

Inhibidors del CYP2D6

(fluoxetina, paroxetina, bupropió) poden disminuir el metabolisme de carvedilol, timolol i altres BBA.

ACOD:

Els fàrmacs inhibidors de la P-glicoproteïna (carvedilol, macròlids, amiodona, verapamil,...) poden augmentar la concentració d'ACOD, sobretot en pacients amb insuficiència renal moderada o greu.

BLOQUEJADORS DELS CANALS DEL CALCI (BCC)

Simvastatina

Amlodipina i lercanidipina poden augmentar la concentració sèrica de simvastatina per un mecanisme incert però que podria estar relacionat amb el citocrom CYP3A, ja que tots tres fàrmacs són substrats d'aquest enzim. En cas d'utilitzar-los conjuntament es recomana una dosi màxima de simvastatina 20 mg/dia, tot monitorant els signes de toxicitat (miositis, rabdomiòlisi, etc...) atès el major risc d'efectes adversos musculars.

Macròlids

La majoria dels macròlids (eritromicina, claritromicina, azitromicina) poden disminuir el metabolisme de tots els BCC per interacció sobre el citocrom CYP3A4 i inhibició de la p-glicoproteïna i augmentar-ne el seu efecte. En cas de precisar un macròlid, s'hauria de seleccionar un altre macròlid o evitar l'ús del BCC. L'ús simultani de claritromicina o azitromicina amb un BCC augmenta la probabilitat d'hipotensió arterial, bradiriàrries, acidosis làctica, d'hospitalització per lesions renals agudes i la mortalitat per qualsevol causa. Verapamil i Diltiazem són inhibidors del citocrom CYP3A4 i de la p-glicoproteïna i poden augmentar les concentracions i els efectes dels macròlids.

Àcid fusídic

L'àcid fusídic pot augmentar la concentració sèrica i el risc de toxicitat dels BCCs i d'altres substrats del citocrom CYP3A4.

Azols

Els azols sistèmics (itraconazol, ketoconazol i altres, excepte el fluconazol) poden disminuir el metabolisme dels BCCs (per inhibició del citocrom CYP3A4) i augmentar els seus efectes adversos. Itraconazol pot augmentar els efectes inotrops negatius del verapamil o el diltiazem de manera additiva o sinèrgica (precaució especial en pacients amb insuficiència cardíaca).

Anticonvulsivants

La carbamazepina, fenobarbital, fenitoïna, primidona i altres inductors forts del citocrom CYP3A4 poden augmentar el metabolisme de les dihidropiridines. S'haurien de considerar alternatives a les dihidropiridines o monitorar els efectes terapèutics amb ajust de dosi, si cal.

ALFA ANTAGONISTES

Inhibidors de la 5 fosfodiesterasa (Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil,...). Poden augmentar l'efecte hipotensor dels bloquejadors alfa1 no selectius (Doxazosina, Terazosina, Nicergolina, Prazosina, Urapidil). El fàrmac que s'afegeix (PDE5 o alfa1 antagonist) s'ha d'iniciar a la dosi més baixa possible i procurant separar les dosis (entyre 4 i 6 hores) per evitar hipotensió arterial simptomàtica

Inductors (carbameceptina, fenobarbital, fenitoïna i altres) i **inhibidors** (claritromicina, Ketoconazol i altres azols sistèmics, alguns antivirals, alguns antineoplàstics) **del CYP3A4** poden augmentar o disminuir, respectivament, el metabolisme de la doxazosina.

Betabloquejadors adrenèrgics. Poden incrementar l'efecte de bloqueig auriculoventricular i la disfunció del node sinusal (veure BBA)

Amfetamines. Les amfetamines poden disminuir l'efecte dels fàrmacs antihipertensius. Aquests estimulants poden causar augments modestos de la pressió arterial i la freqüència cardíaca.

DIÜRÈTICS

Liti. Els diürètics tiazídics poden disminuir l'excreció de liti i incrementar (en un 20%) les concentracions sèriques de liti als 3 dies de l'inici d'hidroclorotiazida.. Es recomana reduir la dosi de liti en un 50% després de l'inici d'un tiazídic. Supervisar si es baixa la dosi d'aquest diürètic.

Topiramát. Els diürètics tiazídics, per un mecanisme desconegut, poden augmentar la concentració sèrica de topiramát en un 25-30% i potenciar l'efecte hipotassèmic. Pot ser necessària una reducció de la dosi de topiramát.

Amilorida i triamteré. Poden augmentar l'efecte hiperpotassèmic de l'espironolactona. Es recomana no administrar conjuntament per evitar el risc d'hiperkalèmia greu. Tampoc amb altres fàrmacs que augmenten el potassi sèric.

Eplerenona. L'Eplerenona és un antagonista de l'aldosterona, disminueix la reabsorció renal de sodi i aigua i pot augmentar l'efecte hiperpotassèmic de l'espironolactona i altres fàrmacs que també augmenten els nivells de potassi (com les **heparines**).

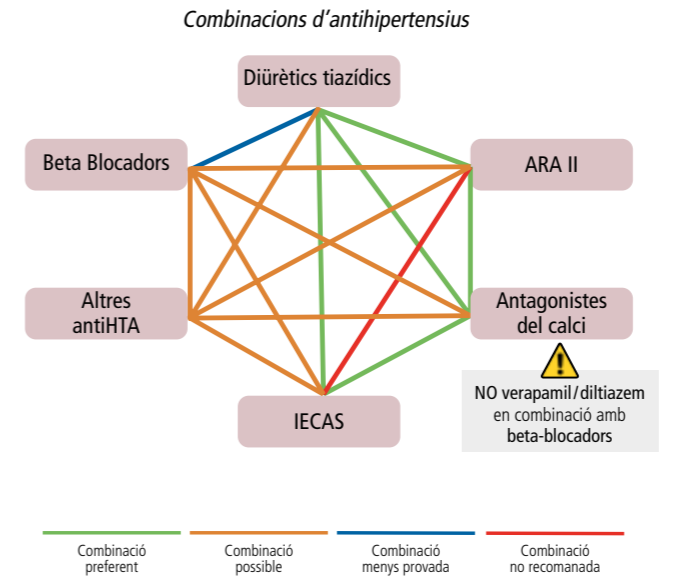
Alfa i beta agonistes. L'espironolactona pot disminuir l'efecte vasoconstrictor dels alfa i betaagonistes (dopamina, efedrina, epinefrina, norepinefrina). Per un mecanisme desconegut, l'espironolactona redueix la resposta vascular a la noradrenalina i a altres vasoactius.

Antipsicòtics de segona generació (amisulprida, aripirazol, asenapina, brexpiprazol, cariprazina, clotiapina, clozapina, lurasidone, olanzapina, paliperidona). Poden tenir un efecte de bloqueig adrenèrgic alfa-1 i produir hipotensió arterial, hipotensió ortostàtica o síncope, especialment en pacients amb malalties cardiovasculars, amb deshidratació o hipovolemia.

Aspirina (a dosis elevades). Pot disminuir l'efecte terapèutic de l'espironolactona per menor secreció tubular i, per tant, excreció de sodi urinari (en un 30%).

Atorvastatina. Pot augmentar els efectes adversos de l'espironolactona atès que tots dos redueixen l'activitat dels esteroides endògens.

Ciprofloxacina. L'ús sistèmic de ciprofloxacina en un pacient que està rebent espironolactona pot prolongar l'interval QT i provocar arítmies cardíques i mort sobtada, particularment entre els més grans i amb factors de risc, com la hiperpotassèmia.



Se'n permet la reproducció, la distribució i la comunicació pública sempre que se'n citi la procedència (autoria, títol, organ editor), i que no es faci amb fins comercials. No es permet la creació d'obres derivades sense autorització expressa dels autors i de l'editor. La llicència completa es pot consultar a: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es/>

Desembre 2019

GUIA PRÀCTICA

Guia sobre Interaccions farmacològiques en el tractament de la hipertensió arterial

GRUP D'AUTORS
Joan-Antoni Vallès,
Javier Tovillas, Ana Moreno

COORDINADOR
Joan-Antoni Vallès

Desembre 2019

FÀRMACS HIPOTENSORS ENTRE SÍ

Interacció farmacodinàmica hipotensora (per efecte additiu o sinèrgic) dels antihipertensius entre sí i en general amb altres fàrmacs que poden causar hipotensió:

- Bloquejadors betaadrenèrgics (BBA)
- IECA
- ARAII
- Aliskiren
- Diürètics de nansa i tiazides
- Bloquejadors dels canals del calci
- Agonistes α -2 selectius (clonidina)
- Antagonistes α (prazosina, tamsulosina, urapidil)
- Nitrats (Isosorbida dinitrat)
- Vasodilatadors (minoxidil, fentolamina)
- Fàrmacs per a la hipertensió pulmonar (iloprost)
- Quimioteràpics (amifostina, clofarabina, paclitaxel)
- Anestèsics (bupivacaïna, desflurà, isoflurà, propofol, remifentanil)
- Neurolèptics (clorpromazina, promazina, tioridazina, clozapina, haloperidol)
- Antidepressius (tríclics com clomipramina i imipramina)
- Inhibidors de la monoaminoxidasa (IMAO: fenelzina, rasagilina, Isocarboxazida, tranilcipromina)
- Anticossos monoclonals (obinutuzumab)
- Agonistes dopaminèrgics i altres antiparkinsonians (levodopa, metildopa, pergolida, pramipexol, ropinirol, rotigotina, selegilina, tolcapona)
- Altres (gluconat fèrric, morfina, nabilona, talidomida, tretinoïna)
- Herbes amb efectes hipotensors

FÀRMACS QUE PODEN CAUSAR HIPERTENSIÓ ARTERIAL.

Interacció farmacodinàmica antagonista a l'efecte dels antihipertensius:

- Mirabegró
- Antiinflamatoris no esteroïdals
- Antidepressius (Duloxetina, venlafaxina, ADT, IMAO-A)
- Anticonceptius hormonal orals
- Pseudoefedrina i Fenilefrina (Antigripals)

FÀRMACS BRADICARDITZANTS ENTRE SÍ

Els fàrmacs que tenen efectes bradicarditzants (BBA, diltiazem, verapamil, antiarítmics, digoxina, ivabradina i altres antianginosos, rivastigmina, donepezil i altres anticolinesteràsics, fenitoïna, clonidina, mefloquina, dihidroergotoxina, fentanil) poden tenir una interacció farmacodinàmica per efecte additiu o sinèrgic i causar bradicàrdia. S'ha descrit un increment del risc d'hospitalització per síncope, bradicàrdia, fractura de cadavera i necessitat d'implantar un marcapassos quan es combinen blocadors beta adrenèrgics i altres fàrmacs bradicarditzants.

FÀRMACS QUE ALTEREN ELS NIVELLS DE POTASSI ENTRE SÍ

Fàrmacs que poden causar **hiperpotassèmia**: betabloquejadors, digitàlics, liti, IECA, ARAII, aliskiren, ciclosporina, tacrolimus, heparines, AINEs, espirolactona i altres diürètics estalviadors de potassi (amilorida, triamterè), eplerenona, drospironona.

Fàrmacs que poden causar **hipopotassèmia**: beta2 agonistes, alfa bloquejadors, insulina, tiazides, diürètics de nansa, laxants, mineralcorticoides, nifedipina, bicarbonat, ketoconazol i altres azols.

INHIBIDORS DE L'ENZIM CONVERSIU DE L'ANGIOTENSINA (IECA) I BLOQUEJADORS DE RECEPTORS DE L'ANGIOTENSINA II (ARAII)

Sacubitril:

Major risc d'angioedema en pacients amb sacubitril i IECA, que pot ser greu. Per això es recomana no administrar sacubitril / valsartan en les 36 hores posteriors, com a mínim, a la presa d'un iECA.

Al-lopurinol:

Els IECA, ARAII i diürètics per un mecanisme desconegut, poden augmentar el risc de reaccions al·lèrgiques o d'hipersensibilitat a l'al-lopurinol, que pot ser greu (síndrome d'Stevens-Johnson, febre, artràlgia i miàlgia als 10 o 35 dies després de començar la teràpia amb al-lopurinol). En cas de combinar-se, cal fer un seguiment de l'evidència de reaccions d'hipersensibilitat durant un mínim de 5 setmanes després de l'inici de l'al-lopurinol com a mínim durant 5 setmanes. El risc d'hipersensibilitat a l'al-lopurinol és més alt en pacients amb insuficiència renal i, per tant, tots els fàrmacs que poden empitjorar la funció renal podrien incrementar-ne el risc.

Ferro:

Els IECA poden augmentar el risc de reaccions al·lèrgiques al **ferro dextrà** i el risc d'efectes adversos (nàusees, vòmits, hipotensió) del **ferro gluconat**.

IECA i ARAII entre sí.

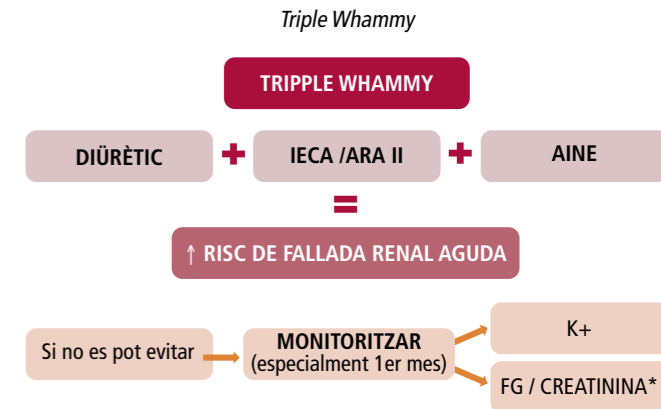
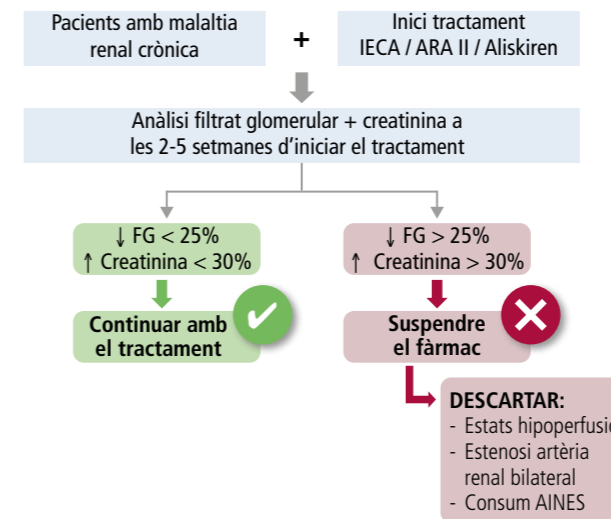
A més de la interacció farmacodinàmica hipotensora, hi ha un efecte additiu sobre el flux sanguini renal (risc de lesió renal aguda i augment de creatininèmia), la pressió arterial i la retenció de potassi. A més, els ARAII poden augmentar la concentració sèrica d'inhibidors d'enzims convertidors d'angiotensina. Si es decideix prescriure la combinació IECA/ARAI, cal vigilar la resposta, la pressió arterial, la funció renal i les concentracions de potassi (risc d'hiperkalèmia). Una interacció similar hi ha amb **aliskiren**

(major risc d'hipotensió arterial, hiperpotassèmia i insuficiència renal). Amb **eplerenona** també interaccionen tots aquest fàrmacs que causen hiperpotassèmia.

ARAII i Liti

L'addició d'un ARA II (o l'augment de dosi) pot augmentar la concentració sèrica de liti (en reduir l'eliminació renal del liti) i presentar efectes tòxics de liti (agitació, atàxia, confusió). I al contrari si es disminueix la dosi o se suspèn el tractament. Aquests efectes poden trigar una o més setmanes a manifestar-se. Es recomana fer un seguiment de la litèmia i ajustar la dosi de liti.

Antihipertensius que actuen sobre el sistema renina angiotensina: risc d'insuficiència renal aguda



BETABLOQUEJADORS ADRENÈRGICS BBA

Alfa-2 antagonistes:

Poden incrementar l'efecte de bloqueig auriculoventricular i la disfunció del node sinusal. Es recomana monitoritzar la freqüència cardíaca i les xifres de tensió arterial ja que pot haver crisi hipertensiva de rebot en retirar-la.

Els **inductors potents del CYP3A4** (carbamazepina, fenitoïna o fenobarbital) incrementen el metabolisme del bisoprolol.

Dronedarona:

Inhibició el CYP2D6 i en pacients metabolitzadors ràpids hi ha una major exposició a metoprolol i risc de bradicàrdia.

Derivats ergòtics:

L'ergotamina i la bromocriptina poden presentar un efecte vasoconstrictor més potent quan es combinen amb betabloquejadors adrenèrgics.