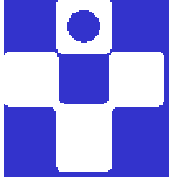


SERVICIO DE SALUD  
DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS

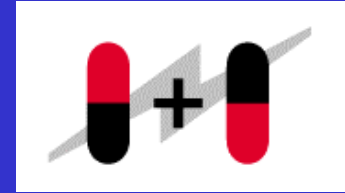
# **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**

**Ana Iglesias Carbajo  
Servicio de Farmacia  
Área Sanitaria VIII**

*Unidad Docente de Atención Familiar y Comunitaria. Marzo-Abril 2013.*



# Interacción Medicamentosa



- Se define como cualquier interferencia modificadora de la respuesta biológica a un medicamento, ya sea originada por agentes endógenos o exógenos
- Una interacción medicamentosa puede ocasionar un mayor efecto farmacológico, una disminución de la efectividad terapéutica o un aumento de la toxicidad

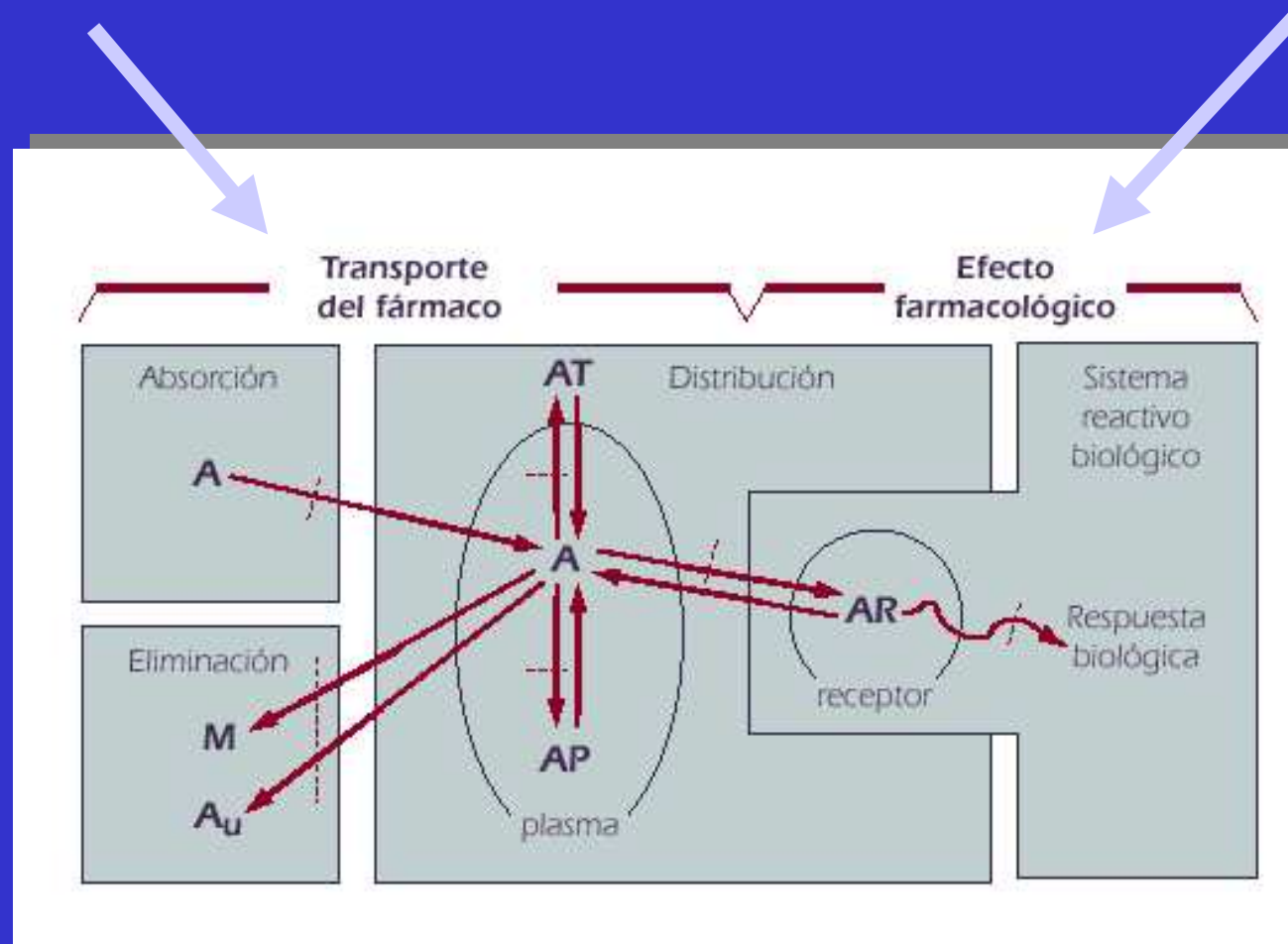


## TIPOS DE INTERACCIONES:

Farmacocinéticas

y

Farmacodinámicas





## TIPOS DE INTERACCIONES: Farmacocinéticas y Farmacodinámicas

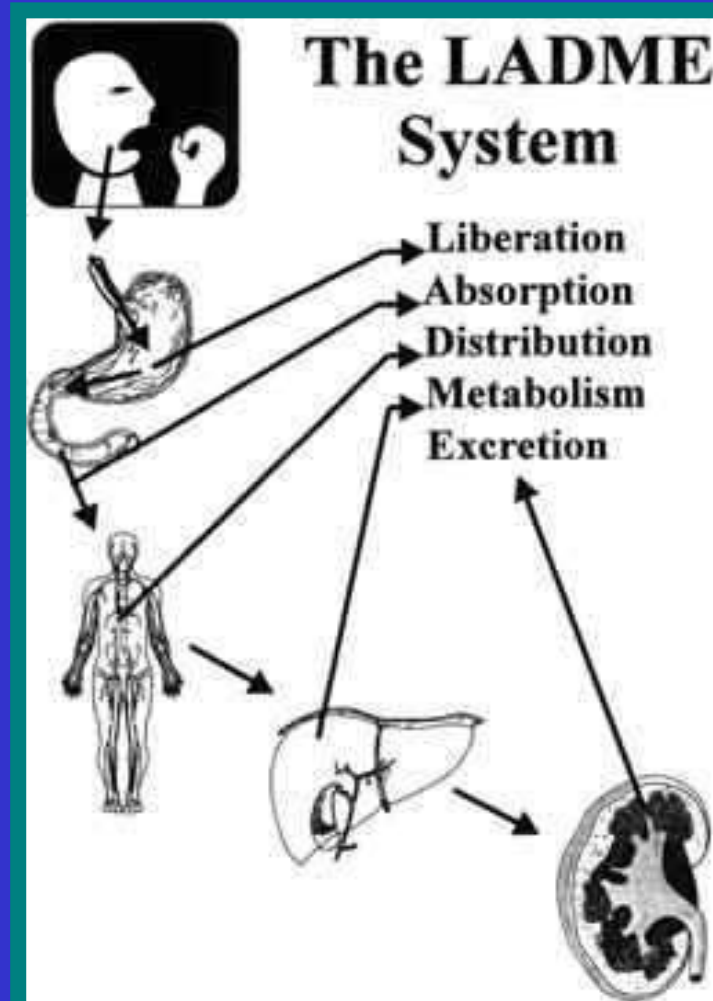
### 1. Farmacocinéticas

1.1 Absorción

1.2 Distribución

1.3 Metabolismo

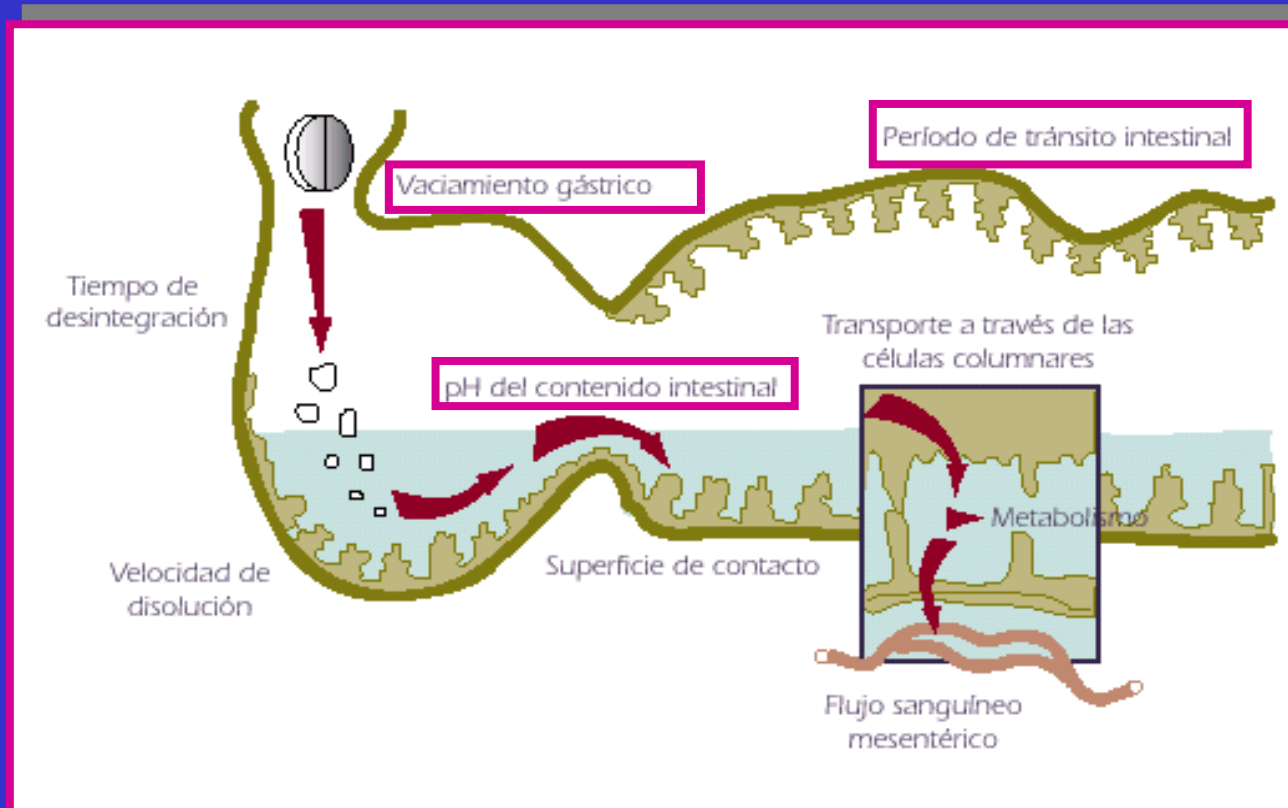
1.4 Excreción



# 1. Farmacocinéticas

## 1.1 Absorción

- 1.1.1 Modificación pH gastrointestinal
- 1.1.2 Efectos sobre vaciamiento gástrico y motilidad GI
- 1.1.3 Formación de complejos insolubles
- 1.1.4 Competición por mecanismos activos
- 1.1.5 Modificación flora bacteriana
- 1.1.6 Otros





## 1. Farmacocinéticas

### 1.1 Absorción

#### 1.1.1 Modificación pH gastrointestinal

## Didanosina

Bicarbonato sódico

+

Tetraciclinas

Antiácidos con magnesio  
Anti H<sub>2</sub>  
Inhibidores bomba protones

+

Glibenclamida  
Glipizida  
Tolbutamida

Antiácidos

+

Cefpodoxima proxetilo  
Cefuroxima axetilo

Antiácidos  
Anti H<sub>2</sub>  
Inhibidores bomba protones

+

Ketoconazol  
Itraconazol



## 1. Farmacocinéticas

### 1.1 Absorción

#### 1.1.2 Efectos sobre vaciamiento gástrico y motilidad gastrointestinal

**Levodopa, digoxina, algunas penicilinas**

**Nitrofurantoína, digoxina, riboflavina**

### ANTICOLINÉRGICOS:



**↓ motilidad GI**  
**enlentecen la absorción de *paracetamol***  
**sin afectar la cantidad absorbida**

**RETRASAN vaciamiento gástrico**  
**reducen la biodisponibilidad de *levodopa* un 50%**  
**↓ concentraciones plasmáticas de *clorpromazina***

### PROCINÉTICOS:



**ACELERAN vaciamiento gástrico**  
**aceleran la absorción de *numerosos fármacos***  
**generalmente sin afectar la cantidad absorbida**



## 1. Farmacocinéticas

### 1.1 Absorción

#### 1.1.3 Formación de complejos insolubles

DERIVADOS DE  
Fe, Al, Ca, Mg

+

TETRACICLINAS  
QUINOLONAS  
BIFOSFONATOS  
PENICILAMINA



COLESTIRAMINA  
COLESTIPOL

+

ANTIINFLAMATORIOS  
DIGOXINA  
DIURÉTICOS  
TETRACICLINAS  
HIPOLIPEMIANTE  
β-BLOQUEANTES

CARBON ACTIVO  
CAOLIN

+

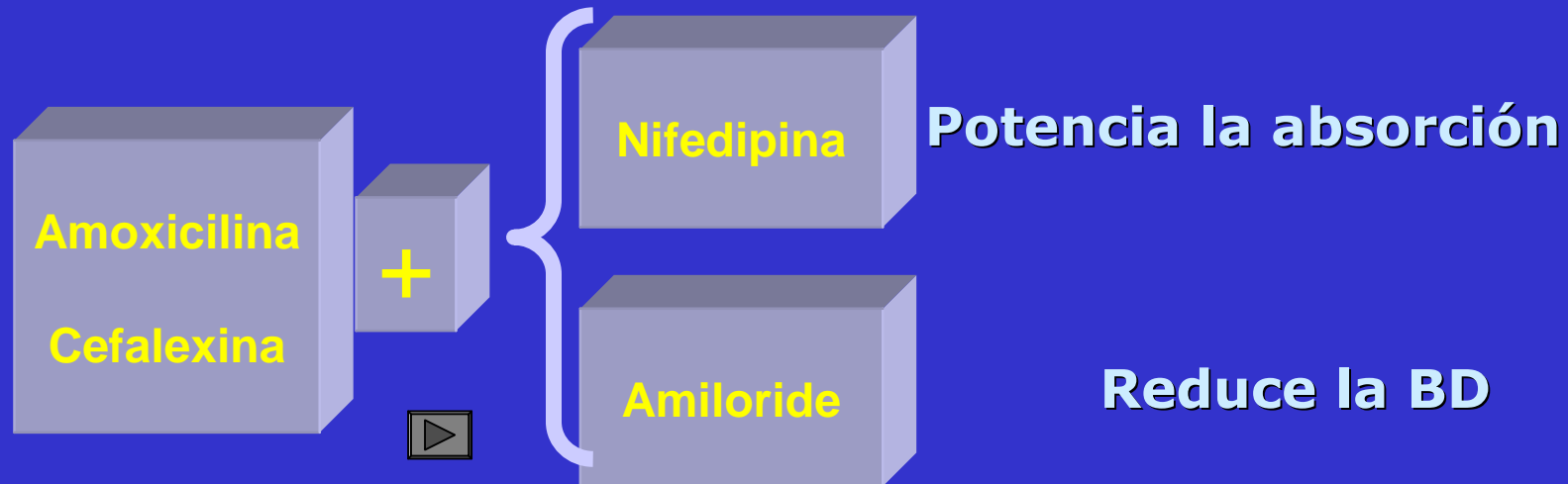
CLOROQUINA  
DIGOXINA  
INDOMETACINA  
PROCAINAMIDA  
QUINIDINA  
METOTREXATO



## 1. Farmacocinéticas

### 1.1 Absorción

#### 1.1.4 Sobre sistemas de transporte específicos



## Dabigatrán

- **rifampicina, hierba San Juan, carbamazepina:**  
↑ activ glucoproteína P, ↓ concentración
- **amiodarona, quinidina, verapamilo:**  
inhiben activ glucoproteína P, ↑ concentración
- **ketoconazol, itraconazol, ciclosporina, tacrolimus:**  
**CONTRAINDICADOS**



## 1. Farmacocinéticas

### 1.1 Absorción

#### 1.1.5 Modificación flora bacteriana

**SULFASALAZINA**

**ANTIBIÓTICOS**

**DIGOXINA**

**ERITROMICINA**

**TETRACICLINAS**

**OTROS ANTIBIÓTICOS AMPLIO ESPECTRO**

**ESTRÓGENOS**

**ANTIBIÓTICOS**

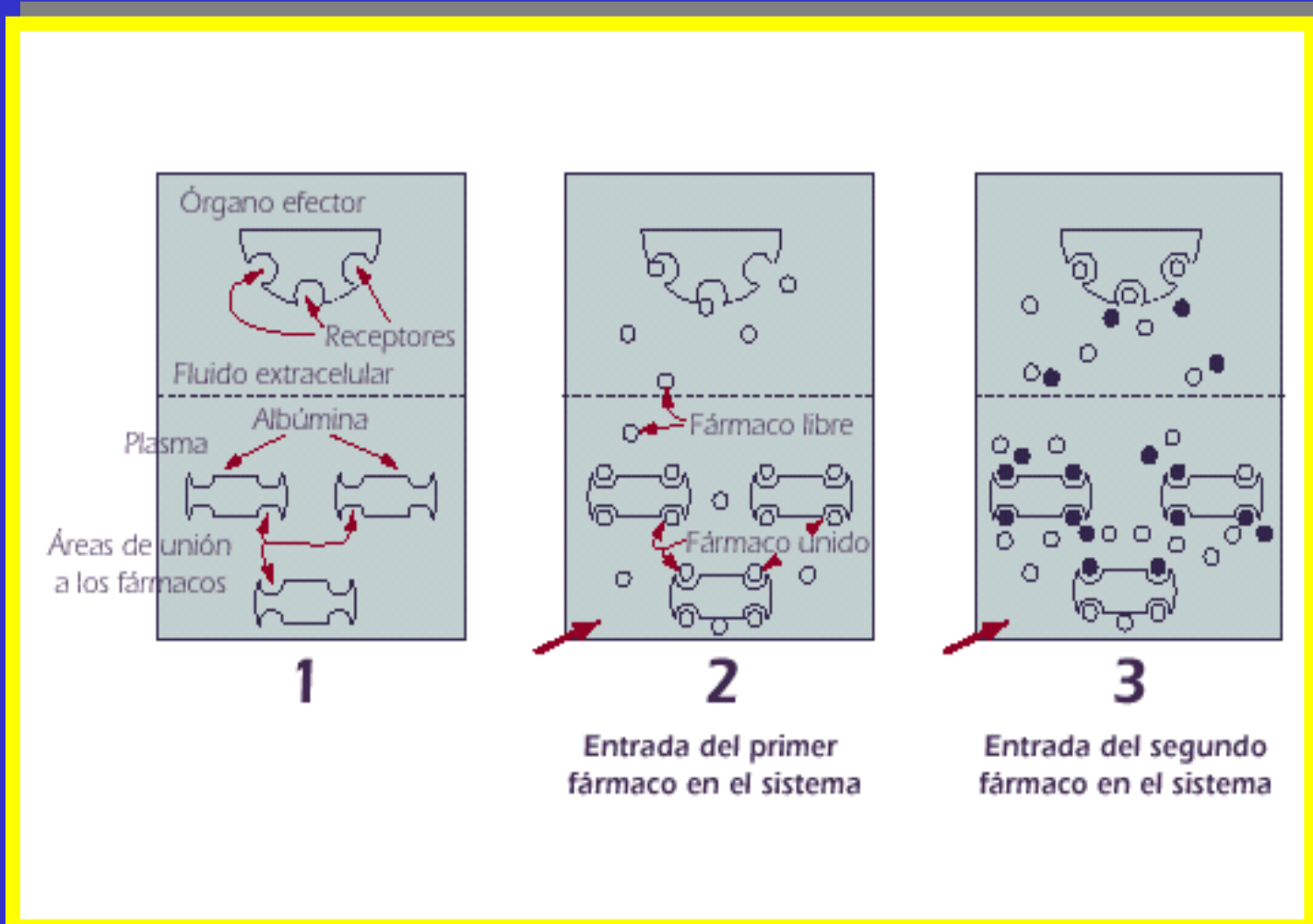


SE  
E

# 1. Farmacocinéticas

## 1.2 Distribución

### 1.2.1 Desplazamiento de la unión a proteínas plasmáticas



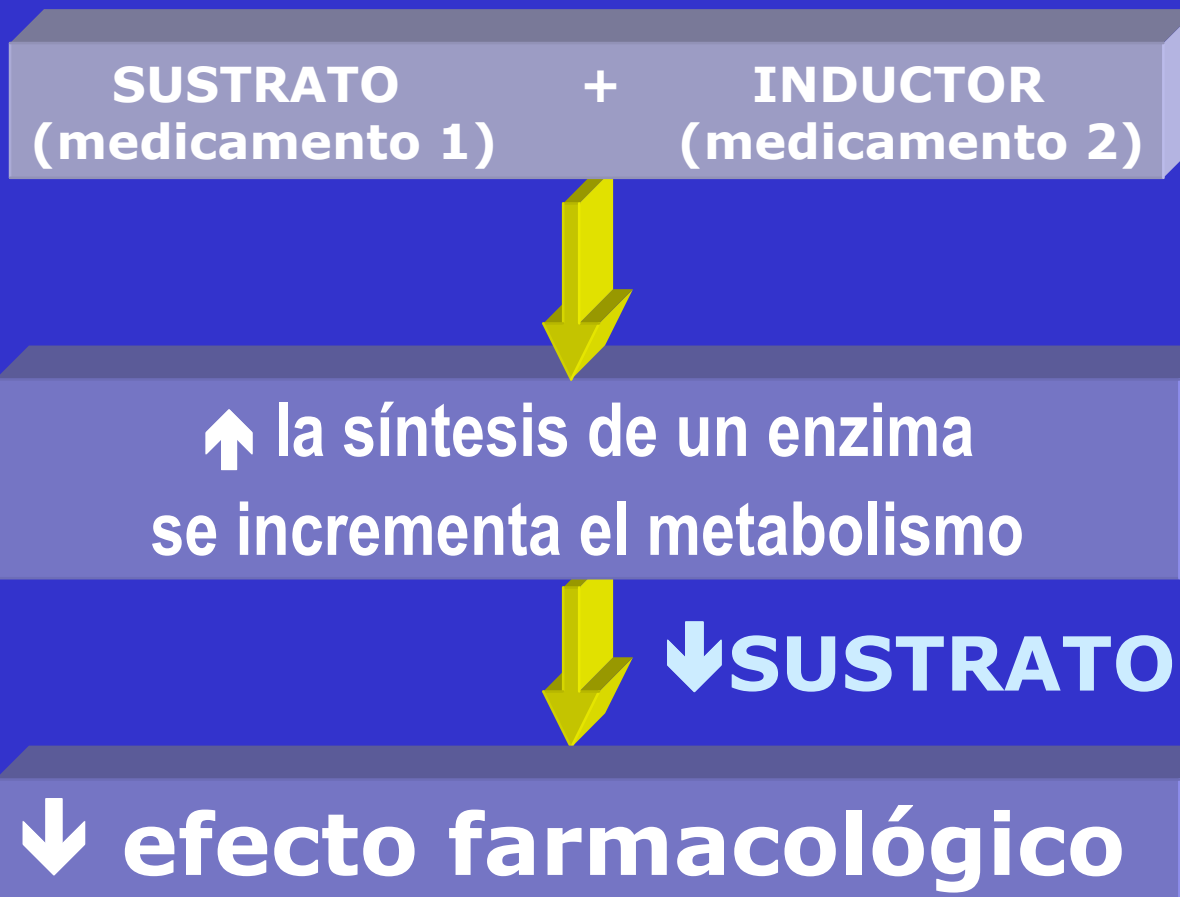


**FENOBARBITAL, FENITOINA  
RIFAMPICINA, CARBAMAZEPINA  
TABACO, ALCOHOL**

## 1. Farmacocinéticas

### 1.3 Metabolismo

#### 1.3.1 Inducción



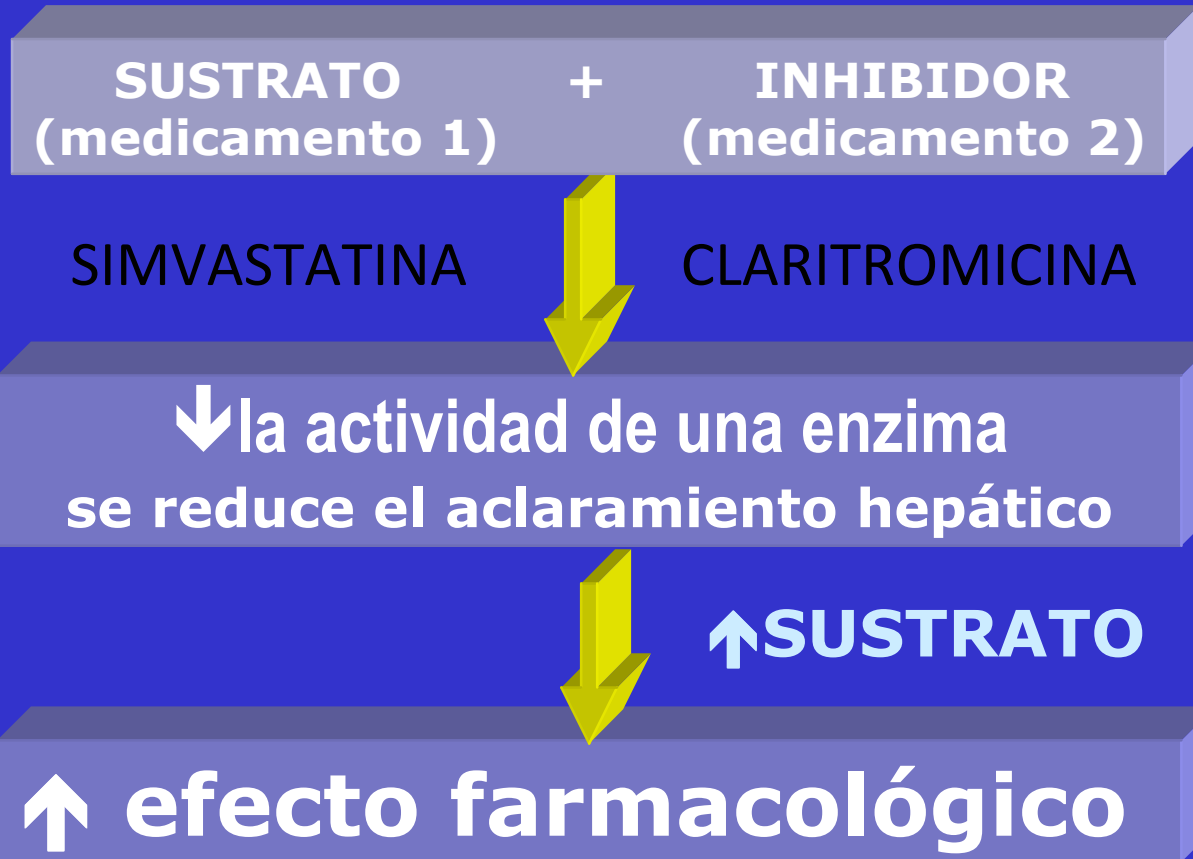


**CIMETIDINA, VERAPAMILO  
KETOCONAZOL, FLUCONAZOL  
FLUVOXAMINA, FLUOXETINA  
ERITROMICINA, COTRIMOXAZOL**

## 1. Farmacocinéticas

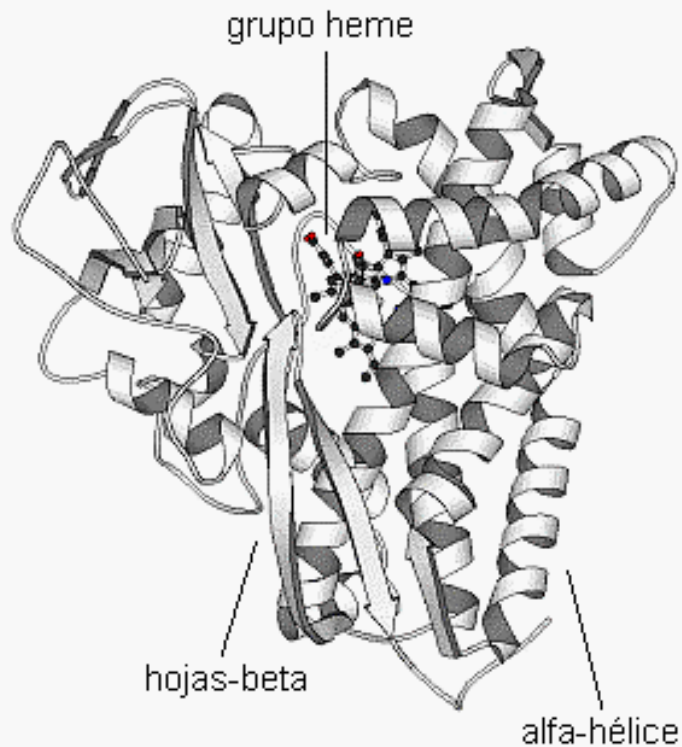
### 1.3 Metabolismo

#### 1.3.2 Inhibición



# CITOCROMO P-450

Fig.2: Citocromo P-450<sub>cam</sub>



## 1. Farmacocinéticas

### 1.3 Metabolismo

1.3.1 Inducción enzimática

1.3.2 Inhibición enzimática

Grupo de **hemoproteínas**, localizadas en la membrana del **retículo endoplásmico** de los **hepatocitos** y de otras células (tracto GI, pulmón)

### Función

- Metabolismo de sustancias endógenas
- Detoxificación de sustancias exógenas



# CITOCROMO P-450

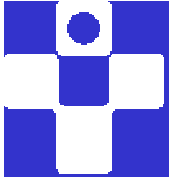
## 1. Farmacocinéticas

### 1.3 Metabolismo

#### 1.3.1 Inducción

#### 1.3.2 Inhibición

	SUSTRATO	INDUCTOR	INHIBIDOR
CYP1A2	Teofilina, paracetamol, imipramina, fluvoxamina, etinilestradiol, verapamilo, tacrina, tamoxifeno	Omeprazol, fenitoína, alcohol, fenobarbital, tabaco	Cipro, enoxacino, eritromicina, cimetidina, fluvoxamina
CYP2C9/10	Fenitoina, tolbutamida, diazepam	Fenobarbital, rifampicina	Fluconazol, fluoxetina, fluvoxamina, sertralina
CYP2C19	Diazepam, omeprazol, clopidogrel	Rifampicina, hierba de San Juan	Omeprazol, cimetidina, fluoxet, paroxet, fluvox, sertralina, ketoconazol
CYP2D6	Amitriptilina, imipramina, fluvoxamina, paroxetina, fluoxetina, venlafaxina, mianserina, risperidona, codeína, dextrometorfano, carvedilol, metoprolol, propranolol, timolol, flecainida, tioridazina	Carbamazepina	Quinidina, haloperidol, cimetidina, fluoxetina, paroxetina, fluvoxamina, sertralina
CYP3A4	Alpra, mida, tria, diazepam, sildenafil, sertralina, AD tricíclicos, codeína, eritro, claritromicina, quinidina, lidocaína, terfenadina, astemizol, cisaprida, teofilina, carbamazepina, warfarina, omeprazol, estrógenos, ciclosporina, glucocorticoides, antagonistas calcio	Carbamazepina, oxcarbamazepina, fenitoína, rifampicina, corticoides	Eritro, claritromicina, cipro, enoxacino, fluco, keto, itraconazol, cimetidina, omeprazol, diltiazem, verapamilo, quinidina, fluoxetina, fluvoxamina, sertralina



## ZUMO DE POMELO



### 1. Farmacocinéticas

#### 1.3 Metabolismo

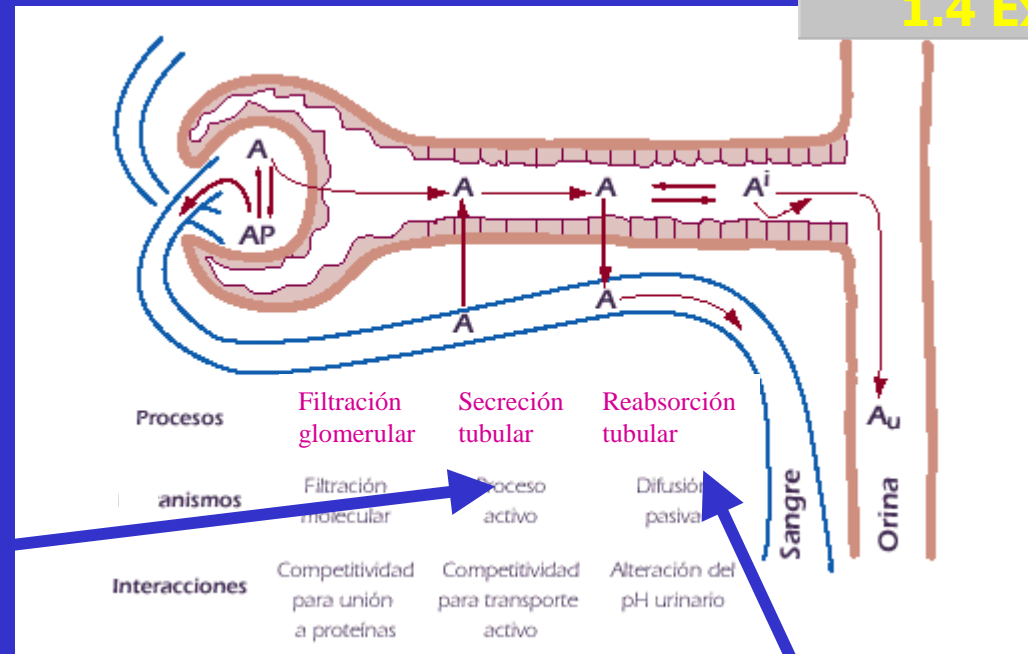
##### 1.3.2 Inhibición

<b>Ciclosporina</b>	<b>Quetiapina</b>
<b>Terfenadina</b> <b>Astemizol</b>	<b>Benzodiazepinas</b>
<b>Antagonistas del Ca</b>	<b><math>\beta</math>-bloqueantes</b>
<b>Lovastatina</b> <b>Simvastatina</b> <b>Atorvastatina</b>	<b>Indinavir</b> <b>Saquinavir</b>
<b>Teofilina</b>	<b>Cisaprida</b>



# 1. Farmacocinéticas

## 1.4 Excreción



### Con secreción tubular

#### Ácidos

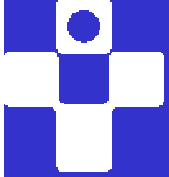
Acetazolamida  
Acetilsalicílico  
Bumetanida  
Cefalosporinas  
Clorpropamida  
Espironolactona  
Etacrínico  
Fenilbutazona  
Fenobarbital  
Furosemida  
Indometazina  
Metotrexato  
Nalidíxico  
Nitrofurantoína  
Oxifenbutazona  
Penicilinas  
Probenecida  
Salicílico  
Sulfamidas  
Sulfinpirazona  
Tiazidas

#### Bases

Amitriptilina  
Anfetaminas  
Cloroquina  
Desimipramina  
Dopamina  
Etambutol  
Fenfluramina  
Histamina  
Imipramina  
Meperidina  
Metilnicotinamida  
Morfina  
Nortriptilina  
Procaína  
Procainamida  
Quinidina  
Quinina  
Tetraetilamonio  
Tiamina

### 2. Con reabsorción pasiva tubular

Ácidos débiles	pK <sub>a</sub>	Bases débiles	pK <sub>a</sub>
Fenobarbital	7,2	Acebutolol	9,4
Salicilatos	3,5	Anfetamina	9,8
Sulfamidas	5-7	Antidepresivos tricíclicos	8-10
		Atenolol	9,6
		Efedrina	9,4
		Fenciclidina	9,4
		Mexiletina	9,0
		Quinina	
		Tocainida	



## TIPOS DE INTERACCIONES: Farmacocinéticas y Farmacodinámicas

### 2. Farmacodinámicas

#### 2.1 A nivel de receptor

#### 2.2 Sobre el mismo o distinto sistema fisiológico

**Los efectos de un fármaco son modificados por otro fármaco en el mismo lugar de acción (receptor o sistema fisiológico)**



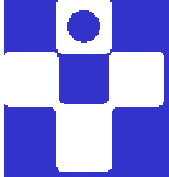
## 2. Farmacodinámicas

### 2.1 A nivel de receptor

- ✓ Neostigmina + tubocurarina
- ✓ Flumazenilo + benzodiazepinas
- ✓ Naloxona + opiáceos

Utilizadas en  
terapéutica

- ✓ Adrenalina +  $\beta$ -bloqueantes
- ✓ Salbutamol + propranolol



## 2. Farmacodinámicas

### 2.2 A nivel de sistema fisiológico

- ✓ **Diuréticos tiazídicos + insulina/antidiabéticos orales**
- ✓ **Antihipertensivos + corticoides**
  
- ✓ **Salbutamol + beclometasona**
- ✓ **Diuréticos +  $\beta$ -bloqueantes**
- ✓ **Insulina + sulfonilureas**



## Antibióticos:

- **Sinergismo (1+1=3)**  
PENICILINAS + AMINOGLUCÓSIDOS
- **Adición (1+1=2)**  
SULFAMIDAS + MACRÓLIDOS
- **Antagonismo (1+1=0)**  
PENICILINAS + TETRACICLINAS

Bactericidas	Bacteriostáticos
Penicilinas	Tetraciclinas
Cefalosporinas	Cloranfenicol
Aminoglucósidos	Macrólidos
Rifampicina	Lincosamidas
Vanco/ Teico	Sulfonamidas
Quinolonas	

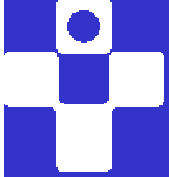




## Pacientes con mayor riesgo

- Cardiópatas
- Diabéticos
- Epilépticos
- Hepatópatas
- Nefrópatas





## Grupos Terapéuticos con mayor riesgo

- ✓ **Antiarrítmicos**
- ✓ **Anticoagulantes orales**
- ✓ **Antidiabéticos orales**
- ✓ **Antiepilépticos**
- ✓ **Antihipertensivos**
- ✓ **Antihistamínicos H<sub>2</sub>**
- ✓ **Glucósidos digitálicos**
- ✓ **Psicótropos**



## **PARA MINIMIZAR POTENCIALES EFECTOS ADVERSOS DERIVADOS DE INTERACCIONES**

- ✓ **EVITAR LA COMBINACIÓN**  
Eligiendo un fármaco alternativo
- ✓ **AJUSTAR LA DOSIS**  
Al introducir o interrumpir uno de los fármacos que interaccionan
- ✓ **MONITORIZAR AL PACIENTE**  
Si es relevante y factible
- ✓ **CONTINUAR EL TRATAMIENTO COMO ANTES**  
Si los fármacos que interaccionan constituyen la mejor opción o si la interacción carece de significación clínica
- ✓ **COMUNICAR LAS INTERACCIONES**  
Es importante comunicar al SRFV cualquier sospecha de interacción en la que esté implicado un nuevo principio activo e interacciones graves de fármacos ya establecidos



Anticoagulantes orales	Los alimentos ricos en vitamina K (brécol, coles, coles de Bruselas, espinacas, nabo, lechuga,...) antagonizan su efecto	Mantener una dieta equilibrada sin comer de repente grandes cantidades de estos alimentos
Atenolol	Los alimentos es posible que actúen como barrera física	Tomar con el estómago vacío si se tolera
Azitromicina	Disminuye la absorción, se reduce la biodisponibilidad un 43%	Separar la ingesta del fármaco de la comida al menos 2 h
Captopril	Puede disminuir la absorción	Tomar la mediación con el estómago vacío o a la misma hora todos los días
Digoxina	Los alimentos ricos en fibra y pectina unen el fármaco	Tomar el fármaco todos los días a la misma hora en relación con las comidas y no tomarlo con comidas ricas en fibra
Eritromicina	Disminuye la absorción de eritromicina base o estearato	Separar la ingesta del fármaco de la comida al menos 2 h
Fluorquinolonas Tetraciclinas	Disminuye la absorción un 50% porque se forman complejos con cationes divalentes (Fe, Mg, Zn, Ca)	Separar la ingesta del fármaco de la comida al menos 2 h <b>EXCEPTO DOXICICLINA</b>
Isoniazida	Puede retrasar y disminuir la absorción	Separar la ingesta del fármaco de la comida al menos 2 h
IMAO (fenelcina, isocarboxacida, tranilcipronina)	Crisis hipertensivas si se toman alimentos con alto contenido en tiramina (quesos fermentados, alimentos escabechados, en conservas o ahumados, vino tinto)	Evitar estos alimentos
Levodopa Metildopa	Los aminoácidos inhiben de forma competitiva la absorción	No tomar el fármaco con alimentos ricos en proteínas
Paracetamol	Los alimentos ricos en pectina retrasan la absorción	Tomar con el estómago vacío si se tolera
Penicilinas orales	Disminución de la absorción	Separar la ingesta del fármaco de la comida al menos 2 h
Sucralfato	Disminución del efecto porque el sucralfato se une a las proteínas de los alimentos	Administrar 1 o 2 horas antes de las comidas
Teofilina de liberación retardada (Theo Dur,...)	Las comidas ricas en grasa pueden alterar la velocidad de absorción produciendo concentraciones elevadas de teofilina	No administrar junto con comidas ricas en grasa o tomar 1 h antes de las comidas
Zidovudina	Disminuyen las concentraciones del fármaco	Separar la ingesta del fármaco de la comida al menos 2 h



## Principales interacciones entre tabaco y medicamentos

Antidepresivos tricíclicos	Aumento del metabolismo hepático	Descenso de las concentraciones plasmáticas (amitriptilina, desipramina, imipramina, nortriptilina)
Diazepam clordiacépoído	Desconocido	Reducción del efecto sedante (quizás debido en parte al efecto estimulante de la nicotina en el sistema nervioso central)
Heparina	Desconocido	Disminución de la vida media y mayor eliminación. Es necesario incrementar las dosis en los pacientes fumadores
Insulina	Descenso de la absorción de insulina por la vasoconstricción periférica	Es necesario incrementar las dosis de insulina (15-30%) en los fumadores
Teofilina	Inducción enzimática del citocromo P450, isoenzima CYP1A2	Reducción de las concentraciones plasmáticas de teofilina, aumento de la eliminación, y reducción del efecto farmacológico. Es necesario incrementar las dosis de teofilina en los fumadores



# ALCOHOL

Consumo agudo

Inhibición enzimática

aumento del efecto

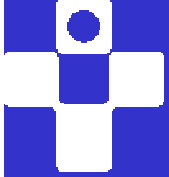
Benzodiazepinas  
Fenobarbital  
Clorpromacina  
Clometiazol  
Meprobamato  
Fenitoína  
Warfarina  
Antidiabéticos orales  
Paracetamol

Consumo crónico

Inducción enzimática

disminución del efecto

Fenobarbital  
Meprobamato  
Fenitoína  
Warfarina  
Paracetamol  
Antidiabéticos orales  
Rifampicina



## Recursos sobre interacciones

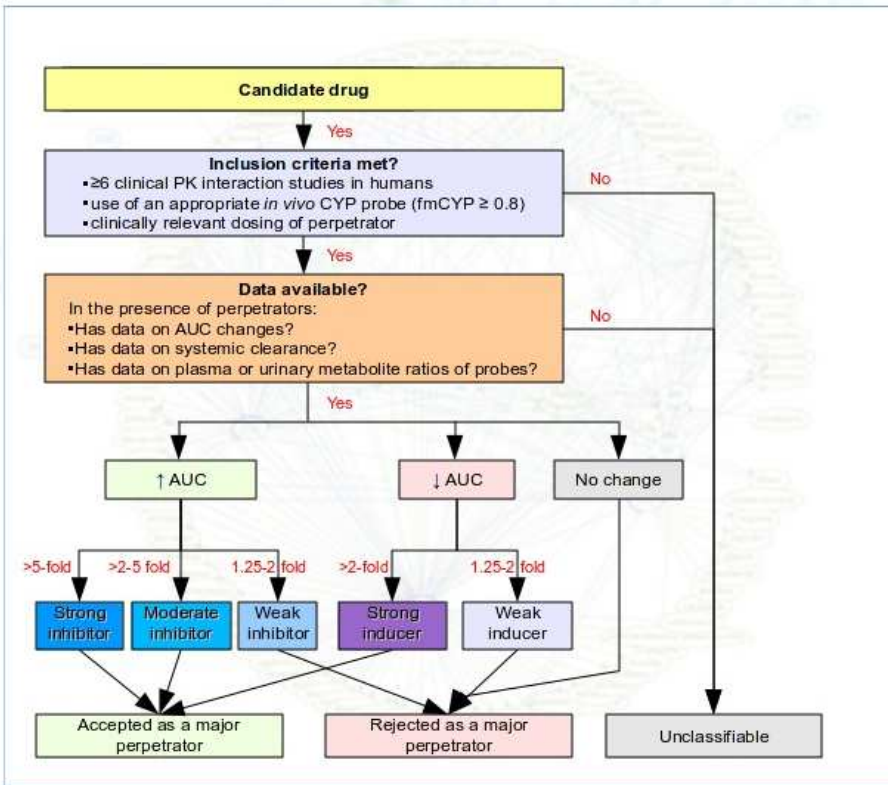
- Las **fichas técnicas** de los medicamentos.
- PharmacoKinetic Interaction Screening (PKIS).  
*<http://www.pkis.org/>*
- Stockley's Drug Interactions o Micromedex.
- Módulos de interacciones integrados en los sistemas de prescripción electrónica.

### Overview

Pharmacokinetic Interaction Screening (PKIS) can be used to simplify the identification of potential pharmacokinetic drug-drug interactions (PK-DDIs) in clinical practice. PK-DDIs occur when a "perpetrator" drug modifies the pharmacokinetics of an "object" drug leading to changes in its blood concentration. This may lead to toxicity resulting in patient harm or sub-therapeutic concentrations resulting in loss of efficacy. This version of PKIS considers PK-DDIs mediated by cytochrome P450 metabolism.

### Premises

1. Any DDIs between existing drugs in a given patient have already occurred (thus relevant to differential diagnoses rather than prescribing).
2. Recognition of potential pharmacodynamic DDIs is based on knowledge of both the pharmacological effects of the drugs and the physiology of the patient at the time of prescribing.
3. A small number of drugs are important "perpetrators" of PK-DDIs.
4. Starting or stopping a drug is a prescribing decision that may cause a DDI.



### Disclaimer

**WARNING:** While all efforts were put in to maintain the accuracy and currency of the information, it is possible that the knowledge and electronic tools may contain errors and inadequacy. Both Flinder's University and University of New South Wales are not liable to any damages or losses resulted from such circumstances. Clinical discretions are strongly advised at all times.

### Aim

To provide an up-to-date clinically relevant resource that supports clinical decisions on PK-DDIs. PKIS (v2.0) can be used to:

1. Quickly identify the major perpetrators of CYP-mediated PK-DDIs that are capable of causing 2-fold changes in the concentrations of other drugs.
2. Assess the potential of any drug to act as a perpetrator of CYP-mediated PK-DDIs.
3. Review the clinical PK interaction literature on CYP inhibitors and inducers.

### Inclusion criteria

Candidate drugs are assessed as potential perpetrators of PK-DDIs using the following inclusion criteria:

1. Clinical pharmacokinetic (PK) interaction studies in humans (n≥6)
2. use of an appropriate *in vivo* CYP probe (fraction of the probe metabolised by the CYP > 0.8);
  - CYP1A2: caffeine, theophylline, or tizanidine
  - CYP2C9: phenytoin, S-warfarin, or tolbutamide
  - CYP2C19: mephenytoin, or omeprazole
  - CYP2D6: debrisoquine, desipramine, dextromethorphan, metoprolol, or sparteine
  - CYP3A: buspirone, maraviroc, midazolam, triazolam, or simvastatin
3. clinically relevant dosing of perpetrator (until steady-state for drugs taken chronically or the typical clinical regimen).

Drugs with studies that meet these criteria are considered to have Level A Evidence.

### Classification criteria

In order of preference, drugs are classified based on changes in:

1. the area under the plasma concentration-time curve (AUC) of selective CYP probes
2. total systemic clearance of selective CYP probes
3. plasma or urinary metabolite ratios of selective CYP probes

In accordance to FDA classifications:

- Inhibitors: Strong, moderate, and weak
- Inducers: Strong (≥ 2-fold decrease in AUC), Weak (< 2-fold decrease in AUC)

#### A. Accepted major perpetrators (with Level A Evidence):

- strong inhibitors
- moderate inhibitors
- strong inducers

#### B. Rejected major perpetrators (with Level A Evidence):

- weak inhibitors
- weak inducers
- drugs that do not alter the clearance of probes
- drugs not available in Australia or New Zealand

#### C. Unclassifiable perpetrators (without Level A evidence) comprised drugs with:

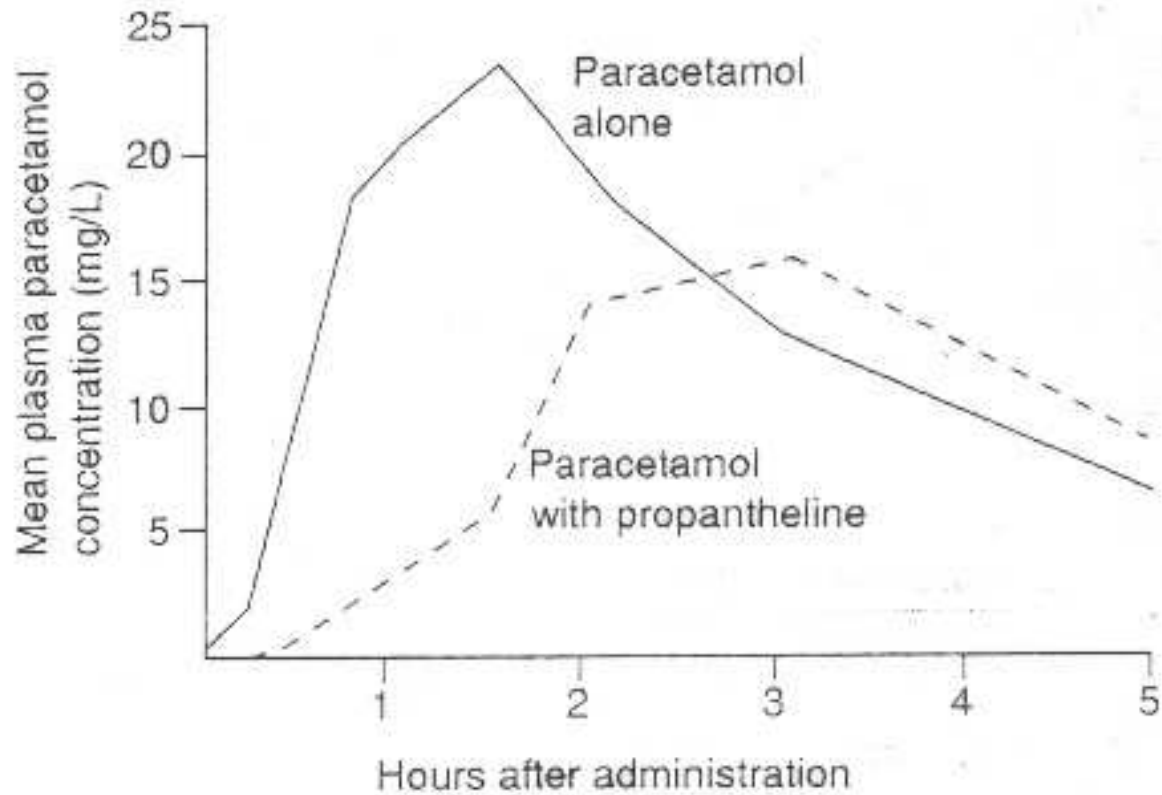
- studies that did not meet the criteria
- studies that could not be formally assessed
- no clinical PK interaction data.

	CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A
<b>Strong inhibitors</b>	ciprofloxacin [4] fluvoxamine [4]		fluconazole [4] fluvoxamine [4] ticlopidine [4]	bupropion [4] fluoxetine [4] paroxetine [4] perhexiline [4]	clarithromycin [44] erythromycin [44] grapefruit juice [44] indinavir [44] itraconazole [44] ketoconazole [44] lopinavir/ritonavir [44] ritonavir [44] saquinavir [44] saquinavir/ritonavir [44] voriconazole [44]
<b>Moderate inhibitors</b>	ethinyl estradiol [44] interferon alpha-2b [44]	fluconazole [44]	clarithromycin [44] fluoxetine [44] modafinil [44] voriconazole [44]	cinnacalcin [44] dextropropriofen [44] duloxetine [44] flecainide [44] modafinil [44] quinine [44] terbinafine [44]	aprepitant [44] atazanavir [44] atazanavir/ritonavir [44] cimetidine [44] cyclosporine [44] diltiazem [44] fluconazole [44] fluvoxamine [44] imatinib [44] posaconazole [44] verapamil [44]
<b>Strong inducers</b>	phenytoin [44] rifampicin [44]	rifampicin [44]	lopinavir/ritonavir [44] rifampicin [44] St. John's wort [44]		carbamazepine [44] modafinil [44] phenytoin [44] rifampicin [44] St. John's wort [44]

- **Strong inhibitors:**  $\geq$  5-fold increase in AUC or  $\geq$  80% decrease in clearance of in vivo CYP probe.
- **Moderate inhibitors:**  $\geq$  2-fold but  $<$  5-fold AUC increase or  $\geq$  50% but  $<$  80% decrease in clearance of in vivo CYP probe.
- **Strong inducers:**  $\geq$  2-fold decrease in AUC or  $\geq$  50% increase in clearance of in vivo CYP probe.

### Footnotes and References

- a. assessment based on product information accessed via the Therapeutic Goods Administration of Australia Product and Consumer Medicines Information website (<https://www.ebs.tga.gov.au/ebs/picmi/picmirepository.nsf/PICMI?OpenForm&t=PI&q=&r=https://www.ebs.tga.gov.au/>).
- Granfors MT, Backman JT, Neuvonen M, Neuvonen PJ. Ciprofloxacin greatly increases concentrations and cytotensive effect of tizanidine by inhibiting its cytochrome P450 1A2-mediated presystemic metabolism. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2004; 76: 598-606.[PubMed]
  - Granfors MT, Backman JT, Neuvonen M, Ahonen J, Neuvonen PJ. Fluvoxamine Drastically Increases Concentrations and Effects of Tizanidine: A Potentially Hazardous Interaction. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2004; 75: 331-41.[PubMed]
  - Kang BC, Yang CQ, Cho HK, Suh OK, Shin WG. Influence of fluconazole on the pharmacokinetics of omeprazole in healthy volunteers. *Biopharmaceutics & Drug Disposition* 2002; 23: 77-81.[PubMed]
  - Yasui-Furukori N, Takahata T, Nakagami T, Yoshiya G, Inoue Y, Kaneko S, Tateishi T. Different inhibitory effect of fluvoxamine on omeprazole metabolism between CYP2C19 genotypes. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2004; 57: 487-94.[PubMed]
  - Ieiri I, Kimura M, He S, Urae A, Otsubo K, Ishizaki T. Interaction magnitude, pharmacokinetics and pharmacodynamics of ticlopidine in relation to CYP2C19 genotypic status. *Pharmacogenetics and Genomics* 2005; 15: 851-59.[PubMed]
  - Kotlyar M, Brauer LH, Tracy TS, Hatsukami DK, Harris J, Bronars CA, Adson DE. Inhibition of CYP2D6 activity by bupropion. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2005; 25: 226-29.[PubMed]
  - Bergstrom RF, Peyton AL, Lemberger L. Quantification and mechanism of the fluoxetine and tricyclic antidepressant interaction. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 1992; 51: 239-48.[PubMed]
  - Alderman J, Preskorn SH, Greenblatt DJ, Harrison W, Penenberg D, Allison J, Chung M. Desipramine pharmacokinetics when coadministered with paroxetine or sertraline in extensive metabolizers. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1997; 17: 284-91.[PubMed]
  - Davies BJL, Collier JK, James HM, Gillis D, Somogyi AA, Horowitz JD, Morris RG, Sallustio BC. Clinical inhibition of CYP2D6-catalysed metabolism by the antianginal agent perhexiline. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2004; 57: 456-63.[PubMed]
  - Gorski JC, Jones DR, Heehner-Daniels BD, Hamman MA, O'Mara EM, Hall SD. The contribution of intestinal and hepatic CYP3A to the interaction between midazolam and clarithromycin. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 1998; 64: 133-43.[PubMed]
  - Kivisto KT, Lamberg TS, Kantola T, Neuvonen PJ. Plasma buspirone concentrations are greatly increased by erythromycin and itraconazole. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 1997; 62: 348-54.[PubMed]
  - Lilja JJ, Kivisto KT, Backman JT, Lamberg TS, Neuvonen PJ. Grapefruit juice substantially increases plasma concentrations of buspirone. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 1998; 64: 655-60.[PubMed]
  - Oikkola KT, Backman JT, Neuvonen PJ. Midazolam should be avoided in patients receiving the systemic antimicrobics ketoconazole or itraconazole. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 1994; 55: 481-85.[PubMed]
  - Yeh RF, Gaver VE, Patterson KB, Rezk NL, Baxter-Meheux F, Blake MJ, Eron JJ, Klein CE, Rublein JC, Kashuba ADM, Lopinavir/Ritonavir Induces the Hepatic Activity of Cytochrome P450 Enzymes CYP2C9, CYP2C19, and CYP1A2 But Inhibits the Hepatic and Intestinal Activity of CYP3A as Measured by a Phenotyping Drug Cocktail in Healthy Volunteers. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2006; 42: 52-60.[PubMed]
  - Culm-Merdek KE, von Moltke LL, Gan L, Horan KA, Reynolds R, Harmatz JS, Court MH, Greenblatt DJ. Effect of extended exposure to grapefruit juice on cytochrome P450 3A activity in humans: Comparison with ritonavir. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2006; 79: 243-54.[PubMed]
  - Palkama VJ, Ahonen J, Neuvonen PJ, Oikkola KT. Effect of saquinavir on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral and intravenous midazolam. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 1999; 66: 33-39.[PubMed]
  - Abel S, Russell D, Taylor-Worth RJ, Ridgway CE, Muirhead GJ. Effects of CYP3A4 inhibitors on the pharmacokinetics of maraviroc in healthy volunteers. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2008; 65: 27-37.[PubMed]
  - Saari TI, Laine K, Leino K, Valtonen M, Neuvonen PJ, Oikkola KT. Effect of voriconazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous and oral midazolam. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2006; 79: 362-70.[PubMed]
  - Granfors MT, Backman JT, Laitila J, Neuvonen PJ. Oral contraceptives containing ethinyl estradiol and gestodene markedly increase plasma concentrations and effects of tizanidine by inhibiting cytochrome P450 1A2 [ast]. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 78: 400-11.[PubMed]



**Fig. 2.** Reduction in the rate of absorption of oral paracetamol (acetaminophen) 1.5g caused by intravenous propantheline 30mg (after Nimmo et al.<sup>[183]</sup>).



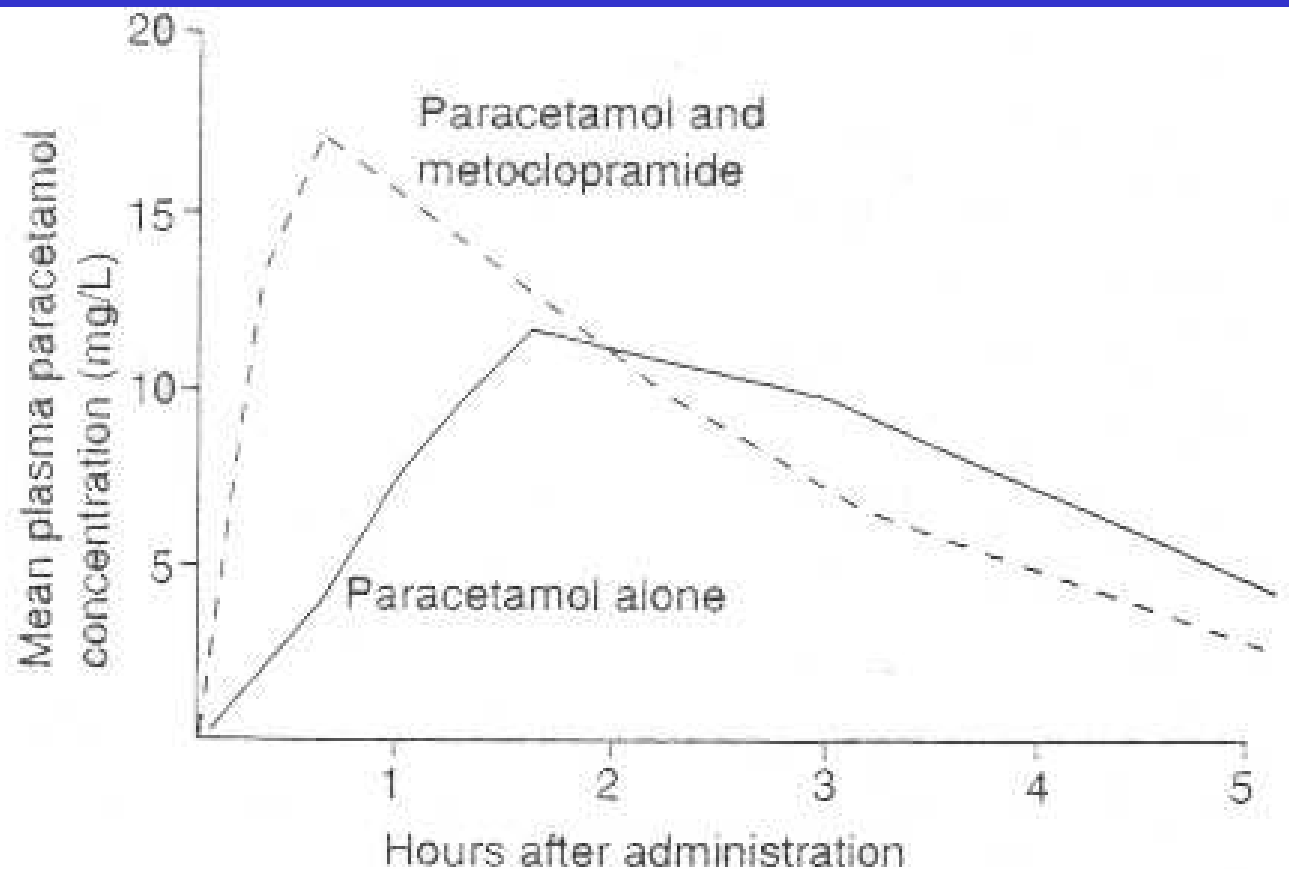
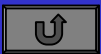
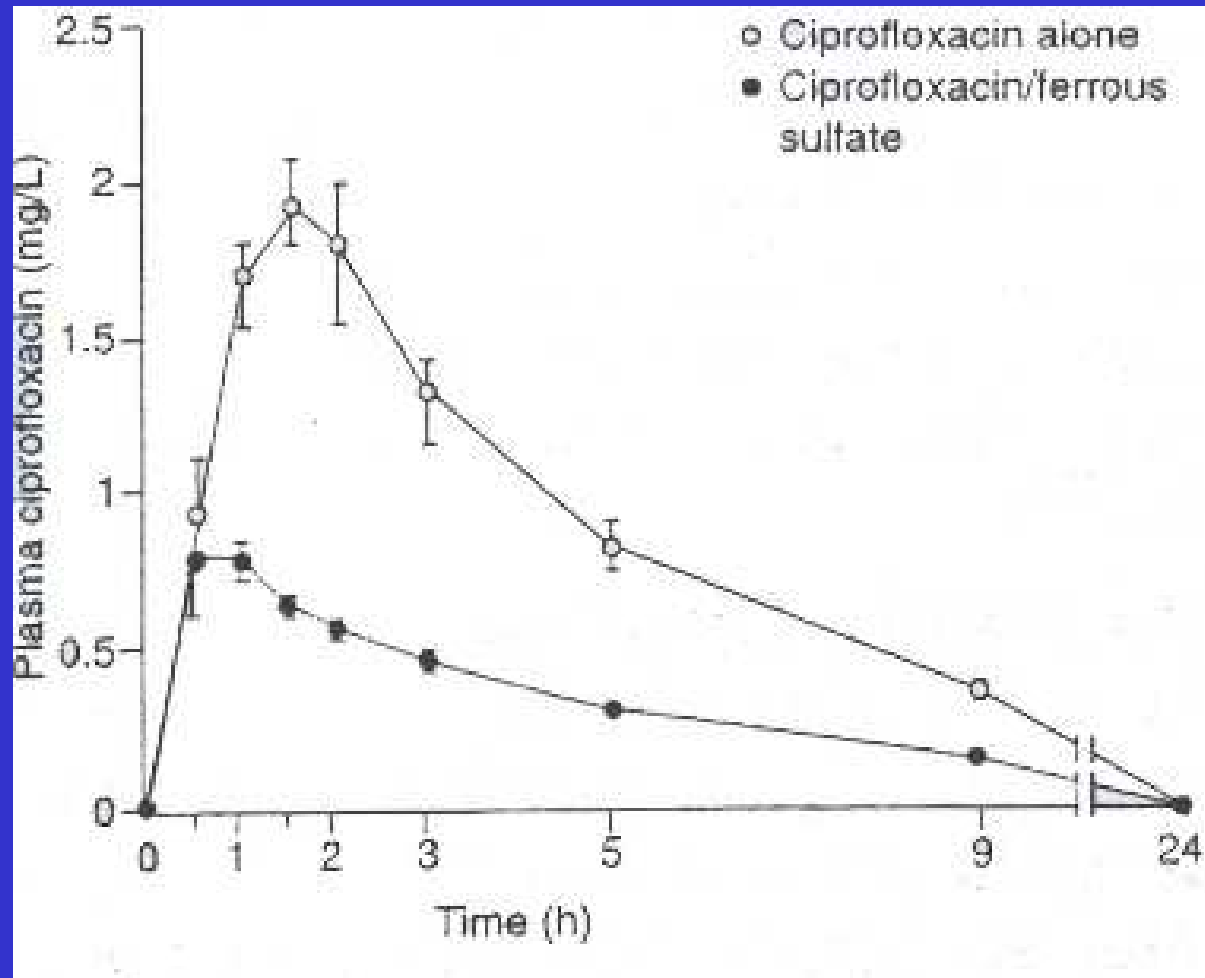
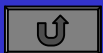
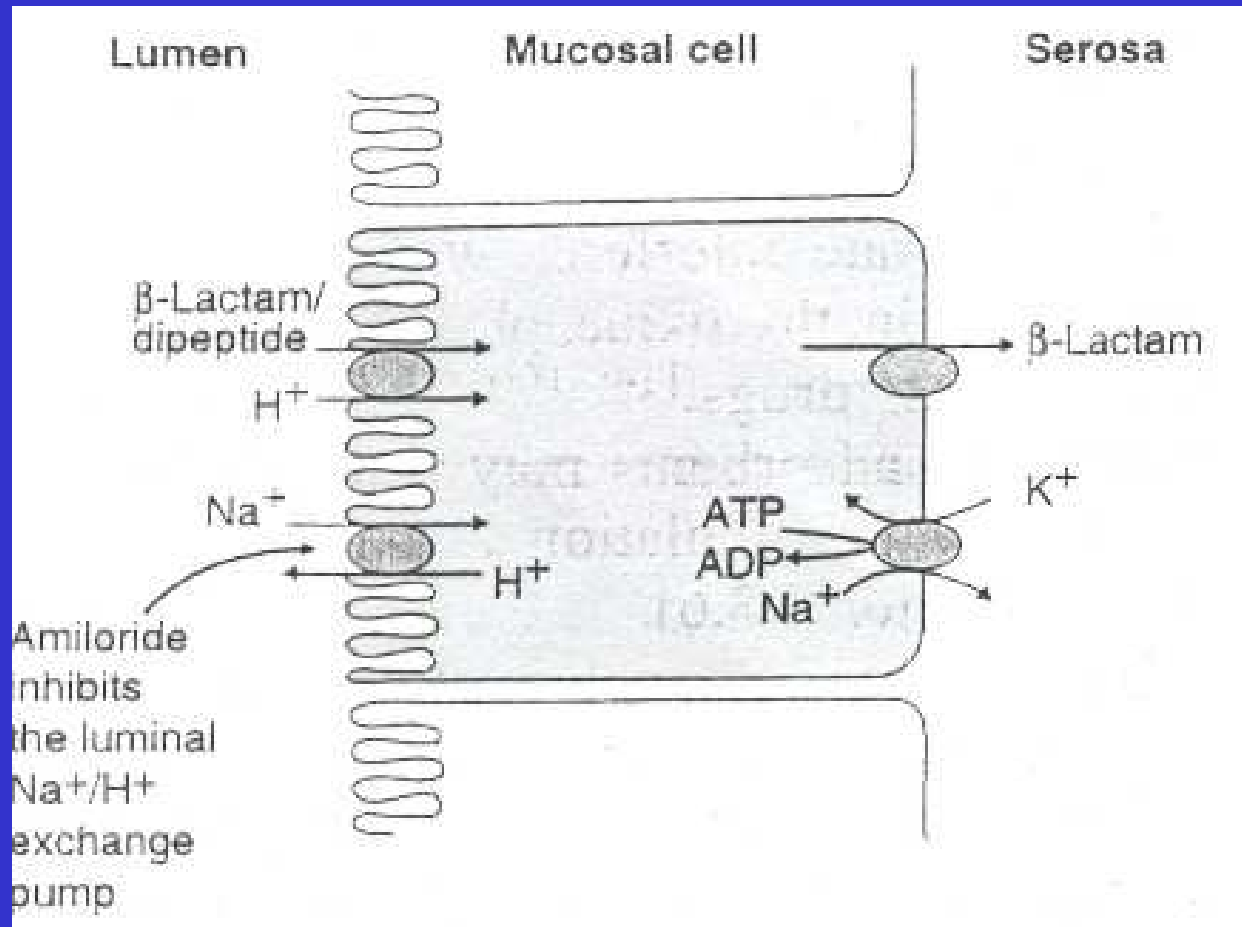


Fig. 4. Changes in the rate of absorption of oral paracetamol (1.5g) caused by intravenous metoclopramide 10mg (after Nimmo et al.<sup>[183]</sup>).







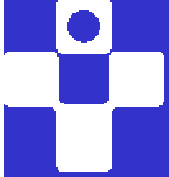
SERVICIO DE SALUD  
DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS



**MÍRAME-ACS®**

Manejo de la Interacción Medicamentosa y  
Uso Racional del Medicamento -  
Alerta, Consulta y Análisis del Gasto Supérfluo®

*Unidad Docente de Atención Familiar y Comunitaria. Marzo-Abril 2013.*



## •ON LINE

- Informa de la interacción en el momento de hacer la prescripción en OMI-AP
- Disponible sólo donde hay “SERVIDOR”

## •OFF LINE

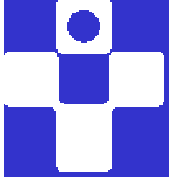
- Información extraída de OMI-AP y analizada mes a mes.
- Disponible en todos los Centros.



# RELEVANCIA CLÍNICA DE LAS INTERACCIONES

## American Pharmacist Association (APhA)

- **Relevancia clínica alta:** Los efectos de la interacción pueden poner en peligro la vida o producir un daño grave al paciente, son predecibles o se producen con frecuencia y están bien documentadas.
- **Relevancia clínica moderada:** Los efectos de la interacción pueden causar daño potencialmente moderado, originando un deterioro en la situación clínica del paciente, con menos predecibles u ocurren con menos frecuencia, o cuenta con documentación incompleta.
- **Relevancia clínica mínima o leve:** Interacción con escaso potencial para producir un efecto perjudicial, de predecibilidad variable o infrecuente, o que cuenta con poca documentación.
- **Sin R. C.**

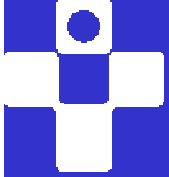


# RELEVANCIA CLÍNICA DE LAS INTERACCIONES

## OTRAS FUENTES BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Ficha técnica del Producto. Ministerio de Sanidad y Consumo.
- 2- The Medical Letter Drug Interactions Program
- 3- Stockley. Interacciones Farmacológicas (Pharma Editores)
- 4- British National Formulary

En el caso de interacciones no recogidas en Evaluation of Drugs Interaction (EDI) se ha asignado el código de relevancia correspondiente en función de la documentación aportada por esas fuentes bibliográficas.



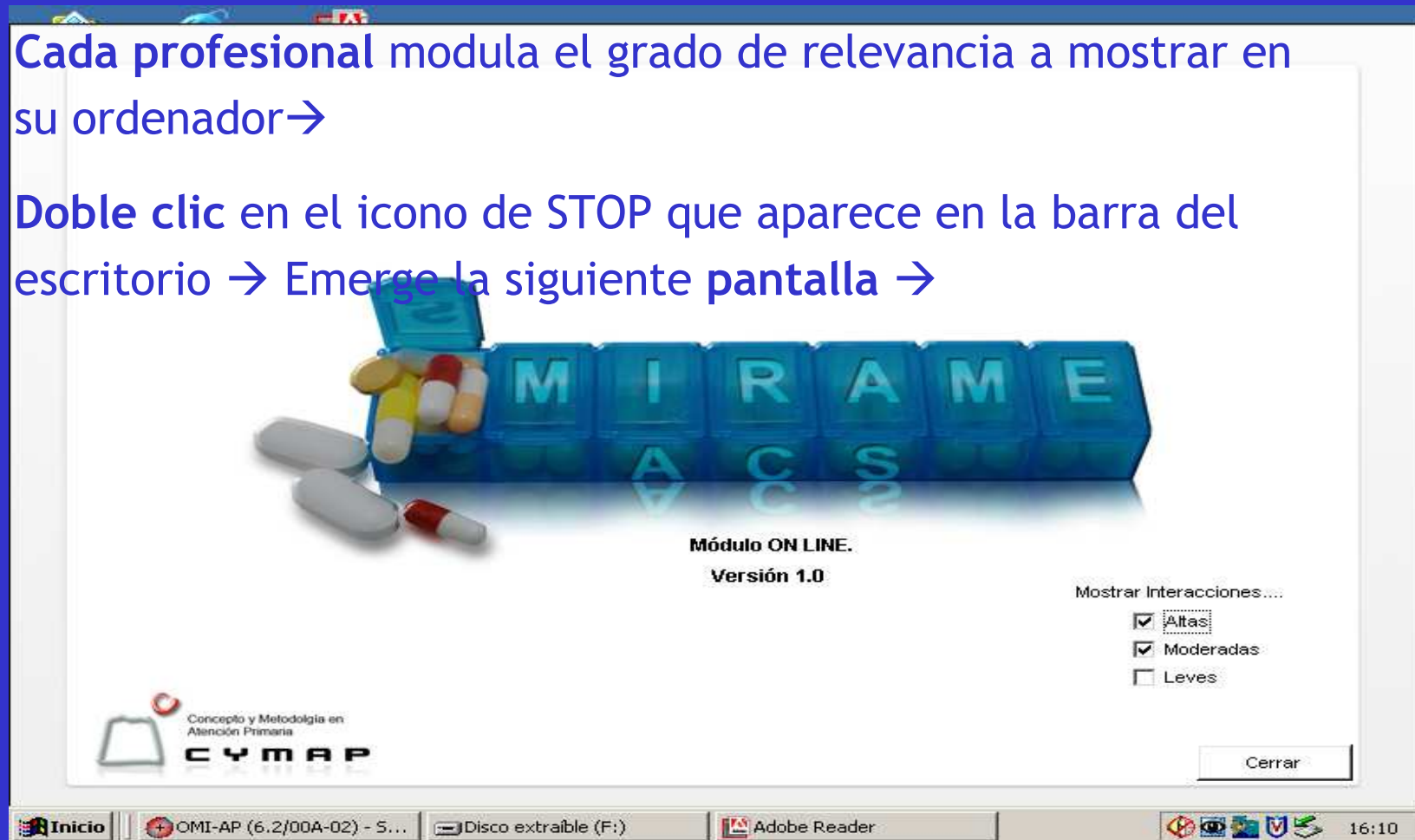
# MIRAME ON LINE

- Activado cuando aparece un icono con una señal de STOP.
- Se puede modular el grado de relevancia clínica de interacción del que informa el programa:
  - R. C. alta
  - R. C. moderada
  - R. C. leve o mínima
- En el momento de la prescripción, analiza la medicación e informa de las interacciones detectadas.
- Permite cerrar la información sin ver las interacciones.
- Permite ver, pasar a PDF o imprimir.
- Análisis de las interacciones → por parejas de medicamentos.



Cada profesional modula el grado de relevancia a mostrar en su ordenador →

Doble clic en el icono de STOP que aparece en la barra del escritorio → Emerge la siguiente pantalla →





b23- crear una receta (aguda).avi - Camtasia Player

OMI-AP [5.0/01A-04] - [Gestión Prescripciones]

Fichero Editar Gestión Auxiliares Listados Ayuda

### Prescripción

Nombre Comercial	GELOCATIL CODEINA 20 COMPRIMID	Alergias Paciente	
Presentación	20 COMPRIMIDO ORAL	ARBOLES	
Código	666479	Unidades por envase	20
Farmacología			

Recetas	1	Envases	1	Tipo de receta	Tipo de forma	Estrategia receta			
Farmacología (Impreso)	1,0	24,0					<input checked="" type="radio"/> Aguda	<input checked="" type="radio"/> Normal	<input checked="" type="radio"/> Administración
Duración del TTD.	0	Días	1	Meses	<input type="radio"/> Crónica	<input type="radio"/> Cíclica	<input type="radio"/> Consulta		
Origen	EN EL CENTRO			<input type="radio"/> Demanda	Dosis	1	Intervalo	1	<input type="radio"/> Domicilio

### Situación Actual Recetas

Fecha impresión	
Recetas a emitir	1
Recetas emitidas	0

Cierre Prescripción  Sí  No

✓ Aceptar ✗ Cancelar



b23- crear una receta (aguda).avi - Camtasia Player

OMI-AP (5.0/01A-04) - [Gestión Prescripciones]

Archivo Editar Gestión Ayuda Listados Ayuda

**Prescripción**

Nombre Comercial: **GELOCATIL CODEINA 20 COMPRIMID**  
Presentación: **20 COMPRIMIDO ORAL**  
Código: **666479** Unidades por envase: **20**  
Posología:   
  
Alergias Paciente: **ARBOLES**


Recetas: **1**  
Posología (Impreso): **1.0** **24**  
Duración del TTD: **0** **Días**  
Origen: **EN EL CE**

**Situación Actual Recetas**

Fecha impresión:   
Recetas a emitir: **1**  
Recetas emitidas: **0**

Demer Prescripción:  **Si**  **No**

**Impresión de Recetas**

Situe la receta en la impresora 

**ACTIVO**

Aceptar  Cancelar

Aceptar  Cancelar



DMI-AP (6.2/00A-02) - SESPA - [Tapiz Historia Clínica - PRUEBA PRUEBA,PRUEBA (42 años)]

Fichero Editar Gestión Auxiliares Listados Ventana Ayuda

**Apuntes**

**Curso Clínico**

Episodios

- 03/01/67 - HOJA DE EVOLUCION
- 03/01/67 - ACTIVIDADES PREVENTIVAS
- 29/12/09 - MIEDO (DE PADEC.) PERDER MI TRABAJO
- 30/12/09 - CAMINATA, HASTA EL DOMICILIO
  - 30/12/2009 - JFV - ñ
  - 30/12/2009 - JFV - paracetamol
  - 30/12/2009 - JFV - PRESCRIPCIÓN -(AMOTILIUM 1MG/ML)

**Última visita 30/12/2009**

CAMINATA, HASTA EL DOMICILIO  
ñ 12:43  
paracetamol 12:43  
PRESCRIPCIÓN -(A)MOTILIUM 1M

paracetamol

[PRESCRIPCIÓN]-

**Atención....**

**Se han detectado Interacciones**

Aceptar

**Antecedentes**

- Alergias
- Ant. Familiares
- Ant. Médicos
- Ant. Ginecológicos
- Ant. Quirúrgicos
- Pro. Sociales

**Condicionantes y problemas**

**Ordenes clínicas**

- Analíticas
- Radiologías
- Interconsultas
- Procedimientos Diagnósticos
- Procedimientos Terapéuticos

Mostrar PLAN PERSONAL

Inicio OMI-AP (6.2/00A-02) - SE... 15:06



Fig.1.-Pantalla de Alerta de presencia de IM

**Interracciones Detectadas**

Nombre del paciente:     N.º Historia:

Apellido:     Nombre:

Fecha de nacimiento:     Sexo:  M     F

Residencia:     Tipo de Residencia:  No Res.     Res.

Fecha	T	Exposición Farmacológica	Tot.	A.	M.	F.
12/12/2009	A	ALFONSO GARCIA FARMACIA S.L. (COMPRANDO)	1	1	0	0
12/12/2009	A	GELOCATE - COORDINADORA KIDNEY 20 COMPRIMIDOS	1	0	0	1
12/12/2009	A	ENTROMURO - GOSY TMB 60 COMPRIMIDOS	1	0	0	1
12/12/2009	A	DE REGULACION FARMACIA S.L. (COMPRANDO)	1	1	0	0

Exposición	Cód	Exposición	Cód	Integración
ALFONSO GARCIA FARMACIA S.L. (COMPRANDO)	DE REGULACION FARMACIA S.L. (COMPRANDO)	ENTROMURO - GOSY TMB 60 COMPRIMIDOS	DE REGULACION FARMACIA S.L. (COMPRANDO)	1
ALFONSO GARCIA FARMACIA S.L. (COMPRANDO)	DE REGULACION FARMACIA S.L. (COMPRANDO)	GELOCATE - COORDINADORA KIDNEY 20 COMPRIMIDOS	DE REGULACION FARMACIA S.L. (COMPRANDO)	1

Acción:  Total     Críticas y Demandas     Agudas

Acción:  Total     Críticas y Demandas     Agudas

Acción:  Total     Críticas y Demandas     Agudas

Acción:  Total     Críticas y Demandas     Agudas

Acción:  Total     Críticas y Demandas     Agudas



Fig. 2. Informe de los IV de un paciente.

Gen: Cama General      Fecha: 20/03/08

Planta: 1

Seguimiento del Paciente 437 - SITIO DE ESTACIONES

Datos de medicación activa

Código	Exposición Farmacológica	Tar	A	H	L
8010	COMBINA PULV DE 100 MG DE CLOPPIDOGREL	1	0	3	1
7010A	DIPOFAN 20MG DE COMPRENDIC REQUERIDO PELICIA	0	0	3	0
1040	DIPOFAN 4MG DE COMPRENDIC	1	1	1	0
1040A	DIPOFAN 20MG DE COMPRENDIC	3	0	3	0
1040B	ALPHEGONE 500MG DE COMPRENDIC	0	0	3	0
1040C	HYDRA SEDAL SOBRE 12 SOB NOMIC BRANLADO 300 ORA	2	3	3	0
1040D	LEVEN 20 MG DE COMPRENDIC	1	0	1	0
1040E	TRICORAL 1MG DE COMPRENDIC	0	2	1	0
1040F	TRICORAL 1MG DE COMPRENDIC	1	1	0	0
1040G	NEFOPONA 500MG SOB DE COMPRENDIC	1	0	3	1
1040H	SUCRAM 30 SPM DE COMPRENDIC	0	0	3	0
1040I	APARIL 2MG DE COMPRENDIC	0	0	3	0
1040J	FLAVOXATINA 100MG SOB DE COMPRENDIC DE	0	0	3	0

Datos de combinaciones con interacción

Idem	Adiuvante	IV	Indicaciones	Idem	Indicaciones
1	TRICORAL	1040E	NEFOPONA 500MG SOB DE COMPRENDIC TRICORAL 1MG DE COMPRENDIC	DIPOFAN	NEFOPONA 500MG SOB DE COMPRENDIC DIPOFAN 20MG DE COMPRENDIC
2	TRICORAL	1040E	NEFOPONA 500MG SOB DE COMPRENDIC TRICORAL 1MG DE COMPRENDIC	DIPOFAN	NEFOPONA 500MG SOB DE COMPRENDIC DIPOFAN 20MG DE COMPRENDIC
3	TRICORAL	1040E	NEFOPONA 500MG SOB DE COMPRENDIC TRICORAL 1MG DE COMPRENDIC	ALPHEGONE	NEFOPONA 500MG SOB DE COMPRENDIC ALPHEGONE 500MG SOB DE COMPRENDIC

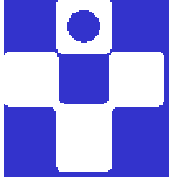
Comentarios y recomendaciones

1. Generación de combinaciones

2. Comentarios

Comentarios: Se han detectado interacciones entre:

La lista de las interacciones se ha actualizado en la página de Internet de la web de la Unidad Docente de Atención Familiar y Comunitaria.



# MIRAME OFF LINE

- Usuario y contraseña para entrar → igual que en OMI-AP.
- (validar con “tabulador”).
- Informa sobre la interacciones entre la medicación activa.

MIRAME - ACS

Concepto y Metodología en Atención Primaria  
**CYMAP**

**Interacciones**

- Datos cuantitativos
- Ranking pacientes por grado IM
- Ranking fármacos por grado IM
- Ranking episodios por grado IM
- Por consecuencias
- Por recomendaciones
- De un paciente
- De un fármaco
- Entre varios fármacos

**Gasto superfluo**

- Por fármacos
- Por episodios
- Por paciente

**Recetas**

- Datos cuantitativos
- Con fármacos de baja

**Polimedicados**

- Ranking Polimedicados

**Vademecum**

- Vademecum

Descargo de Responsabilidad

Acerca de... **CERRAR**



## DATOS CUANTITATIVOS

- POBLACIÓN
  - Población del cupo
  - Población con Medicación Activa (MA)
  - Población con MA e Interacción Medicamentosa (IM)
  - Población con MA e IM Alta / Moderada / Leve
- INTERACCIONES
  - N° total de posibles interacciones
  - Interacciones Altas / Moderadas / Leves
- Dato de un mes y serie temporal
- Datos que se pueden imprimir, pasar a excel, a access, a PDF o transformar en un gráfico





MIRAME - ACS

Concepto y Metodología  
Análisis Clínico

**CYMAP**

Ranking de Pacientes con Interacciones Medicamentosas

Periodo: 2-Jul-2009

Tipo de Interacción:  Todas  Altas  Moderadas  Leves

BHC	IN Tot.	IN Max.	MA	MM	ML	Cod.Nac.	Especialidad Farmacéutica	Tot.	A	M	L
1009	17	Alta	1	6	10	008967	SERETIDE ASSOCIATED 500/500/80 ALV-POLY-III-PRD				
4360	14	Alta	1	4	9	650018	DISSED 20/20 SOBRES GRANULADO SUSPENSION ORAL	1		1	
4364	12	Alta	2	3	7	621579	IBERCAL-D 60 SOBRES POLVO SUSPENSION ORAL EFERVESC	1		1	
3418	10	Alta	1	4	5	935775	LIPOSLER 40MG 20 COMPRIMIDOS	1		1	
2734	10	Alta	1	6	3	704769	AMERDE 550MG 60 COMPRIMIDOS				
3990	8	Alta	1	3	4	617353	SUTRI 5MG 30 COMPRIMIDOS	3		1	2
3716	7	Alta	1	0	6	953628	MANDON 120 RETARD 120MG 60 COMPR LIBER PROLONGADA	1	1		
7430	5	Alta	1	1	3	824565	SINTROM 4MG 20 COMPRIMIDOS	4		2	2
1648	5	Alta	1	2	2	674566	SERETIDE 25/250MG 120 DOSIS 1 INH SUSP PARA INHA				
3736	3	Alta	2	0	1	787160	SALBUTAMOL ALDO UNION 10MG/100MG 100V 10ML SU INH EFG	3			3
1990	3	Alta	1	1	1	650060	FLUROSEMIDA UR 40MG 30 COMPRIMIDOS EFG	4		1	3
2318	3	Alta	1	0	2	672469	DIOXINA KERN PHARMA 0,25MG 50 COMPRIMIDOS	6	1	3	1
4269	2	Alta	1	1	0	889998	ATACAND PLUS 16/2,5MG 28 COMPRIMIDOS				
1006	2	Alta	1	1	0	999779	AMOXICILINA CLAY DAVUR 875/125MG 12 COMP REC EFG				
6722	2	Alta	1	1	0	603551	XUMADOL 10(SOBRE 40 SOBRES GRANULADO EFERVESCENTE				
3408	1	Alta	1	0	0	966079	SYNALOTIC 10ML GOTAS OTICAS SOLUCION				
						999757	TERBASMIN 15MG/5ML 180ML SOLUCION ORAL				
						618963	ALGESAL ACTIVADO 10Y 00MG POMADA 603				
						695255	PARACETAMOL KERN PHARMA 10/40 SOB GRANILLA EFER EFG				
						670588	TOBRADAX 3% 1MG COLIRIO 5 ML				
						666612	MYOLASTAN 50MG 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS				
						681967	BUANTYUM 25 MG 20 COMPR RECUB	5		2	3
						759423	FORTECORTIN 4MG 3 AMPOLLAS 1ML	5			5
						691220	SEGURL 40MG 30 COMPRIMIDOS				
						660261	PARACETAMOL STADA 10/40 COMPRIMIDOS EFG	1			1
						689580	MUTRACEL 500 POMADA				
						656941	FARMACEUTICA ANONIMA				

VER INTERACCIONES

CERRAR



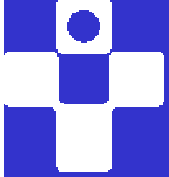
### Interacciones de un Paciente en un Periodo

Cod. Med.	Medicación Activa en el Periodo	Tot.	A	M	J	Ju
48570	...	1	1			
78024	LEVOAMINAMIDAZOL COMBINADO DE CUBIERTOS PELUCOS	7	1	1		
82454	...					
84144	LEVOAMINAMIDAZOL COMBINADO					
88465	ALUMINATO DE SODIO COMBINADO					
84216	MEFENAMOL COMBINADO DE CON ARCHIVO CERRILLADO SUS GR.					
82934	...	1		1		
85181	TRIPROLENOL COMBINADO					
87024	...	1	1			

Relacionada	Cód	Designación	Cód	Designación
As	...	...	...	...
Medicamento	82454	...	82454	...
Mesa	82454	...	82454	...

Consecuencia: respuesta anticoagulante aumentada.  
 La mayor parte de la información sobre las interacciones de los AD se refiere a la warfina. Debido a la estructura química similar de forma general...

Indicar la dosis de anticoagulante.  
 Monitorizar el tiempo de protrombina...



## OTRA INFORMACIÓN DE MIRAME OFF LINE

- Nº DE PACIENTES POLIMEDICADOS
- GASTO SUPERFLUO
- NÚMERO DE RECETAS PRESCRITAS
- CONSULTAS AL VADEMECUM

MIRAME - ACS®

Concepto y Metodología en Atención Primaria  
**CYMAP**

Interacciones de un Paciente en un Periodo

Periodo Analisis: 2-Enero-2010

NHC Paciente: 3438

Cod.Nac.	Medicación Activa en el Periodo	Tot.	A	M	L
656810	DIPROSALIC POMADA 1 TUBO 30G				
757435	TERMALGIN CODEINA 300/14 MG 20 CAPSULAS				
784538	EMPORTAL 10G/SOBRE 50 SOBRES POLVO				
656613	OMEPRAZOL MABO 20MG 28 CAPSULAS EFG	1			1
660248	DICLOABAK 1MG/ML 10ML COLIRIO EN SOLUCION				
660348	AZYDROP 15MG/G COLIRIO EN SOLU CAJA 6 ENV UNIDOSIS				
650151	TORASEMIDA STADA 5MG 30 COMPRIMIDOS EFG				
650152	TORASEMIDA STADA 10MG 30 COMPRIMIDOS EFG	2			2
650153	ATACAND 32MG 28 COMPRIMIDOS	1			1

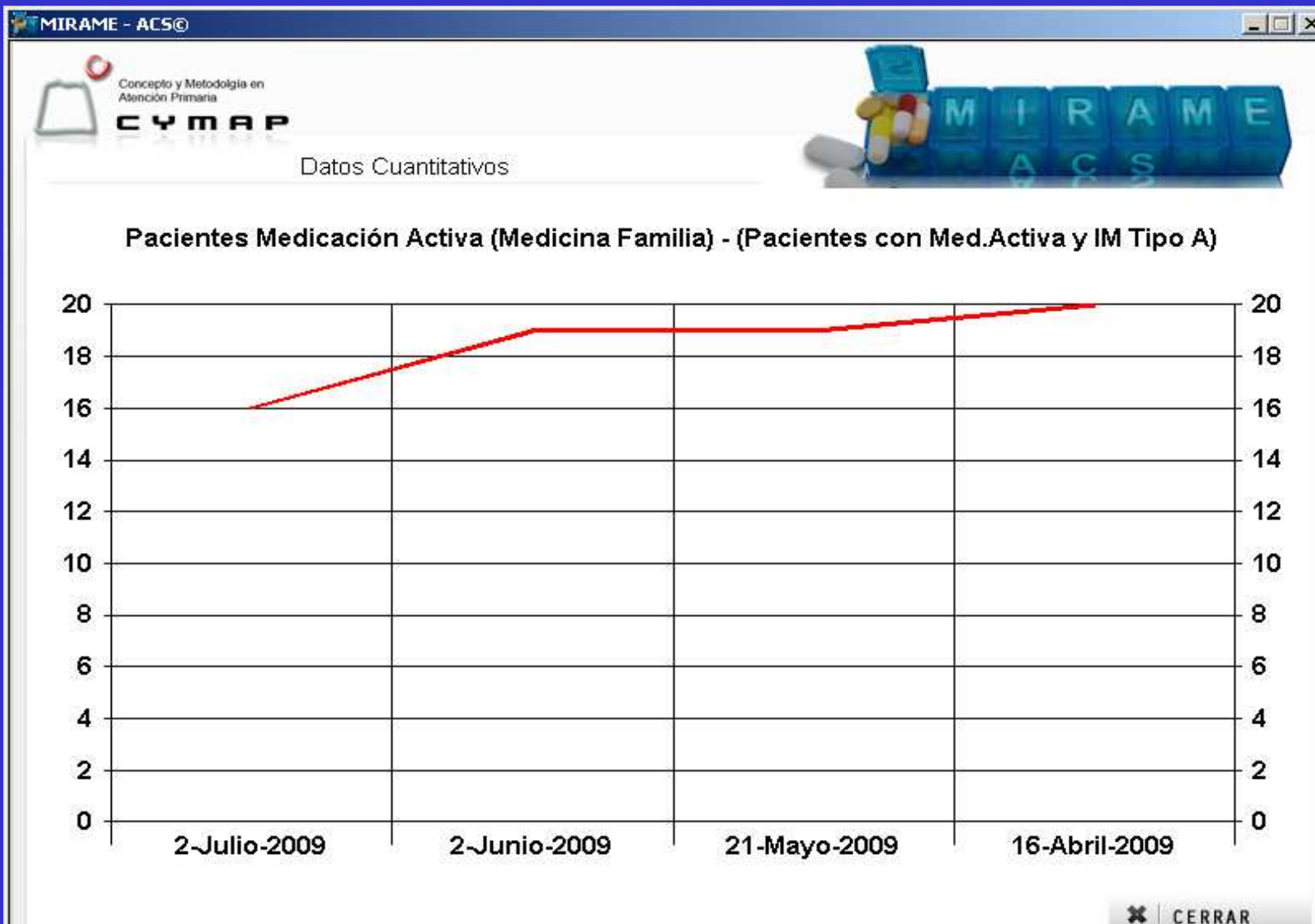
Interacciones detectadas( 18 )

Relevancia	Cód	Descripción	Cód	Descripción
<b>Alta</b>	B01AB	<b>HEPARINAS</b> CLEXANE 40MG (4.000UI) 10 JER PREC 0,4ML SOL INYEC	B01AC06	<b>ACETILSALICILICO ACIDO</b> ADIRO 100MG 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
<b>Moderada</b>	C09AA	<b>INHIBIDORES ENZIMA CONVERTASA ANGIOTENSINA</b> ENALAPRIL RATIOPHARM 10MG 60 COMPRIMIDOS	B01AC06	<b>ACETILSALICILICO ACIDO</b> ADIRO 100MG 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
<b>Moderada</b>	C09CA	<b>ANTAGONISTAS ANGIOTENSINA II SOLOS</b> ATACAND 32MG 28 COMPRIMIDOS	B01AC06	<b>ACETILSALICILICO ACIDO</b> ADIRO 100MG 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
<b>Moderada</b>	A10BB	<b>SULFONILUREAS (ANTIDIABETICOS ORALES)</b> DAONIL 5MG 100 COMPRIMIDOS	B01AC06	<b>ACETILSALICILICO ACIDO</b> ADIRO 100MG 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
<b>Moderada</b>	N06AB	<b>INHIB. SELECTIVOS RECAPTACION SEROTONINA (AI</b>	N02AX02	<b>TRAMADOL</b>

Riesgo de hemorragias aumentadas

MR: paracetamol como analgesico o salicilatos que no contengan el grupo acetilo  
Evitar la administración simultánea de ambos medicamentos  
Seleccionar otra alternativa farmacológica dentro de los medicamentos recomendados (MR)

DETALLE CERRAR





SERVICIO DE SALUD  
DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS

**Gracias, por su atención**

*Unidad Docente de Atención Familiar y Comunitaria. Marzo-Abril 2013.*