APLICACIONES EN TERAPIA GENICA



RESULTADOS ENCUESTA TERAPIA G. ASHP

Tipos de vectores	VIRALES (58%), CÉLULAS PAC (21%), PLASMIDOS (19%), BACTERIAS (10%), N/S (42%)
Grado de responsabilidad del servicio de farmacia	ALMACENAMIENTO (64%), PERPARACIÓN (65%), GESTIÓN DE RESIDUOS (55%), EDUCACIÓN PACIENTE (22%), DESARROLLO DE PROTOCOLOS (30%), NADA (6%)
Personal destinado a la preparación	Personal con formación específica 48%, Personal con formación en manejo de citos 25%, Personal de la Unidad de investigación 5%.
¿Los staff tienen formación?	40%
¿Existen PNT?	33%
¿Está planificado su desarrollo 12-24 meses?	63%

MESA: CONSIDERACIONES CLINICAS Y APLICACIONES EN TERAPIA GENICA



Dra. Godin

TERAPIA GÉNICA EN CÁNCER DE PROSTATA

ENFERMEDAD LOCALIZADA:

COMBINACIÓN TERAPIA GENICA	Fase	n	RESPUESTA
Ad5-CD/TKrep+ 5FC/GCV	I	16	PSA ↓≥25% en 7. PSA ↓≥50% en 3. A 5 años el PSADT ↑ de 17 a 31 meses (p:0.014)
Ad5-CD/TKrep+ 5FC/GCV + RT	I	10	PSA ≤0.5 ng/mL en 5 pacientes A 4 años (n=9): riesgo intermedio:NO enfermedad

MESA: CONSIDERACIONES CLINICAS Y APLICACIONES EN TERAPIA GENICA



TERAPIA GÉNICA EN CÁNCER DE PROSTATA

ENFERMEDAD AVANZADA (AIPC):

COMBINACIÓN TERAPIA GENICA	Fase	n	RESPUESTA
PROSTVAC-VF+ TRICOM ECOG 9802	II	29	<p>PSADT pre-tratamiento= 4.4 m</p> <p>PSADT 6 meses post-tratamiento= 7.7 m</p> <p><i>A phase II study of PROSTVAC-V (vaccinia)/TRICOM and PROSTVAC-F (fowlpox)/ TRICOM with GM-CSF in patients with PSA progression after local therapy for prostate cancer: Results of ECOG 9802. – ASCO 2009 Genitourinary Abstract 108.</i></p>
GVAX + Docetaxel vs DP VITAL-2	III	407	<p>OS brazo experimental=12.2 m</p> <p>OS brazo control= 14.1 m</p> <p>CIERRE DEL ESTUDIO</p> <p><i>A phase III trial of GVAX immunotherapy for prostate cancer in combination with docetaxel versus docetaxel plus prednisone in symptomatic, castration-resistant prostate cancer (CRPC). – ASCO 2009 Genitourinary Abstract 7.</i></p>
SIPULEUCEL-T D9901&D9902A	III	225	<p>Brazo tto 23.2 m/Brazo control 18.9</p> <p>HR=1.5(1.1-2.05) p=0.011</p> <p><i>Integrated data from 2 randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials of active cellular immunotherapy with sipuleucel-T in advanced prostate cancer. Cancer; Volume 115 Issue 16 Pages 3670 - 3679</i></p>

TERAPIA GÉNICA EN CÁNCER DE PROSTATA

ENFERMEDAD AVANZADA (AIPC):

COMBINACIÓN TERAPIA GENICA	Fase	n	RESPUESTA
OBLIMERSEN + DP vs DP	II	?	<p>R PSA brazo experimental=37 R PSA brazo control= 46 HR = 0.60 [0.34-1.06], p = 0.07</p> <p>Docetaxel plus oblimersen sodium (Bcl-2 antisense oligonucleotide): an EORTC multicenter, randomized phase II study in patients with castration-resistant prostate cancer Ann. Onc., July 2009; 20: 1264 - 1269</p>
OGX-011 + DP vs DP	II	82	<p>OS brazo experimental= 27.5 m OS brazo control= 16.9 m</p> <p>Mature results of a randomized phase II study of OGX-011 in combination with docetaxel/prednisone versus docetaxel/prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer J Clin Oncol 27:15s, 2009 (suppl; abstr 5012)</p>

