

Interacciones farmacológicas

- Se denomina interacción farmacológica a la modificación del efecto de un fármaco causado por la administración conjunta de otros fármacos.
- Hay 2 tipos de interacciones:

A- Favorables para el paciente

B- Desfavorables para el paciente, que se incluyen en el capítulo de los efectos indeseados de los fármacos

Interacciones farmacológicas

- Al fármaco que padece la interacción le pueden pasar 2 cosas:
 1. Que aumente su concentración plasmática y por lo tanto el riesgo de toxicidad, o
 2. Que disminuya su concentración plasmática y por lo tanto sus efectos farmacológicos

Importancia de Interacciones farmacológicas

1. Se consumen muchos fármacos por la población
2. Existe tendencia a la politerapia y también a la polifarmacia (preparados comerciales con 2 o más principios activos o combinaciones a dosis fijas que favorecen las IF)

No hay estudios epidemiológicos que cuantifiquen estas interacciones. NO hay datos de prevalencia e incidencia.

Si nos basamos en publicaciones de interacción potencial, podemos magnificar el problema porque muchas tienen estudios *in vitro* y no *in vivo*, además hay gran variabilidad interindividual. Las más importantes son a nivel del metabolismo y son las más variables entre diferentes individuos

Importancia de Interacciones farmacológicas

- Debido a la falta de correlación exacta entre el laboratorio y la clínica, es importante conocer el mecanismo por el cual se producen las interacciones: FARMACOCINÉTICO
FARMACODINÁMICO

Clínicamente es importante conocer la secuencia temporal con que se puedan producir y de esa manera predecir y tratar mejor a los pacientes que necesitan más de un fármaco para su patología de base.

La secuencia temporal será importante tanto en el momento de administrar como a la hora de retirar los fármacos (aumentar o disminuir la dosis)

Importancia de Interacciones farmacológicas

- También es importante conocer la población más SENSIBLE de padecer interacciones farmacológicas

- ❖ Ancianos
- ❖ Polimedicados
- ❖ Enfermos hepáticos o renales
- ❖ Patologías graves que no toleran un descenso en la dosis del medicamento

En las IF siempre habrá un Fármaco Objeto, que es aquel que va a modificar sus efectos
y un Fármaco Precipitante que es el que modifica los efectos del anterior

Importancia de Interacciones farmacológicas

- Las características de los Fármacos Objetos potenciales son:

- ❖ Efectos potenciales intensos (anticoagulantes orales, ciclosporina)
- ❖ Efectos indeseables graves dosis-dependientes
- ❖ Margen terapéutico estrecho (digoxina)
- ❖ Curva dosis-respuesta acentuada (pequeños cambios en las dosis producen grandes cambios en la cct plasmática)
- ❖ Metabolismo hepático saturable
- ❖ Que la enf. de base dependa muy estrechamente del fármaco en cuestión, ej. ciclosporina en trasplantados, anticoagulantes con riesgo de trombosis

Mecanismos de las Interacciones farmacológicas

- Las interacciones entre fármacos pueden deberse a cambios del fármaco afectado en sus propiedades :

- ❖ Farmacéuticas
- ❖ Farmacocinéticas
- ❖ Farmacodinámicas

FARMACÉUTICAS: o incompatibilidades, generalmente son debidas a reacciones químicas entre fármacos, previo a su administración (fuera del paciente). Generalmente ocurren cuando se combinan soluciones de fármacos p.V.I.V. en una jeringa o botella. Ej, penicilina + AG se forma un precipitado insoluble (Penes. tienen cargas positivas y Aminoglicosidos cargas negativas) Ciprofloxacina: incompatibilidad con furosemida, teicoplanina y heparina

FARMACOCINÉTICAS: a nivel de Absorción, distribución, metabolismo y excreción

FARMACODINÁMICAS: nivel del RECEPTOR y a nivel de EFECTOS FARMACOLÓGICOS

Interacciones farmacocinéticas (1)

1- Absorción:

- a. Alteración de la motilidad gastrointestinal
- b. Efectos en la luz intestinal: impiden la absorción del **fármaco objeto** por medios físicos o químicos (cambios de pH, quelación)

Los cationes bivalentes como el calcio, magnesio, aluminio, bismuto pueden formar quelatos con las tetraciclinas reduciendo su absorción y sus efectos antimicrobianos.

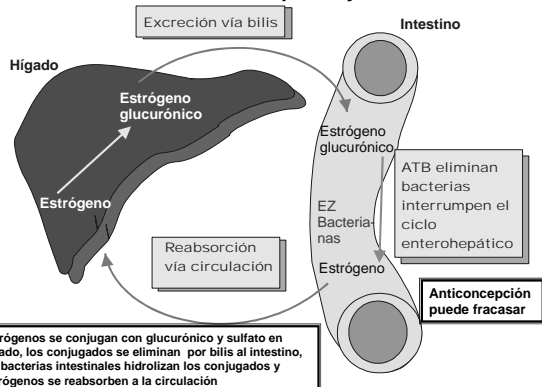
carbón activado forma quelatos con la aspirina

antiácidos+ ciprofloxacina o IECAS

Colestiramina+ sulfametoxazol o tiroxina o warfarina o digoxina

Interacciones evitables administrando los fármacos con intervalo de tiempo de 2-3 hs

INTERACCIÓN anticonceptivos y ATB



Estrógenos se conjugan con glucurónico y sulfato en hígado, los conjugados se eliminan por bilis al intestino, las bacterias intestinales hidrolizan los conjugados y estrógenos se reabsorben a la circulación

Valsecia,M; Malgor,LA; Farias,EF; Figueras,A; Laporte, JR Interaction between orlistat and antihypertensive drugs. Ann Pharmacother 35, 1495-1496,2001

Patient number	Age (yr)/ sex	BMI (kg/m ²)	Antihypertensives (mg/day)	Baseline BP (mm Hg)	Orlistat dosage (mg)	ADRs	Induction period (days)	Notes
1	47/M	28.08	atenolol (100), losartan (100), hydrochlorothiazide (12.5)	120 / 80	120 TID	Hypertensive crisis (260/140 mm Hg)	7	Positive rechallenge. Narajao score: "probable"
2	58/M	37.20	enalapril (20), losartan (50)	130 / 85	120 TID	Intracranial haemorrhage Hypertension (160/100 mm Hg)	7	1.5 cm diameter. Recovered with benzhyposaesthesia Narajao score: "possible"
3	48/F	47.00	enalapril (20), amlodipine (5)	120 / 80	120 BID	Hypertensive peaks (180/120 mm Hg)	60	Orlistat not discontinued Narajao score: "probable"

Interacciones farmacocinéticas (2)

- 2- A nivel del transporte y distribución. El principal mecanismo es por competición en la unión a proteínas plasmáticas. Desunen el **fármaco objeto** de las P.P. y alteran la cct. plasmática.

Anteriormente se les daba mucha importancia, actualmente se sabe que el organismo se defiende y contrasta el ↑ de fracción libre mediante ↑ del VD o ↑ del aclaramiento plasmático.

Importante: (impiden mecanismos compensadores)

- Fármacos alta unión a PP
- Bajo VD
- Vía de eliminación afectada (inactivación hepática o renal)

Interacción en transporte

Paciente epiléptico controlado con fenitoína:

- ✓ Cct pl de 60µmol/L (márgenes terapéuticos=45-70µmol/L) FL10% =6 µmol/L, unión a PP 90%.
- ✓ 2º fármaco con alta unión a PP como la tolbutamida o acenocumarol desplaza fenitoína y dobla su fracción libre al 20%(12µmol/L),
- ✓ el organismo reconoce FL como exceso y pone mecanismos compensadores para retornar a la situación anterior (6µmol/L),
- ✓ ↑ eliminación del fármaco ⇒ cct del fármaco pasará a ser de 30 µmol/L y FL del 20% pasará a ser 6µmol/L en términos absolutos= que antes.
- ✓ Al determinar ccts plasm. de fenitoína en ese momento y si no tienen en cuenta el hecho, parecería que el paciente está infradosificado y su fracción libre (que es la farmacológicamente activa) está correcta, si intentan corregir esos números administrando más fármaco se puede provocar toxicidad.

Interacciones farmacocinéticas (3)

3- A nivel del metabolismo o biotransformación (son las más importantes) pueden suceder dos cosas:

➤ **Inducción enzimática:** el Fármaco precipitante (FP) induce el metabolismo del Fármaco Objeto (FO) ↓ la cct plasm. por lo tanto ↓ la eficacia. Para que ocurra la inducción es necesario que los fármacos compartan la misma enzima y el FP capaz de inducir la síntesis Ez, fenómeno que requiere 1-2 semanas

➤ **Inhibición enzimática:** El FP inhibe el metabolismo del FO y ↑ la cct plasmática ↑ el riesgo de toxicidad. En este caso las manifestaciones son más inmediatas

Interacciones farmacocinéticas (4)

➤ **Principales fármacos inductores enzimáticos:**

Carbamazepina	Griseofulvina
Fenobarbital	Sulfipirazona
Alcohol (ingesta crónica)	Tabaco
Fenitoína	

➤ **Fármacos potencialmente objeto de inducción metabólica:**

Anticoagulantes orales	Corticoides
Anticonceptivos orales	Ciclosporina
Quinidina	Teofilina (fuertem. afectada por el tabaco, finaliza inducción 2 m después de suspender)

Interacciones farmacocinéticas (5)

➤ **Principales fármacos inhibidores enzimáticos:**

Amiodarona	Fenilbutazona
Diltiazem	Ac. Valproico (único antiep. Inhibidor)
Verapamilo	Fluoxetina (inhibe s/ todo otros psicofármacos, capaz de ↑ h/500v la cct pl de otros ATD tricíclicos)
Ketoconazol, itraconazol	
Ciprofloxacina y enoxacina	
Eritromicina	Alcohol (ingesta aguda en gdes cantidades, peligroso con BZ)
Cloramfenicol	
Isoniacida	Jugo de pomelo (se ha usado para ↓ dosis de ciclosporina en trasplantados ya que tiene importante metabolismo de 1º paso y es el que inhibe el jugo)
Cimetidina (ranitidina menos)	

Son muchos más!!!

Interacciones farmacocinéticas (6)

➤ **Fármacos Objeto de inhibición enzimática**

Anticoagulantes orales
Ciclosporina (es muy nefrotóxica)
Teofilina (puede dar arritmias graves con eritromicina u otro macrólido, asociación frecuente en Bronquitis crónica descompensada, también con Cimetidina)

Fenitoína
Carbamacepina

Terfenadina
Astemizol
Cisaprida

Estas 3 pueden provocar alargamiento del QT del ECG y al agregar un inhibidor como ketoconazol o itraconazol se pueden producir arritmias graves incluso fatales

Interacciones farmacocinéticas (7)

4- A nivel de la excreción: (son mucho menos importantes, pero se pueden destacar algunas por sus consecuencias)

➤ **Excreción renal:** Inhibidores anh. carbónica alteran el pH renal alterando la tasa de ionizado/no ionizados y afectando excreción renal. Probenecid compite con T de ácidos orgánicos, altera secreción tubular.

➤ **Excreción Biliar**

Antiarrítmicos:
Amiodarona,
verapamilo, diltiazem,
quinidina

↓ Clearance biliar y ↑ niveles plasmáticos de:

DIGOXINA

Espironolactona

Mayor riesgo de intoxicación

Interacciones farmacodinámicas

son las más importantes junto con las metabólicas

La **potenciación** de efectos entre 2 fármacos es muy preocupante en clínica

Antagonismo: de utilidad en terapéutica.

Ej: flumazenil en intoxicado por BZ,
naloxona en intoxicación por opiáceos

Interacciones farmacodinámicas

1- DIRECTAS: 2 fármacos que actúan por el mismo mecanismo pueden dar respuestas exageradas.
Importantes con depresores del SNC (opiáceos+alcohol o hipnóticos) o activos a nivel CVC (fármacos que enlentecen conducción AV o que ↓ contractilidad)

2- INDIRECTAS: no tienen el mismo mecanismo pero las consecuencias adversas son por la conjunción de los efectos de los fármacos. Ej: hidroclorotiazida o furosemida + digoxina, la hipokalemia puede precipitar intoxicación digitalica

Hidroclorotiazida o furosemida+antiarrítmicos: hipokalemia puede ↑ riesgo de arritmias por antiarrítmicos

Anticoagulantes+AINEs (proulcerogénicos) ↑ riesgo HD

AINEs + antihipertensivos (muy *) AINEs inhiben PGs renales, → retención de Na y agua ↓ efectos AHT de IECAs, diuréticos y BB

Interacciones de importancia clínica

Factores del paciente: Género, estado hormonal, condiciones clínicas preexistentes

Cisaprida y arritmias

- Dosis altas a paciente con corazón normal
- Dosis normales a paciente con QT prolongado
- + macrólidos que inhiben CYP3A4

Administración: Vía y dosis. Vía oral es +* en interacciones. En hígado e intestino hay CYP3A4. Ej: jugo de pomelo +felodipina= el 1º inhibe metabolismo intestinal felodipina entonces ↑ biodisponibilidad

FAMILIA CITOCROMO P450 "CYP"

Isoformas importantes para el metabolismo oxidativo de fármacos

14 familias y 29 subfamilias

Familia	Isoforma	Sustrato farmacológico
CYP1	CYP1A2	Teofilina
CYP2	CYP2D6	Codeína
CYP3	CYP3A4	Ciclosporina

CYP=isoforma humana, CYP1 (el Nº indica la flia de la isoforma, CYP1A=la letra indica la subfamilia de la isoforma y CYP1A2 el Nº final designa un producto génico completo

SISTEMA DE CYP 450

CYP de importancia clínica en el metabolismo de fármacos

FAMILIAS :CYP 1, 2 y 3

CYP1:A2

CYP2: C9, C19,D6, E1

CYP3: A4

-CYP2D6: 1er iso-Ez en el feto

Raza blanca: 5-10% deficientes (rasgo autosómico recesivo). Involucrado en el metabolismo oxidativo de muchos fármacos (BB, la desmetilación de ADT y codeína) Ausencia de respuesta analgésica a codeína → no se puede desmetilar a morfina.

-CYP3A se desarrolla más tarde en el feto

Es la principal forma constitutiva en el hígado y contribuye a metabolizar numerosos fármacos. También está en otros tejidos

-CYP2E1: inducida por el consumo crónico de alcohol

CYP 3A4: responsable de eliminación presistémica intestinal de numerosos fármacos que presentan escasa biodisponibilidad

CYP2E1 CYP2D6 han sido implicados en el riesgo de Ca asociado al hábito de fumar, pueden activar procarcinógenos

Localización de los genes del CYP 450

Cromosoma	2	7	10	15	19	22
CYP gen	1B1	3A4 3A5 3A7	2C8 2C9 2C18 2C19 2E1	1A1 1A2	2A6 2A7 2A12 2B6 2B7 2F1	2D6 2D7 2D8

CYP 2D6 Diferencias Interindividuales e intraétnicas

Deficitario en *hidroxiladores* lentos de debrisoquina

Fenotipo **metabolizador lento (ML)**
metabolizador rápido(MR)

Frecuencia de ML **Negros 1%,**
Asiáticos 1%
Blancos 5-10%

La actividad de los CYP 2D6, 2C19 y 3A es menor en orientales que en caucásicos.

Los agentes psicotrópicos (antidepresivos, neurolépticos, diazepam) sustratos de esas enzimas deben darse en menores dosis a los metabolizadores lentos

CYP 1A2 es el principal en hígado humano

SUSTRATOS	INDUCIDO POR	INHIBIDO POR
CAFEINA	FENOBARBITAL	FLUVOXAMINA, VENLAFAXINA
TEOFILINA	OMEPRAZOL	TICLOPIDINA
FENACETINA	NICOTINA	CIMETIDINA
CLOMIPRAMINA		CIPROFLOXACINA (a dosis bajas ya inhibe clozapina)
CLOZAPINA		
TIORIDAZINA (↑QT)		
CYP 2E1		
PARACETAMOL	ETANOL	ETILCARBAMATO
TEOFILINA	ISONIAZIDA	
	HIPÉRICO	

CYP 2C9

SUSTRATOS	INDUCIDO POR	INHIBIDO POR
FLUOXETINA	FENOBARBITAL	AMIODARONA, ZAFIRLUKAST
LOSARTAN	CARBAMACEPINA	BISHIDROXICUMARINA
FENTOINA	ETANOL	CLORAMFENICOL
TOLBUTAMIDA	RIFAMPICINA	CIMETIDINA
TORASEMIDA, ACENOCUMAROL, DELTA 9 THC		FLUCONAZOL, MICONAZOL
AMITRIPTILINA		FLUVASTATINA
WARFARINA		FENILBUTAZONA
AINES (ibuprofeno, suprofen, naproxeno, mefenámico, diclofenac, piroxicam, CELECOXIB)		SULFAS: sulfafenazol, sulfadiazina, sulfametizol, trimetoprima, sulfpirazona

CYP 2C19

SUSTRATOS	INDUCIDO POR	INHIBIDO POR
DIAZEPAM	FENOBARBITAL	FLUOXETINA
MOCLOBEMIDA		FLUVOXAMINA
OMEPRAZOL		CIMETIDINA
LANSOPRAZOL		KETOCONAZOL
S-MEFENTOINA		CLARITROMICINA
NELFINAVIR		
PROGUANOLO		

(Ann Int Med, 1998, 190: 1027-30) Estudio de cohortes en Japón: mayor eficacia del omeprazol en pacientes con úlcera + H.pilory (hidroxiladores lentos) para erradicar el HP: 100% los lentos, 60% intermedios y 29% los rápidos. Conclusión: las tasa de erradicación con amoxi+omeprazol se correlacionan con el fenotipo hidroxilador

CYP 2D6

SUSTRATOS	INDUCIDO POR	INHIBIDO POR
Debrisoquina,	FENOBARBITAL	FLUOXETINA *(potente)
Hidroxiación de: Codeína, Dextrometorfán, dehidrocódona, hidrocódona, oxícodona, etilmorfina, tramadol		NORFLOXACINA*
Haloperidol, perfenazina, clozapina, olanzapina, levomepromacina, perfenacina, risperidona, tioridina, zuclopentixol	*Inhibición CYP2D6 x Fluoxetina ↑ 4 v cct de desipramina	CIMETIDINA
Paroxetina, fluvoxamina, fluoxetina, desmetilcitalopran, maprotilina, mianserina, venlafaxina		AMIODARONA
Amitriptilina, nortriptilina, desipramina, imipramina, tranilcipromina		RITONAVIR
Mexiletina, propafenona, flecaetina, indoramina, nimodipina		HALOPERIDOL
Metoprolol, propranolol, timolol, alprenolol, oxprenolol		QUINIDINA
Tolterodina (=oxibutina)		* PROPAFENONA

*Potentes inhibidores de CYP2D6

CYP 3A4 el más importante para metabolizar fármacos

SUSTRATOS	INDUCIDO POR	INHIBIDO POR
Amiodarona, pimozida, haloperidol, midazolam, alprazolam, triazolam	Carbamacepina	Diltiazem, Verapamilo
Ciclosporina, tacrolimo	Dexametasona	Budesonida, Cortisol
Lidocaina, eritromicina, troleandomicina	Rifampicina	Eritromicina, Claritromicina, espiramicina, fosfomicina
Nifedipina, diltiazem, felodipina, nisoldipina, Nitrendipina, Verapamilo	Fenitoína	Gestodeno, 17 b-estradiol, progesterona, testosterona
Lovastatina, Simvastatina, atorvastatina		Itraconazol, Ketoconazol, fluconazol
Docetaxel, Tamoxifeno		Nefazodone
Buprenorfina, sildenafil		Jugo De Pomelo
Terfenadina, astemizol		Ritonavir, saquinavir
Inh. proteasas, Nevirapina, lopinavir		Mibefradil
CYP3A4 altas ccts en intestino delg.		Acetilador lento: distonias con antipsicóticos
		Lopinavir y ritonavir se usan en CDF para obtener mejores cct

METABOLISMO DE PRIMER PASO

Fármacos con alto metabolismo de 1º paso puede ↑ marcadamente la cct al administrar un inhibidor del metabolismo

CYP3A4 metabolismo de 1º paso:

Muy alto: buspirona, ergotamina, lovastatina, nimodipina, saquinavir, simvastatin

Alto: estradiol, atorvastatina, felodipina, indinavir, isradipina, nicardipina, propafenona y tracolimus

Intermedio: amiodarona, carbamazepina, carvedilol, cisaprida, ciclosporina, diltiazem, etinilestradiol, etoposido, losartan, midazolam, nifedipina, nelfinavir, ondansetron, pimozida, sildenafil, triazolam, triazolam, verapamilo

Interacciones importancia clínica

Anticonvulsivantes: carbamazepina, fenitoina inducen CYP3A4 reduciendo concentración de anticonceptivos, ciclosporina, warfarina

Inhibidores de CYP3A4: pueden dar toxicidad con carbamazepina.

Inmunosupresores: ketoconazol inhibe metab. Ciclosporina y aumenta al doble la concentración

Hipérico induce metabolismo ciclosporina (CYP3A4) y ha causado rechazo de injertos

Inhibidores de proteasas: Ritonavir (inh CYP3A4) si se da con saquinavir (sustrato) aumenta un 33% la cct de saquinavir. jugo pomelo aumenta el doble la cct de saquinavir. Hiperico (inductor) reduce en 57% la cct de indinavir (sustrato) llevando a fracaso en la terapéutica

Interacciones importancia clínica

Antiinfecciosos:

Ketoconazol, itraconazol, eritromicina dan * interacciones por inhibir CYP.

Fluconazol solo tiene interacciones importantes si la otra droga tiene bajo índice terapéutico (ciclosporina)

Miconazol incrementa el RIN en pacientes con warfarina

Cardiovascular

Inhib de CYP3A4 (diltiazem, macrolidos, j de pomelo) pueden dar prolongación de QT con cisaprida o rabiomolisis con estatinas

Interacciones de importancia clínica

CYP2D6 inhibido por IRSS: la codeína no se puede transformar en morfina (falta analgesia)

CYP3A4: Nefazodona es sustrato e inhibidor y puede aumentar la cct de cisaprida, terfenadina, astemizol y pimozida (pueden producir arritmias)

Con nefazodona reducir dosis de triazolam en 75% y de alprazolam en un 50%

Interacciones con hierbas (Lancet, 2000, 355:1203)

•Hemorragia: Warfarina+(ginkgo biloba o ajo o salvia multiorrhiza)

•Síndrome serotoninico: hierba de S.Juan (hipérico) con ATD IRSS

•Disminución Biodisponibilidad: Digoxina, teofilina, ciclosporina con hipérico

•Disminución de absorción de fármacos: plantas con antranoides como sen, cassia senna y cáscara y también fibras solubles como psilio o agar

Tipos y mecanismos de interacción farmacológicas

Tipo	Mecanismo
Con alimentos	Alteración absorción
Farmacéutica (incompatibilidad)	Reacción química entre F previo a su administración o absorción
Farmacodinámica	Efectos aditivos, sinérgicos o antagónicos s/microorganismos o célula tumoral Efectos aditivos, sinérgicos o antagónicos s/un tejido u órgano

Farmacocinéticas

Alteración absorción	Motilidad o secreción GI- quelación
Distribución	Competición por sitios de unión - desplazamiento de PP o de sitios de unión en los tejidos
Biotransformación	Alteración flujo sanguíneo hepático, inducción o inhibición enzimáticas
Excreción	Alteración en la excreción biliar o circulación enterohepática, F que inducen alteración renal, alteración pH urinario, inhibición secreción tubular activa

GLUCOPROTEÍNA P

-Tanigawara,Y (2000): Role of P-glycoprotein in drug disposition. Ther Drug Monit 22, 137-140.
-Yu,DK (1999): The contribution of P-glycoprotein to pharmacokinetic drug-drug interactions. J Clin Pharmacol 39, 1203-1211.
-Sadeque,AJM; Wandel,C; He,H; Shah,S; Wood,AJJ (2000): Increased drug delivery to the brain by P-glycoprotein inhibition. Clin Pharmacol Ther 68, 231-237.

- ❖ Responsable de limitar la absorción de fármacos a partir del tubo digestivo y de impedir la penetración de fármacos al SNC
- ❖ **Proteína bomba de flujo de salida** (dependiente de energía) que exporta a sus sustratos al exterior de la célula, es mediadora del transporte transcelular de muchos fármacos, además de los quimioterápicos antineoplásicos.
- ❖ Es determinante de la biodisponibilidad
- ❖ Codificada por el gen MDR1 humano (Multi Drug resistance)

GLUCOPROTEÍNA P

- ❖ Presente en: cél. tumorales y tej. normales: riñón, hígado, intestino delgado - grueso, cerebro, testículos, suprarrenales y útero grávido
- ❖ Interviene en un mecanismo de excreción renal, biliar y en la BHE, donde limita el paso a cerebro.
- ❖ Función: Excreción de **xenobióticos y metabolitos a orina o bilis**, y **luz intestinal** y prevención de su **acumulación en cerebro**.
- ❖ Los fármacos excluidos por la glucoproteína P son quimioterápicos antineoplásicos, inmunosupresores y antirretrovirales inhibidores de la proteasa.

GLUCOPROTEÍNA P

Diversos fármacos inhiben la glucoproteína P y son también inhibidores del CYP3A:

- ❖ Amiodarona, lidocaína, quinidina, diltiacem, felodipina, nicardipina, nitrendipina, nifedipina, verapamilo,
- ❖ Hidrocortisona, progesterona, testosterona, RU486, tamoxifeno
- ❖ ciclosporina, tacrólimo,
- ❖ Terfenadina, itraconazol, ketoconazol, y eritromicina,

- ❖ La inhibición de la función transportadora de la **glucoproteína P** puede producir interacciones clínicamente significativas y puede ↑ la penetración de fármacos en cerebro y su acumulación en SNC.
- ❖ Posible aplicación clínica de la inhibición de Glucoproteína P: para la resistencia a múltiples fármacos de algunos cánceres humanos.

Conclusión

- Las interacciones pueden ser infinitas...
- Conocer las características farmacocinéticas y dinámicas de los fármacos que tienen acciones CVC, los que actúan en SNC, los que tienen un margen terapéutico estrecho y los más utilizados en la práctica clínica habitual.
- También conocer los posibles fármacos precipitantes de interacciones

Estos conocimientos y una adecuada anamnesis farmacológica pueden ayudar a evitar las consecuencias clínicas desfavorables de algunas interacciones farmacológicas