

Cómo citar este artículo/How to cite this article:

- Cristóbal Gutiérrez H, Martínez Callejo V, García de la Paz AM,
- Gómez Gómez D, Ochagavía Sufrategui M, Valero Domínguez M, et al.
- Concentraciones sanguíneas infraterapéuticas de everólimus asociado al
- consumo de caramelos con extracto de hipérico (*Hypericum perforatum* o
- hierba de San Juan). Farm Hosp. 2017;41(4):565-566.



CASOS CLÍNICOS

Concentraciones sanguíneas infraterapéuticas de everólimus asociado al consumo de caramelos con extracto de hipérico (*Hypericum perforatum* o hierba de San Juan)

Decreased everolimus blood concentration associated with consumption of St. John's wort (*Hypericum perforatum*) extract sweets

Héctor Cristóbal Gutiérrez¹, Virginia Martínez Callejo¹, Ana María García de la Paz², David Gómez Gómez¹, María Ochagavía Sufrategui¹, Marta Valero Domínguez¹, M.ª de las Mercedes Colorado Araujo², Elena Vejo Puente³

¹Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. ²Servicio de Hematología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. ³Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. España.

Autor para correspondencia

Correo electrónico:
h.cristobalgutierrez@gmail.com
(Héctor Cristóbal Gutiérrez)

Recibido el 21 de febrero de 2017;
aceptado el 11 de abril de 2017.
DOI: 10.7399/fh.2017.41.4.10777

Introducción

Unos de los factores que explican el gran consumo de los productos de herboristería es su percepción como seguros por el hecho de ser "naturales e inofensivos", asociándose con una menor presencia de efectos adversos. Sin embargo, los pacientes desconocen que muchas de estas sustancias pueden no estar exentas de efectos adversos e interacciones farmacológicamente activas. En este caso clínico se describe el caso de un paciente que presentó concentraciones sanguíneas infraterapéuticas de everólimus tras haber consumido caramelos que contenían extracto de hipérico (*Hypericum perforatum* o hierba de San Juan) (HSJ), interrelación hallada tras una exhaustiva entrevista clínica farmacéutica sobre la dispensación de la medicación.

Descripción del caso

Varón de 66 años, diagnosticado en agosto de 2010 de síndrome mielodisplásico, sometido en junio de 2011 a un ALO-Trasplante de Médula Ósea (TMO) de donante no emparentado (DnE) 10/10, que presentó como principales complicaciones: Enfermedad Injerto Contra Huésped (EICH) crónico esclerodermiforme e insuficiencia renal crónica en relación con el tratamiento inmunosupresor con tacrolimus tras el ALO-TMO.

En julio de 2016, tras clínica evidente secundaria a la morfea en placas localizada a nivel suprapúbico, se solicitó el tratamiento con everólimus vía oral en base a la evidencia científica de eficacia en EICH crónico esclerodermiforme¹, con una posología de 0,5 mg/12h y unas concentraciones sanguíneas terapéuticas objetivo de 3-8 mcg/l^{1, 2}, determinadas mediante inmunoanálisis turbidimétrico homogéneo por partículas.

La descripción temporal del caso, así como las concentraciones sanguíneas de everólimus en función de la dosis, y su evolución tras el comienzo de la ingesta de los caramelos Isla® se describe en la Figura 1.

Ante las anomalías en las últimas concentraciones sanguíneas de everólimus, en la entrevista clínica farmacéutica con el paciente previa a la dispensación de la medicación desde la farmacia hospitalaria se evaluó el grado de adherencia del paciente al tratamiento, siendo en todo momento del 100%. Tras descartar una posible mala adherencia y comprobar la ausencia de interacciones con su medicación domiciliaria, finalmente se preguntó explícitamente sobre la toma de otro tipo de sustancias de diferente naturaleza, como homeopatía o productos de herboristería. En ese momento el paciente manifestó el reciente uso de un producto de herboristería, caramelos de origen alemán (Isla Cassis®)³. Confirmó la toma de ocho caramelos al día, en función de la sintomatología, para aliviar la tos, desarrollada en el periodo de tiempo en el que se habían alcanzado las concentraciones sanguíneas terapéuticas objetivo. Tras revisar toda la información del producto acerca de su contenido, se observó la presencia de extracto de HSJ ("*schwarzer Johannisbeer-Extrakt* y *schwarzes Johannisbeer-Aroma*"). En ese momento, se recomendó su suspensión dada la potencial interacción existente y se comentó el caso con su hematólogo responsable.

Días más tarde, el everólimus fue suspendido en relación con una sepsis de origen respiratorio y un dudoso cuadro de toxicidad pulmonar asociado al fármaco^{4, 5}, sin descartar un posible EICH pulmonar. Esta suspensión impidió obtener nuevas concentraciones sanguíneas de everólimus, así como valorar la esperada recuperación de las mismas.



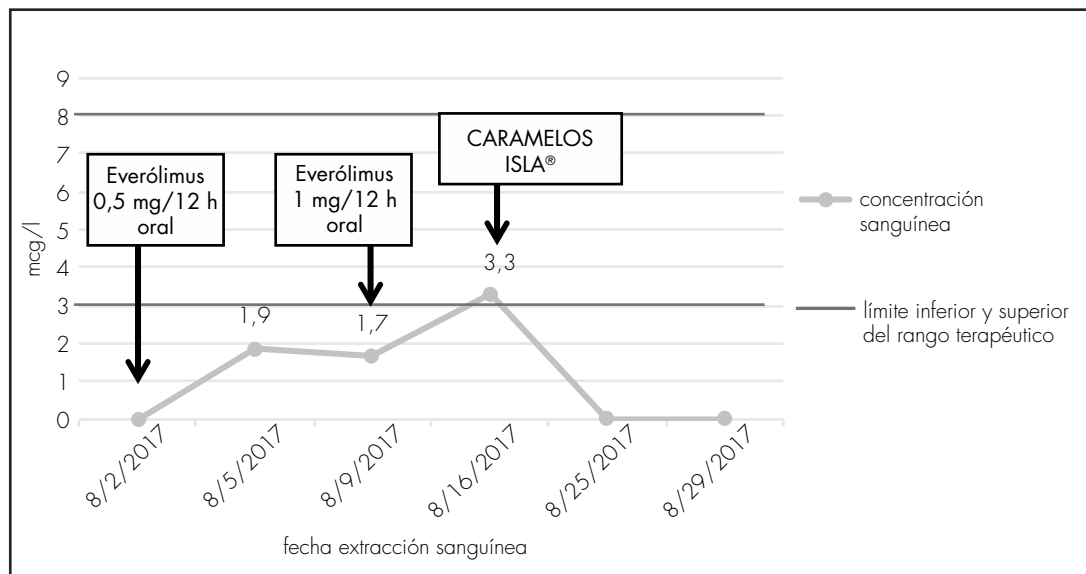


Figura 1.

Tabla 1. Descripción temporal del caso con las dosis de everólimus empleadas en función de las concentraciones sanguíneas alcanzadas desde el inicio del tratamiento hasta su suspensión.

Fecha	Concentración sanguínea Rango terapéutico: 3-8 mcg/l	Dosis	Observaciones
02/08/2016	Inicio everólimus		
05/08/2016	1,9 mcg/l	0,5 mg/12 h	
09/08/2016	1,7 mcg/l	0,5 mg/12 h	↑ dosis everólimus a 1mg/12 h
16/08/2016	3,3 mcg/l	1 mg/12 h	
17/08/2016	Toma de CAMELOS ISLA®: 2 caramelos, 4 veces al día		
25/08/2016	0 mcg/l	1 mg/12 h	Se recomienda suspensión de CAMELOS ISLA®
29/08/2016	Ingreso por fiebre (>38 °C), disnea progresiva y tos no productiva de varias semanas de evolución Suspensión de everólimus		

Discusión

Los extractos de hipérico contienen hipericina, pseudohipericina y flavonoides, compuestos con demostrada actividad inductora enzimática del CYP1A2, CYP3A4 y glicoproteína P (gp-P), por lo que su administración junto a fármacos que utilizan esta vía, como es el caso del everólimus⁵, puede traducirse generalmente en una disminución de su efecto terapéutico, no recomendándose su uso conjunto.

Este caso demuestra la importancia del farmacéutico en la entrevista clínica con el paciente previa a la dispensación de la medicación. Una

revisión completa de todos los productos, tanto medicamentos como productos alternativos, que el paciente maneja es vital para detectar potenciales interacciones de diferente naturaleza (medicamentosas y/o medicamento-producto) responsables de efectos tóxicos o pérdida de eficacia terapéutica. Para evitar estas interacciones de forma preventiva es importante que durante la primera entrevista clínica farmacéutica con el paciente se remarque la importancia de comunicar a los profesionales sanitarios la toma de cualquier producto ajeno al tratamiento prescrito, con el fin de alcanzar una respuesta óptima al tratamiento, en términos de eficacia y seguridad.

Bibliografía

- Jedlickova Z, Burlakova I, Bug G, Baurmann H, Schwerdfeger R, Schleuning M. Therapy of Sclerodermatous Chronic Graft-Versus-Host Disease with Mammalian Target of Rapamycin Inhibitors. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17:657-63.
- van Gelder T, Fischer L, Shihab F, Shipkova M. Optimizing everolimus exposure when combined with calcineurin inhibitors in solid organ transplantation. *Transplant Reviews (Orlando)*. 2017.
- Información del producto Isla Cassis®. Enero de 2017. Disponible en: <http://gebrauchs.info/produkt/03397699/Engelhard-Arzneimittel-GmbH-und-Co.-KG-ISLA-CASSIS-Pastillen-60-St>
- Baas MC, Struijk GH, Moes DJ, van den Berk IA, Jonkers RE, de Fijter JW, van der Heide JJ, van Dijk M, ten Berge IJ, Bemelman FJ. Interstitial pneumonitis caused by everolimus: a case-cohort study in renal transplant recipients. *Transpl Int*. 2014;27(5):428-36.
- Certican® (Everólimus) 0,5 mg comprimidos [Ficha técnica]. Novartis Farmacéutica, S.A. Enero 2017. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/dochtml/ft/66006/FichaTecnica_66006.html