

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

Mabel Valsecía Cátedra Farmacología.

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

Mabel Valsecía Cátedra Farmacología.

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

Mabel Valsecía Cátedra Farmacología.

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)

Mabel Valsecía Cátedra Farmacología.

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

Mabel Valsecía Cátedra Farmacología.

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

Mabel Valsecía Cátedra Farmacología.

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 pV.I.V. en una jeringa o botella. Ej. penicilina + AG se forma un precipitado insoluble (Pencs. tienen cargas positivas y Aminoglucósidos 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

Mabel Valsecía Cátedra Farmacología.

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

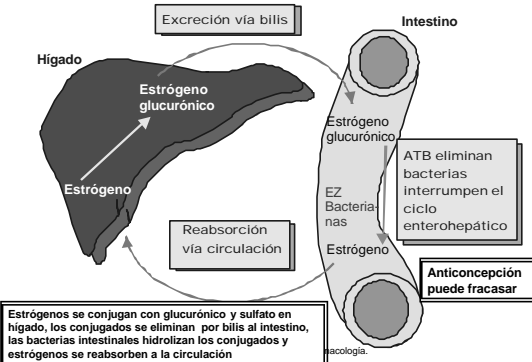
antiácidos+ ciprofloxacina o IECAS

Colestiramina+ sulfametoxazol o tiroxina o warfarina o digoxina

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

Mabel Valsecía Cátedra Farmacología.

INTERACCIÓN anticonceptivos y ATB



Valsecía,M; Malgor,LA; Fariás,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 n period (days)	Notes
1	47	M	28.08	atenolol (100), losartan (100), hydrochlorothiazide (12.5)	120 / 80	120 TD	Hypertensive crisis (200/140 mm Hg)	7	Positive rechallenge. Naranjo score: "probable"
2	58	M	37.20	enalapril (20), losartan (50)	130 / 85	120 TD	Intracranial haemorrhage Hypertension (160/100 mm Hg)	7	1.5 cm diameter. Recovered with benzilyprouacethesia Naranjo score: "possible"
3	48	F	47.00	enalapril (20), amlodipine (5)	120 / 80	120 BD	Hypertensive peaks (180/120 mm Hg)	60	Orlistat not discontinued Naranjo score: "probable"

Mabel Valsecía Cátedra Farmacología.

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 contrarresta 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)

Mabel Valsecía Cátedra Farmacología.

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 D 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, parecerá 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.

Mabel Valsecía Cátedra Farmacología.

Interacciones farmacocinéticas (3)

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

- > **a. 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
- > **b. 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

Mabel Valsecía Cátedra Farmacología.

Interacciones farmacocinéticas (4)

- > **Principales fármacos inductores enzimáticos:**

Carbamazepina	Griseofulvina
Fenobarbital	Sulfinpirazona
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)

Mabel Valsecía Cátedra Farmacología.

Interacciones farmacocinéticas (5)

- > **Principales fármacos inhibidores enzimáticos:**

Amiodarona	Fenilbutazona
Diltiazem	Ac. Valproico (único antiép. Inhibidor)
Verapamilo	Fluoxetina (inhibe s/ todo otros psicofármacos, capáz de - h/500v la cct pl de otros ATD tricíclicos)
Ketoconazol, itraconazol	Alcohol (ingesta aguda en gdes cantidades, peligroso con BZ)
Ciprofloxacina y enoxacina	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)
Eritromicina	
Cloramfenicol	
Isoniacida	
Cimetidina (ranitidina menos)	

Son muchos más!!!

Mabel Valsecía Cátedra Farmacología.

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
Carbamazepina
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

Mabel Valsecía Cátedra Farmacología.

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 compete 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

Mabel Valsecía Cátedra Farmacología.

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

Mabel Valsecía Cátedra Farmacología.

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

Mabel Valsecía Cátedra Farmacología.

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

Mabel Valsecía Cátedra Farmacología.

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 fila de la isoforma, CYP1A=la letra indica la subfamilia de la isoforma y CYP1A2 el Nº final designa un producto génico completo

Mabel Valsecía Cátedra Farmacología.

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

Mabel Valsecía Cátedra Farmacología.

-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

Mabel Valsecía Cátedra Farmacología.

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

Mabel Valsecía Cátedra Farmacología.

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%
Biancos 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

Mabel Valsecía Cátedra Farmacología.

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	

Mabel Valsecía Cátedra Farmacología.

CYP 2C9

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

Mabel Valsecía Cátedra Farmacología.

CYP 2C19

SUSTRATOS	INDUCIDO POR	INHIBIDO POR
DIAZEPAM	FENOBARBITAL	FLUOXETINA
MOCLOBEMIDA		FLUVOXAMINA
OMEPRAZOL		CIMETIDINA
LANSOPRAZOL		KETOCONAZOL
S-MEFENITOINA		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

Mabel Valsecía Cátedra Farmacología.

CYP 2D6

SUSTRATOS	INDUCIDO POR	INHIBIDO POR
Debrisoquina,	FENOBARBITAL	FLUOXETINA *(potente)
Hidroxilación de: Codeína, Dextrometorfán, dehidrocodeína, hidrocodona, oxycodona, etilmorfina, tramadol		NORFLOXACINA*
Haloperidol, perfenazina, clozapina, olanzapina, levomepromacina, perfenacina, risperidona, tioridzina, zuclopentixol	*Inhibición CYP2D6 x Fluoxetina-4 y cct de desipramina	CIMETIDINA
Paroxetina, fluvoxamina, fluoxetibna, desmetilcitalopran, maprotilina, mianserina, venlafaxina		AMIODARONA
Amitriptilina, nortriptilina, desipramina, imipramina, tranilcipromina		RITONAVIR
Mexiletina, propafenona, flecaínida, indoramida, nimodipina		HALOPERIDOL
Metoprolol, propranolol, timolol, alprenolol, oxprenolol		QUINIDINA
Tolterodina (=oxibutinina)		* PROPAFENONA

Mabel Valsecía Cátedra Farmacología.

*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 tracolimo	Dexametasona	Budesonida, Cortisol
Lidocaina, eritromicina, troleandomicina	Rifampicina	Eritromicina, Claritromicina, espiramicina, fosfomicina
Nifedipina, diltiazem, felodipina, nisoldipina, Nitrendipina, Verapamilo	Fenitoina	Gestodeno, 17 b-estradiol, progesterona, testosterona
Lovastatina Sinvastatina 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 yritonavir 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

Mabel Valsecía Cátedra Farmacología.

Interacciones importancia clínica

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

Inhibidores de CYP3A4: pueden dar toxicidad con carbamacepina.

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

Hiperico 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

Mabel Valsecía Cátedra Farmacología.

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 rbdomiolisis con estatinas

Mabel Valsecía Cátedra Farmacología.

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%

Mabel Valsecía Cátedra Farmacología.

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 antraoides como sen, cassia senna y cáscara y también fibras solubles como psilio o agar

Mabel Valsecía Cátedra Farmacología.

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 antagonicos s/microorganismos o célula tumoral Efectos aditivos, sinérgicos o antagonicos s/un tejido u órgano

Farmacocinéticas

Alteración absorción	Motilidad o secreción GI- quelación
Distribución	Competición por sitios de unión - desplazamiento de PP o de stios 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

Mabel Valsecía Cátedra Farmacología.

La glucoproteína P

contribuye a la producción de resistencias celulares múltiples a quimioterápicos antineoplásicos.

es mediadora del transporte transcelular de muchos fármacos, además de los quimioterápicos antineoplásicos.

Los inhibidores de la glucoproteína P son también inhibidores del CYP3A.

Inhibidores de la glucoproteína P (y del CYP3A): amiodarona, lidocaína, quinidina, itraconazol, ketoconazol, diltiacem, felodipina, nifedipina, verapamilo, hidrocloridato de nifedipina, nifedipina, verapamilo, hidrocloridato de nifedipina, progesterona, testosterona, ciclosporina, tacrólimo, eritromicina, RU486, tamoxifeno y terfenadina

Yu,DK (1999): The contribution of P-glycoprotein to pharmacokinetic drug-drug interactions. J Clin Pharmacol 39, 1203-1211.

La glucoproteína P

La glucoproteína P, codificada por el gen MDR1 humano (Multi Drug resistance) es una bomba de flujo de salida dependiente de energía que exporta a sus substratos al exterior de la célula.

Esta en células tumorales, y en tejidos normales: riñón, hígado, intestino delgado y grueso, cerebro, testículos y suprarrenales, así como en el útero grávido.

Importante en la excreción de **xenobióticos y metabolitos a la orina o la bilis**, y a la **luz intestinal**, así como para prevenir su acumulación en cerebro. Interviene en un mecanismo de excreción renal, de excreción biliar en el hígado, una barrera a la absorción que es determinante de la biodisponibilidad, y la barrera hematoencefálica, en donde limita el paso a cerebro.

La inhibición de la función transportadora de la glucoproteína P puede producir interacciones clínicamente significativas y también puede incrementar la penetración de fármacos en el cerebro y su acumulación en SNC. (posible uso para superar la resistencia a múltiples fármacos de algunos cánceres humanos).

Tanigawara,Y (2000): Role of P-glycoprotein in drug disposition. Ther Drug Monit 22, 137-140.

La glucoproteína P

La bomba de glucoproteína P es responsable de limitar la absorción de numerosos fármacos a partir del tubo digestivo, y de impedir la penetración de muchos fármacos en sistema nervioso central (SNC); los fármacos excluidos por la glucoproteína P son quimioterápicos antineoplásicos, inmunosupresores y antirretrovirales inhibidores de la proteasa. Diversos fármacos (por ej., quinidina, verapamilo y ketoconazol) inhiben la glucoproteína P

8 voluntarios sanos recibieron 16 mg de loperamida tras :1) 600 mg de quinidina (inhibidor de glucoproteína P), o 2) placebo, y se midieron los efectos s/SNC (x respuesta respiratoria a la inhalación de CO₂), demuestran que: 1) existe la posibilidad de **interacciones farmacológicas** por un "nuevo" mecanismo no descrito hasta ahora, que es la inhibición de la glucoproteína P, y 2) la falta de depresión respiratoria producida por la loperamida (que confirma su seguridad a este respecto) puede ser invertida por un fármaco que dé lugar a inhibición de la glucoproteína P, lo que da lugar a toxicidad potencialmente grave y a posibilidad de dependencia>

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.

Conclusión

- **Las interacciones pueden ser infinitas????**
- **Conocer las características farmacocinéticas y dinámicas de los fármacos que tienen acciones cardiovasculares, los que actúan en SNC, los que tienen un margen terapéutico estrecho y los más utilizados en atención primaria.**
- **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

Mabel Valsecía Cátedra Farmacología.