



Conferencia sobre fecava*

Las diez principales interacciones farmacológicas potenciales en Medicina de Pequeños Animales

Jennifer M. Reinhart, Lauren A. Trepanier¹

RESUMEN

Hoy en día, las comorbilidades se diagnostican cada vez más en pacientes veterinarios y son comunes múltiples combinaciones de medicamentos. Sin embargo, a medida que aumenta la cantidad de medicamentos administrados, también aumenta el riesgo de interacciones medicamentosas adversas. Gran parte de lo que se sabe sobre las interacciones entre fármacos proviene de la literatura humana, pero también existe un creciente conjunto de trabajos en medicina veterinaria. El propósito de esta revisión es resumir el conocimiento actual sobre posibles interacciones medicamentosas en humanos y perros para diez medicamentos "de riesgo" utilizados en la medicina de pequeños animales: cimetidina, sucralfato, ketoconazol, antibióticos fluoroquinolonas, omeprazol, fenobarbital, clomipramina, furosemida, metoclopramida y ciclosporina. Una mayor conciencia de estas posibles interacciones farmacológicas mejorará la toma de decisiones terapéuticas y mejorará el nivel de atención de los pacientes veterinarios.

Palabras clave: interacción farmacológica, metabolismo farmacológico, reacción adversa farmacológica, polifarmacia.

*Este artículo se basa en la conferencia FECAVA pronunciada en el 22º EuroCongreso en Viena, Austria, en junio de 2016. *Eur J Comp An Pract (invierno de 2016) 26 (4)*; p9-p19. Ir a <http://www.ejcap.org> para la presentación interactiva en línea de este artículo

Introducción

En los seres humanos, el riesgo de interacciones medicamentosas adversas se multiplica a medida que aumenta el número de fármacos administrados. Las interacciones medicamentosas pueden provocar pérdida de eficacia o aumento de la toxicidad. Las interacciones pueden ocurrir durante la administración intravenosa del fármaco, durante la absorción oral, en el sitio objetivo o durante la eliminación hepática o renal.⁽¹⁾ Aunque la mayor parte de nuestro conocimiento sobre las interacciones farmacológicas proviene de datos en humanos, es probable que muchas de estas interacciones también ocurran en perros y gatos. En la tabla 1 se proporciona una descripción general de las diez principales interacciones farmacológicas potenciales en perros y gatos.

Cimetidina

La cimetidina, un bloqueador de la histamina (H2) que se utiliza a menudo para prevenir y tratar las úlceras gastrointestinales, es un potente inhibidor de varias familias de enzimas del citocromo P450 en humanos, incluidas CYP2D6 y CYP3A4.⁽²⁾ La cimetidina también puede inhibir las bombas transportadoras y disminuir la secreción tubular renal de algunos fármacos.⁽³⁾ La cimetidina disminuye el aclaramiento de muchos fármacos en grados variables en humanos, incluida la teofilina,^(4,5) lidocaína⁽⁶⁾, midazolam^(7,8), propranolol^(6,9), metronidazol⁽¹⁰⁾ y otros. La cimetidina parece ser un inhibidor mucho más débil de los P450 en perros

⁽¹¹⁾, pero los efectos sobre los transportadores renales no se han estudiado bien. Sólo se han estudiado unos pocos fármacos en perros, sin efectos sobre la eliminación del clorzepato,⁽¹²⁾ o metadona⁽¹³⁾, aclaramiento modestamente retrasado de teofilina⁽¹⁴⁾ y retraso en la absorción de ciclosporina⁽¹⁵⁾.

Debido a las posibles interacciones farmacológicas con la cimetidina, se recomiendan bloqueadores H2 alternativos como ranitidina, famotidina o nizatidina (que no son inhibidores del P450 en niveles terapéuticos).

¹ Lauren A. Trepanier DVM PhD Dipl ACVIM, Dipl ACVCP. Facultad de Medicina Veterinaria, Universidad de Wisconsin-Madison, 2015 Linden Drive, Madison, WI 53706-1102, EE. UU. Correo electrónico: lauren.trepanier@wisc.edu

Tabla 1: Posibles interacciones medicamentosas en pacientes con animales pequeños

	Drogas	Puede incrementar la toxicidad de:	Puede disminuir la eficacia de:	La toxicidad puede ser incrementado por:	La eficacia puede ser disminuido en:
1	Cimetidina	metronidazol, lidocaína, teofilina, diazepam, propranolol	ketoconazol, itraconazol, suplementos de hierro		
2	sucralfato		fluoroquinolonas, tetraciclinas, eritromicina, teofilina, digoxina		
3	ketoconazol	ciclosporina, warfarina, digoxina, amitriptilina, midazolam, cisaprida, clomipramina, colchicina			antiácidos, bloqueadores H2, omeprazol
4	Fluoroquinolonas	teofilina, flunixin meglumina	Micofenolato mofetilo		sucralfato, hierro, calcio, aluminio, magnesio
5	omeprazol	diazepam, midazolam, carbamazepina, warfarina, digoxina	ketoconazol, itraconazol, hierro suplementos, clopidogrel		
6	fenobarbital		glucocorticoides, clonazepam, clomipramina, lidocaína, etodolaco, teofilina, digoxina, propranolol, mitotano, zonisamida, levetiracetam	cloranfenicol	
7	clomipramina	Selegilina, amitraz		fluoxetina, ketoconazol, itraconazol, tramadol, dextrometorfano	
8	furosemida	inhibidores de la ECA, digoxina, aminoglucósidos	bromuro, lidocaína (a través de hipopotasemia)	Aminoglucósidos	AINE
9	metoclopramida	Etanol, aspirina o paracetamol sobredosis; ¿propofol?	Probablemente no contrarrestar el renal efectos de la dopamina	aceprozamina, fluoxetina	
10	ciclosporina			ketoconazol, itraconazol, fluconazol, diltiazem, claritromicina, pomelo en polvo	Hierba de San Juan

concentraciones) pueden tener una ventaja teórica^[dieciséis]. La ranitidina y la nizatidina tienen la ventaja adicional de tener efectos procinéticos modestos, que pueden contrarrestar la atonía gástrica en pacientes clínicamente enfermos.^[17-19]

sucralfato

El sucralfato, otro medicamento antiulceroso, se une a muchos fármacos en el tracto gastrointestinal a través de su fracción de aluminio, formando complejos insolubles y disminuyendo notablemente la absorción.

^[20]. Por ejemplo, la biodisponibilidad relativa de la doxiciclina, un antibiótico de tetraciclina, se reduce al 20% cuando se administra con suspensión de sucralfato en perros.^[21] Se han documentado resultados similares para la minociclina.^[22] El sucralfato disminuye la absorción de ciprofloxacina en humanos y perros, aunque es probable que una amplia variación interindividual en la biodisponibilidad de ciprofloxacina module este efecto en perros.^[23-26]. Curiosamente, el sucralfato no parece alterar la absorción de enrofloxacin en perros.^[26].

El sucralfato inhibe la absorción de teofilina, digoxina y azitromicina en humanos^[20,27-28], y estas interacciones fisicoquímicas probablemente también ocurran en perros y gatos. También se ha informado de una absorción deficiente de algunos fármacos con la administración conjunta de otros compuestos que contienen cationes divalentes o trivalentes, incluidos el hidróxido de aluminio y magnesio.^[29] y sulfato ferroso^[30-31].

Las interacciones entre medicamentos con sucralfato se pueden reducir administrando el segundo fármaco dos horas antes que el sucralfato, pero no se recomienda el régimen opuesto (es decir, administrar primero el sucralfato y dos horas después el otro fármaco) debido a la persistencia del sucralfato en el estómago.^[21-24]. Sin embargo, debido a la dificultad para coordinar la dosificación en el hogar, el sucralfato debe prescribirse sólo con precaución cuando se administran otros medicamentos orales. La excepción a esto son los bloqueadores H₂, en los que el sucralfato retarda pero no disminuye el grado de absorción. En humanos, el sucralfato y los bloqueadores H₂ se administran juntos sin pérdida de eficacia.^[32-33].

ketoconazol

Los antifúngicos ketoconazol e itraconazol se absorben mejor con un pH ácido; por lo tanto, estos medicamentos no deben combinarse con omeprazol, bloqueadores H₂ u otros antiácidos.^[34]. Probablemente sea aconsejable suspender los antiácidos cuando se administra ketoconazol o itraconazol. Alternativamente, si no se pueden suspender los antiácidos, se puede administrar fluconazol.

considerarse, si está indicado, ya que la absorción de fluconazol no se ve afectada por los cambios en el pH gástrico.^[35-36].

El ketoconazol también inhibe la familia de enzimas del citocromo P450, CYP3A, que tiene una amplia gama de sustratos y un alto potencial de interacciones entre fármacos.^[11,37-38]. Además, el ketoconazol es un inhibidor de la glicoproteína p, un importante transportador de salida de fármacos en el intestino, el riñón y el árbol biliar, y un componente de la barrera hematoencefálica.^[39]. Por lo tanto, el ketoconazol puede disminuir la biodisponibilidad y/o la eliminación de muchos fármacos. Por ejemplo, la coadministración de ketoconazol duplica la exposición a la ivermectina (según el área bajo la curva) en perros^[40]. Aunque no se ha informado actualmente, podría ocurrir toxicidad neurológica si el ketoconazol se combinara con dosis altas de ivermectina (por ejemplo, en el tratamiento de la sarna sarcóptica) o en razas con deficiencia de glicoproteína p.^[41-42]. Otros fármacos con alteración del aclaramiento del ketoconazol en humanos incluyen la digoxina.^[43], amitriptilina^[44], midazolam^[45-46], clomipramina^[47] y ciclosporina^[48-49] (Ver Ciclosporina). Recientemente también se informó de un caso de sospecha de toxicidad de colchicina potenciada por ketoconazol en un perro shar pei chino.^[50].

Fluoroquinolonas

Los antibióticos fluoroquinolonas inhiben el aclaramiento de teofilina.^[51-52] Esto ha provocado toxicosis por teofilina en humanos y se atribuye a la inhibición de la enzima CYP1A2 del citocromo P450.^[51]. Las fluoroquinolonas también inhiben la actividad de CYP1A en perros in vitro. De acuerdo con esto, los estudios in vivo en perros han demostrado que las concentraciones plasmáticas de teofilina aumentan entre un 30% y un 50% con la enrofloxacin.^[52], 28% por marbofloxacino^[53], y el 37% por ofloxacino^[54].

Otras interacciones medicamentosas con fluoroquinolonas ocurren independientemente del citocromo P450. La enrofloxacin retrasa la eliminación de flunixin meglumina, posiblemente mediante la inhibición competitiva de los transportadores tubulares renales, lo que lleva a concentraciones sanguíneas más altas de flunixin en perros.^[55] En humanos, la ciprofloxacina disminuye las concentraciones sanguíneas de micofenolato de mofetilo, un agente inmunosupresor, al alterar la recirculación enterohepática del ácido micofenólico (MPA).^[56] El MPA se excreta en la bilis como un metabolito glucuronidado, que es desconjugado por las enzimas del borde en cepillo y posteriormente reabsorbido. La ciprofloxacina inhibe esta actividad glucuronidasa, impidiendo la reabsorción de MPA.^[56] Finalmente, los medicamentos que contienen cationes di o trivalentes pueden disminuir la absorción de algunas fluoroquinolonas, lo que provoca una disminución de las concentraciones plasmáticas y una posible pérdida de eficacia (ver Sucralfato).

omeprazol

El fármaco antiácido omeprazol, un inhibidor de la bomba de protones, inhibe algunas enzimas del citocromo P450 en humanos (principalmente CYP2C19) y puede inhibir la eliminación de algunos fármacos, incluido el diazepam,^[57-59], midazolam^[60], warfarina^[61,62] y carbamazepina^[63]. El omeprazol también puede provocar toxicosis por digoxina, posiblemente mediante la inhibición de la salida de glicoproteína P de la digoxina.^[64-65] Estas interacciones aún no se han evaluado en perros o gatos.

El omeprazol altera la conversión del fármaco antiplaquetario clopidogrel en su metabolito activo en humanos, lo que lleva a una disminución de la eficacia antiplaquetaria y a un mayor riesgo de eventos cardíacos isquémicos en pacientes humanos.^[66-68] Sin embargo, un estudio reciente en perros demostró que el omeprazol en dosis de 1 mg/kg cada 24 h no redujo significativamente los efectos antiplaquetarios del clopidogrel.^[69]

Como potente inhibidor de la secreción de ácido gástrico, todos los bloqueadores de la bomba de protones pueden disminuir la absorción de compuestos que requieren un pH ácido para una absorción óptima, incluidos los suplementos de hierro,^[70] zinc oral^[71], ketoconazol^[35] e itraconazol^[36]. Esta misma interacción también se aplicaría a los bloqueadores H2 como la famotidina, aunque los inhibidores de la bomba de protones tienen un mayor efecto antiácido que los bloqueadores H2 en perros y gatos.^[72-74]

fenobarbital

El barbitúrico fenobarbital es un importante inductor de la enzima P450 en humanos y perros. El fenobarbital acelera el metabolismo de muchos fármacos en humanos, incluidos los glucocorticoides.^[75], clonazepam^[76], lidocaína^[77], etodolaco^[78], teofilina^[79-81] y digoxina^[82-83]. El fenobarbital también induce la eliminación de mitotano y puede provocar mayores necesidades de dosis de mitotano en perros tratados por hiperadrenocorticismos.^[84] Por el contrario, el cloranfenicol es un inhibidor importante del aclaramiento de fenobarbital y puede provocar sedación en perros tratados con fenobarbital.^[85-86] Sin embargo, en los gatos, el fenobarbital causa una inducción mínima de la enzima citocromo P450 y, por lo tanto, es poco probable que estas interacciones farmacológicas mediadas por P450 ocurran en felinos.^[87-88]

El fenobarbital también tiene interacciones farmacológicas clínicamente significativas con otros anticonvulsivos. El aclaramiento de zonisamida aumenta con la coadministración de fenobarbital en perros, posiblemente debido a la inducción de CYP3A.

^[89]. De manera similar, el fenobarbital aumenta el levvetiracetam.

(Keppra®), pero mediante un mecanismo independiente de P450^[90]. El fenobarbital reduce las concentraciones terapéuticas objetivo de bromuro necesarias para mantener el control de las convulsiones en perros, aunque es probable que esta interacción sea farmacodinámica más que farmacocinética.^[91] Finalmente, el fenobarbital sufre una autoinducción de su propio metabolismo, lo que requiere aumentos de la dosis de fenobarbital en algunos perros que reciben terapia a largo plazo.^[92] Estos datos subrayan la importancia de la monitorización rutinaria de los fármacos terapéuticos en cualquier animal que esté recibiendo fenobarbital, especialmente en aquellos que reciben fármacos antiepilépticos combinados.

clomipramina

La clomipramina es un antidepresivo tricíclico (ATC) que inhibe la recaptación de noradrenalina y serotonina en el sistema nervioso central. Las interacciones farmacodinámicas se producen cuando la clomipramina se combina con otros fármacos que aumentan la serotonina sináptica, lo que provoca el "síndrome serotoninérgico" (espasmos, temblores, taquicardia, movimientos mioclónicos, hipertermia), que puede ser mortal.^[93] Los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) son un ejemplo bien establecido en la medicina humana.^[94-96] Aunque la mayoría de los IMAO humanos son medicamentos antidepresivos, ejemplos de inhibidores de la MAO veterinarios incluyen la selegilina (L-deprenyl, en Anipryl®) y el amitraz, que se encuentra en los collares y remedios para garrapatas (Mitaban®, Preventic®).^[93,97] El potencial de interacción entre la clomipramina y estos medicamentos no se ha evaluado directamente en perros, pero la etiqueta veterinaria de clomipramina (Clomicalm®) recomienda no administrar clomipramina dentro de los 14 días de L-deprenyl o amitraz.^[98]

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), como la fluoxetina, también inhiben la recaptación neuronal de serotonina, lo que provoca un aumento de las concentraciones en la sinapsis. Sin embargo, el riesgo de síndrome serotoninérgico en combinación con clomipramina parece ser menor que con IMAO.^[99] Otros medicamentos que inhiben la recaptación de serotonina, como el tramadol y el dextrometorfano (en Robitussin®), tienen el potencial de interactuar con la clomipramina, pero el riesgo parece ser incluso menor que con los IMAO y los ISRS, al menos en humanos.^[100-101]

La clomipramina tiene varias interacciones farmacocinéticas. Los ISRS pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de clomipramina mediante la inhibición de CYP2D6 en humanos.^[47] Esto puede provocar alteraciones de la conducción cardíaca debido a los efectos de la clomipramina en los canales iónicos de los cardiomiocitos.

y potencial de membrana^[47-102] y se recomienda la monitorización del ECG cuando se combinan clomipramina y ISRS en humanos^[99]. Finalmente, el ketoconazol o el itraconazol también pueden alterar el metabolismo de la clomipramina mediante la inhibición del CYP3A4 en humanos^[47], y la clomipramina probablemente no debería combinarse con estos antifúngicos azoles sin una justificación sólida y una supervisión cuidadosa.

furosemida

El diurético de asa furosemida puede provocar deshidratación y azotemia prerrenal, lo que disminuirá el aclaramiento renal de fármacos como la digoxina^[103,104]. La furosemida también puede causar hipopotasemia e hipomagnesemia, las cuales exacerban la toxicidad cardíaca de la digoxina.^[105,106] Estas interacciones pueden provocar toxicidad por digoxina a menos que se controlen las concentraciones séricas de digoxina. Además, la furosemida potencia la nefrotoxicidad de la amikacina y la gentamicina. Debido a esto, se deben evitar los aminoglucósidos en pacientes que requieren furosemida, y puede ser preferible el manitol a la furosemida para el tratamiento de la insuficiencia renal aguda causada por aminoglucósidos^[107]. En combinación con dosis altas de furosemida, los inhibidores de la ECA pueden provocar cambios hemodinámicos que pueden provocar insuficiencia renal aguda^[108]. Las dosis iniciales de inhibidores de la ECA deben ser conservadoras cuando también se instaura furosemida, y se deben vigilar estrechamente el estado clínico y la función renal, especialmente durante las primeras 1 a 2 semanas.

Otras combinaciones de furosemida y fármacos pueden afectar la eficacia. La hipopotasemia secundaria a la furosemida puede mitigar los efectos antiarrítmicos de la lidocaína^[109]. Se debe evaluar el potasio sérico en pacientes con arritmias ventriculares y se debe considerar la administración de suplementos de potasio si los pacientes tratados con furosemida no responden a la lidocaína. La diuresis inducida por furosemida también aumentará la pérdida renal de bromuro y reducirá las concentraciones séricas de bromuro, lo que puede provocar una convulsión irruptiva^[110]. Es posible que sea necesario aumentar la dosis de bromuro, por ejemplo, aproximadamente un 50%, en perros epilépticos a los que posteriormente se les añade furosemida por insuficiencia cardíaca u otros trastornos. Finalmente, los fármacos antiinflamatorios no esteroideos pueden mitigar el efecto diurético y natriurético de la furosemida al alterar la vasodilatación renal tanto en perros como en humanos^[111-113].

metoclopramida

Como antagonista dopaminérgico (D2) y agente procinético, la metoclopramida antiemética tiene varias propiedades farmacológicas importantes.

interacciones. La metoclopramida mejora la absorción del paracetamol^[114], aspirina^[115] y sobredosis de alcohol^[116,117] en humanos, a través del aumento del vaciado gástrico hacia el intestino delgado. También se ha informado que la metoclopramida aumenta la absorción de ciclosporina en humanos, pero esto no se demostró en un estudio canino (ver Ciclosporina)^[118,119]. En teoría, la metoclopramida puede provocar efectos secundarios extrapiramidales (temblor) cuando se combina con tranquilizantes de fenotiazina^[120] o ISRS^[121,122]. También se pueden observar temblores con dosis estándar de metoclopramida en perros con insuficiencia renal, lo que requiere un ajuste de dosis.

En humanos, la metoclopramida reduce el dolor tras la inyección de propofol y disminuye la cantidad de propofol necesaria para la inducción anestésica (en un 20-25%) mediante un mecanismo desconocido^[123]. Aunque la metoclopramida es un antagonista de la dopamina, no tiene ningún efecto sobre el uso de dopamina para la hipotensión, que está mediada por los receptores D1^[124]. Curiosamente, la metoclopramida atenuó la vasodilatación renal mediada por la dopamina en perros, pero sólo de forma transitoria^[124].

ciclosporina

Como sustrato tanto para la glicoproteína p como para el citocromo P450 CYP3A, el fármaco inmunomodulador ciclosporina tiene potencial para numerosas interacciones farmacológicas. Los fármacos que inhiben CYP3A disminuyen la eliminación de ciclosporina, lo que aumenta las concentraciones sanguíneas y el potencial de toxicidad. Estos compuestos incluyen, entre otros, diltiazem^[125], claritromicina^[126,127], ketoconazol y otros antifúngicos azólicos^[48,127,128], e incluso jugo y polvo de pomelo^[119]. Se ha informado que tanto la cimetidina como la metoclopramida disminuyen el aclaramiento de ciclosporina en humanos^[118,129]. Sin embargo, estos fármacos no parecen tener un impacto significativo en las concentraciones de ciclosporina en perros, quizás debido a una diferencia entre especies en la especificidad de la enzima y el sustrato^[15,119]. El nutracéutico hierba de San Juan induce CYP3A4 en humanos y acelera la eliminación de ciclosporina, disminuyendo las concentraciones del fármaco; Esto también se ha demostrado en perros^[130-132]. Se deben evitar los suplementos que contengan hierba de San Juan en perros tratados con ciclosporina.

La interacción entre ketoconazol y ciclosporina se ha aprovechado en medicina veterinaria para obtener concentraciones sanguíneas más altas para una dosis determinada de ciclosporina. Esto permite dosis terapéuticas más bajas de ciclosporina y una mejor asequibilidad para perros más grandes^[49,133-135]. Las dosis recomendadas son ciclosporina, 2,5 a 5,0 mg/kg una o dos veces.

diariamente, dependiendo de la enfermedad que se esté tratando [49,133-137] y ketoconazol, 2,5 mg/kg/día [136]. Se recomienda encarecidamente la monitorización de ALT durante el tratamiento, ya que los antifúngicos azólicos pueden provocar aumentos de las enzimas hepatocelulares séricas [138]. La monitorización terapéutica de ciclosporina (sangre entera extraída justo antes de la siguiente dosis) también puede ser útil, pero las concentraciones objetivo de ciclosporina no se han establecido bien para la variedad de enfermedades tratadas en medicina veterinaria. Extrapolando las recomendaciones en humanos, varios estudios caninos han demostrado una respuesta clínica al alcanzar concentraciones de ciclosporina de 400 a 600 ng/ml [134,135]; sin embargo, concentraciones más bajas pueden ser adecuadas para enfermedades como la fistula perianal y la enfermedad inflamatoria intestinal [139].

Recientemente se han investigado tanto el fluconazol como la claritromicina por sus efectos ahorradores de ciclosporina en perros [126,128,140]. En un estudio [126] la claritromicina (10 mg/kg, cada 12 h) aumentó el área bajo la curva (AUC) de la ciclosporina en un 33%, mientras que una segunda investigación [128] demostró un aumento del 92 % en el AUC con la administración concomitante de fluconazol (4,3 mg/kg/día). Además, el fluconazol (5 mg/kg/día) disminuyó la dosis diaria total de ciclosporina necesaria para mantener las concentraciones terapéuticas (400–600 ng/ml) en un 39 % en perros después de un trasplante renal [140]. Aunque no se han realizado comparaciones directas, estos datos sugieren que el fluconazol puede ser una alternativa viable al ketoconazol para reducir los requerimientos de ciclosporina en perros, mientras que la claritromicina puede no ser tan efectiva [49,126,128].

Agradecimientos/Conflictos de intereses

El Dr. Reinhart cuenta con el apoyo de la subvención T32 OD010423 de los Institutos Nacionales de Salud.

El Dr. Trepanier no tiene conflictos de intereses que declarar.

Referencias

- [1] Lehmann K. Interacciones farmacológicas: principios, ejemplos y consecuencias clínicas. *Interacciones farmacológicas importantes adicionales. Dtsch Arztebl Int.* 2013;110(8):133.
- [2] Martínez MN, Antonovic L, Court M, Dacasto M, Fink-Gremmels J, KuKanich B, et al. Desafíos en la exploración del sistema del citocromo P450 como fuente de variación en la farmacocinética de fármacos caninos. *Metab de drogas Rev.* 2013;45(2):218–230.
- [3] Powell JR, Donn KH. Interacciones farmacológicas con antagonistas H2 de histamina en perspectiva: conceptos mecanicistas e implicaciones clínicas. *Soy J Med.* 1984;77(5B):57–84.
- [4] Loi CM, Parker BM, Cusack BJ, Vestal RE. Envejecimiento e interacciones medicamentosas. III. individuales y efectos combinados de cimetidina y cimetidina y ciprofloxacina sobre el metabolismo de la teofilina en hombres y mujeres sanos no fumadores. *J Pharmacol Exp Ther.* 1997;280(2):627–637.
- [5] Nix DE, Di Cicco RA, Miller AK, Boyle DA, Boike SC, Zariffa N, et al. El efecto de la cimetidina en dosis bajas (200 mg dos veces al día) sobre la farmacocinética de la teofilina. *J Clin Pharmacol.* 1999;39(8):855–865.
- [6] Shibasaki S, Kawamata Y, Ueno F, Koyama C, Itho H, Nishigaki R, et al. Efectos de la cimetidina sobre la distribución de lidocaína en ratas. *J Farmacobio-dyn.* 1988;11(12):785–793.
- [7] Yamano K, Yamamoto K, Katashima M, Kotaki H, Takedomi S, Matsuo H, et al. Predicción de la interacción de los inhibidores de midazolam-CYP3A en el hígado humano a partir de datos de absorción, distribución y metabolismo in vivo/in vitro. *Eliminación de metabólicos de medicamentos.* 2001;29:443–452.
- [8] Sanders LD, Whitehead C, Gildersleve CD, Rosen M, Robinson JO. Interacción de antagonistas de los receptores H2 y sedación con benzodiazepinas. Un doble ciego Investigación controlada con placebo de los efectos de la cimetidina y la ranitidina en la recuperación después del midazolam intravenoso. *Anestesia.* 1993;48(4):286–292.
- [9] Farber BF, Brody JP. Rápido desarrollo de anemia aplásica después del tratamiento con cloranfenicol y cimetidina intravenosos. *Med Sur J.* 1981;74(10):1257–1258.
- [10] Gugler R, Jensen JC. Interacción entre cimetidina y metronidazol. *N Inglés J Med.* 1983;309(24):1518–1519.
- [11] Aidasani D, Zaya MJ, Malpas PB, Locuson CW. Pruebas de interacción farmacológica in vitro para medicamentos veterinarios caninos: evaluación de la inhibición reversible del citocromo P450. *Eliminación de metabólicos de medicamentos.* 2008;36(8):1512–1518.
- [12] Colin P, Sirois G, Leloir J. Interacción de cimetidina con la disposición de clorazepato dipotásico en el perro anestesiado. *Arch Int Farmacodina Ther.* 1984;268(1):12–24.
- [13] KuKanich B, KuKanich K. El cloranfenicol afecta significativamente la farmacocinética de la metadona oral en perros Greyhound. *Analgesico veterinario anestésico.* 2015;42(6):597–607.
- [14] Gascón AR, Calvo B, Hernández RM, Domínguez-Gil A, Pedraz JL. Escalamiento entre especies de la interacción farmacocinética cimetidina-teofilina: Escalamiento entre especies en las interacciones farmacocinéticas. *Res. farmacéutica.* Kluwer Academic Publishers-Plenum Publishers; 1994;11(7):945–950.
- [15] Daigle JC, Hosgood G, Foil CS, Hunter RP. Efecto de la cimetidina sobre la farmacocinética de la ciclosporina administrada por vía oral en perros sanos. *Soy J Vet Res.* 2001;62:1046–1050.
- [16] Martínez C, Albet C, Agúndez JA, Herrero E, Carrillo JA, Márquez M, et al. Comparativo in vitro y inhibición in vivo del citocromo P450 CYP1A2, CYP2D6 y CYP3A por antagonistas del receptor H2. *Clin Pharmacol Ther.* 1999;65(4):369–376.

- [17] Futagami S, Shimpuku M, Song JM, Kodaka Y, Yamawaki H, Nagoya H, et al. La nizatidina mejora los síntomas clínicos y el vaciamiento gástrico en pacientes con dispepsia funcional acompañada de alteración del vaciamiento gástrico. *Digestión*.2012;86(2):114–121.
- [18] Koskenpato J, Punkkinen JM, Kairemo K, Färkkilä M. Nizatidina y vaciamiento gástrico en la dispepsia funcional. *Excavar Dis Sci*.2008;53(2):352–357.
- [19] McCallum RW, Zarling EJ, Goetsch AC, Griffin C, Sarosiek I, Hejazi RA, et al. Estudio cruzado multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo para evaluar la eficacia procinética aguda de la liberación controlada de nizatidina (150 y 300 mg) en pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico. *Soy J Med Sci*.Octubre de 2010; 340 (4): 259–263.
- [20] McCarthyDM. Sucralfato. *N Inglés J Med*. 325(14):1017–1025.
- [21] KuKanich K, KuKanich B. El efecto de las tabletas de sucralfato frente a la suspensión sobre la absorción de doxiciclina oral en perros. *J Vet Pharmacol Ther*.2015;38(2):169–173.
- [22] KuKanich K, KuKanich B, Harris A, Heinrich E. Efecto del sucralfato sobre la absorción oral de minociclina en perros sanos. *J Vet Pharmacol Ther*.2014;37(5):451–456.
- [23] Nix DE, Watson WA, Handy L, Frost RW, Rescott DL, Goldstein HR. El efecto del pretratamiento con sucralfato sobre la farmacocinética de la ciprofloxacina. *Farmacoterapia*.1989;9(6):377–380.
- [24] Van Slooten AD, Nix DE, Wilton JH, Love JH, Spivey JM, Goldstein HR. Uso combinado de ciprofloxacino y sucralfato. *DICP*.1991;25(6):578–582.
- [25] Papich MG. Farmacocinética de ciprofloxacina y absorción oral de comprimidos genéricos de ciprofloxacina en perros. *Soy J Vet Res*.2012;73(7):1085–1091.
- [26] KuKanich K, KuKanich B, Guess S, Heinrich E. Efecto del sucralfato sobre la biodisponibilidad relativa de Enrofloxacin y ciprofloxacina en perros alimentados sanos. *J Médico Veterinario Interno*.2016;30(1):108–115.
- [27] Rey AM, Encías JG. Alteración de la absorción de digoxina, quinidina de liberación sostenida y warfarina con la administración de sucralfato. *DICP*.1991;25(7-8):745–746.
- [28] Cantral KA, Schaaf LJ, Jungnickel PW, Monsour HP. Efecto del sucralfato sobre la absorción de teofilina en voluntarios sanos. *Clínica Farmacéutica*.1988;7(1):58–61.
- [29] Negro DRD. Interacciones farmacocinéticas de fármacos con fármacos antiulcerosos. *Farmacocinética Clin*. 1998;35(2):135–150.
- [30] Issa MM, Nejem RM, Shanab AA. Efectos del hierro sobre la farmacocinética del paracetamol en saliva. *paquete J Biol Ciencias*.2013;16(24):2050–2053.
- [31] ParojCiCJ, StojkoviCA, Tajber L, GrbiCS, Paluch KJ, DjuriCZ, et al. Caracterización biofarmacéutica de la interacción ciprofloxacina HCl-sulfato ferroso. *J Pharm Ciencias*. 2011;;100(12):5174–5184.
- [32] Albin H, Vincon G, Lalague MC, Couzigou P, Amouretti M. Efecto del sucralfato sobre la biodisponibilidad de cimetidina. *EJ Clin Pharmacol*. 1986;30(4):493–494.
- [33] Mullersman G, Gotz VP, Russell WL, Derendorf H. Falta de interacciones clínicamente significativas in vitro e in vivo entre ranitidina y sucralfato. *J Pharm Ciencias*.1986;75(10):995–998.
- [34] Lahner E, Annibale B, Delle Fave G. Revisión sistemática: alteración de la absorción de fármacos relacionada con la coadministración de terapia antisecretora. *Alimento Pharmacol Ther*.2009;29(12):1219–1229.
- [35] Blum RA, D'Andrea DT, Florentino BM, Wilton JH, Hilligoss DM, Gardner MJ, et al. Aumento del pH gástrico y de la biodisponibilidad de fluconazol y ketoconazol. *Ann Intern Med*.1991;114(9):755–757.
- [36] Lim SG, Sawyerr AM, Hudson M, Sercombe J, Pounder RE. Breve informe: la absorción de fluconazol e itraconazol en condiciones de baja acidez intragástrica. *Alimento Pharmacol Ther*.1993;7(3):317–321.
- [37] Niwa T, Imagawa Y, Yamazaki H. Interacciones farmacológicas entre nueve agentes antifúngicos y fármacos metabolizado por los citocromos P450 humanos. *Metab de fármaco actual*.2014;15(7):651–679.
- [38] Novotná A, Krasulová K, Bartonorteková I, Korhonoroteóvulo M, Bachleda P, Anzenbacher P, et al. Efectos duales de los enantiómeros cis de ketoconazol sobre CYP3A4 en hepatocitos humanos y células HepG2. *Más uno*. 2014;9(10):e111286.
- [39] Coelho JC, Tucker R, Mattoon J, Roberts G, Esperando DK, Mealey KL. Excreción biliar de tecnecio-99m-sestamibi en perros de tipo salvaje y en perros con deficiencia de glicoproteína P intrínseca (mutación ABCB1-1Delta) y extrínseca (tratados con ketoconazol). *J Vet Pharmacol Ther*.Octubre de 2009; 32 (5): 417–421.
- [40] Hugnet C, Lespine A, Alvinerie M. La dosis oral múltiple de ketoconazol aumenta la exposición del perro a la ivermectina. *J Pharm Pharm Ciencias*.2007;10(3):311–318.
- [41] Mealey KL, Bentjen SA, Gay JM, Cantor GH. La sensibilidad a la ivermectina en los collies se asocia con una mutación por eliminación del gen mdr1. *Farmacogenética*.2001;11(8):727–733.
- [42] Mueller RS, Bettenay SV. Una propuesta de nuevo protocolo terapéutico para el tratamiento de la sarna canina con ivermectina. *Asociación J Am Anim Hosp*.1999;35(1):77–80.
- [43] Salphati L, Benet LZ. Metabolismo de digoxina y digoxigenina digitoxósidos en microsomas de hígado de rata: participación del citocromo P4503A. *Xenobiótica*. 1999;29(2):171–185.
- [44] Venkatakrishnan K, Schmider J, Harmatz JS, Ehrenberg BL, Moltke von LL, Graf JA, et al. Contribución relativa de CYP3A al aclaramiento de amitriptilina en humanos: estudios in vitro e in vivo. *J Clin Pharmacol*. 2001;41(10):1043–1054.
- [45] Kuroha M, Azumano A, Kuze Y, Shimoda M, Kokue E. Efecto de dosis múltiples de ketoconazol sobre la farmacocinética del midazolam, un sustrato del citocromo P-450 3A en perros beagle. *Eliminación de metabólicos de medicamentos*. 2002;30(1):63–68.
- [46] Kuroha M, Kuze Y, Shimoda M, Kokue E. Caracterización in vitro de los efectos inhibidores del ketoconazol sobre las actividades metabólicas del citocromo P-450 en microsomas hepáticos caninos. *Soy J Vet Res*. 2002;63(6):900–905.
- [47] Nielsen KK, Flinois JP, Beaune P, Brøsen K. La biotransformación de clomipramina in vitro, identificación del citocromo P450 responsable de las vías metabólicas separadas. *J Pharmacol Exp Ther*.1996;277(3):1659–1664.

- [48] D'mello A, Venkataramanan R, Satake M, Todo S, Takaya S, Ptachcinski RJ, et al. Farmacocinética de la interacción ciclosporina-ketoconazol en perros. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol*. 1989;64(3):441-454.
- [49] Dahlinger J, Gregory C, Bea J. Efecto del ketoconazol sobre la dosis de ciclosporina en perros sanos. *Cirugía veterinaria*. 1998;27(1):64-68.
- [50] McAlister A, Centro SA, Bender H, McDonough SP. Interacción adversa entre colchicina y ketoconazol en un shar pei chino. *Asociación J Am Anim Hosp*. 2014;50(6):417-423.
- [51] Antoniou T, Gomes T, Mamdani MM, Juurlink DN. Toxicidad de teofilina inducida por ciprofloxacina: un estudio poblacional. *EJ Clin Pharmacol*. 2011;67(5):521-526.
- [52] Intorre L, Mengozzi G, Maccheroni M, Bertini S, Soldani G. Interacción enrofloxacina-teofilina: influencia de la enrofloxacina en la farmacocinética del estado estable de teofilina en el perro beagle. *J Vet Pharmacol Ther*. 1995;18(5):352-356.
- [53] Hirt RA, Teinfalt M, Dederichs D, van den Hoven R. El efecto de la marbofloxacina administrada por vía oral sobre la farmacocinética de la teofilina. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med*. 2003;50(5):246-250.
- [54] Regmi NL, Abd El-Aty AM, Kubota R, Tomita A, Shimoda M. Efecto de la ofloxacina sobre la farmacocinética de la teofilina en dosis clínicas en perros. *J Vet Pharmacol Ther*. 2006;29(5):403-408.
- [55] Ogino T, Mizuno Y, Ogata T, Takahashi Y. Interacciones farmacocinéticas de flunixin meglumina y enrofloxacina en perros. *Soy J Vet Res*. 2005;66(7):1209-1213.
- [56] Kodawara T, Masuda S, Yano Y, Matsubara K, Nakamura T, Masada M. Efecto inhibidor de la ciprofloxacina sobre la desconjugación mediada por β -glucuronidasa del glucurónido de ácido micofenólico. *Eliminación de medicamentos biofarmacéuticos*. 2014;35(5):275-283.
- [57] Zomorodi K, Houston JB. Interacción de inhibición de diazepam-omeprazol: una investigación in vitro utilizando microsomas de hígado humano. *H. J. Clin Pharmacol*. 1996;42(2):157-162.
- [58] Jones HM, Hallifax D, Houston JB. Predicción cuantitativa de la inhibición in vivo del metabolismo del diazepam por omeprazol utilizando hígado de rata microsomas y hepatocitos. *Eliminación de metabólicos de medicamentos*. 2004;32(5):572-580.
- [59] Andersson T, Andrén K, Cederberg C, Edvardsson G, Heggelund A, Lundborg P. Efecto del omeprazol y cimetidina sobre los niveles plasmáticos de diazepam. *EJ Clin Pharmacol*. 1990;39(1):51-54.
- [60] Li G, Klotz U. Efecto inhibidor del omeprazol sobre el metabolismo del midazolam in vitro. *Arzneimittelforschung*. 1990;40(10):1105-1107.
- [61] Uno T, Sugimoto K, Sugawara K, Tateishi T. El papel del citocromo P2C19 en la farmacocinética de R-warfarina y su interacción con omeprazol. *Hay monit de drogas*. 2008;30(3):276-281.
- [62] Unge P, Svedberg LE, Nordgren A, Blom H, Andersson T, Lagerström PO, et al. Un estudio de la interacción de omeprazol y warfarina en pacientes anticoagulados. *H. J. Clin Pharmacol*. 1992;34(6):509-552.
- [63] Dixit RK, Chawla AB, Kumar N, Garg SK. Efecto del omeprazol sobre la farmacocinética de la carbamazepina de liberación sostenida en voluntarios varones sanos. *Métodos Encuentre Exp Clin Pharmacol*. 2001;23(1):37-39.
- [64] Kiley CA, Cragin DJ, Roth BJ. Toxicidad por digoxina asociada a omeprazol. *Med Sur J*. 2007;100(4):400-402.
- [65] Gabello M, Valenzano MC, Barr M, Zurbach P, Mullin JM. El omeprazol induce la permeabilidad gástrica a la digoxina. *Excavar Dis Sci*. 2010;55(5):1255-1263.
- [66] Bhurke SM, Martin BC, Li C, Franks AM, Bursac Z, Said Q. Efecto de la interacción farmacológica clopidogrel-inhibidor de la bomba de protones sobre los eventos cardiovasculares adversos en pacientes con síndrome coronario agudo. *Farmacóter*. 2012;32(9):809-818.
- [67] Wang ZY, Chen M, Zhu LL, Yu LS, Zeng S, Xiang MX, et al. Interacciones farmacocinéticas con clopidogrel: revisión actualizada y gestión de riesgos en terapia combinada. *Ther Clin Risk Manag*. 2015;11:449-467.
- [68] Andersson T, Nagy P, Niazi M, Nylander S, Galbraith H, Ranjan S, et al. Efecto del esomeprazol con/sin ácido acetilsalicílico, omeprazol y lansoprazol sobre farmacocinética y farmacodinamia de clopidogrel en voluntarios sanos. *Medicamentos cardiovasculares Am J*. 2014;14(3):217-227.
- [69] Thames BE, Lovvorn J, Papich MG, Wills R, Archer T, Mackin A, et al. Los efectos del clopidogrel y el omeprazol sobre la función plaquetaria en perros normales. *J Vet Pharmacol Ther*. 24 de julio de 2016. Publicación electrónica antes de la impresión.
- [70] Ajmera AV, Shastri GS, Gajera MJ, Juez TA. Respuesta subóptima al sulfato ferroso en pacientes con deficiencia de hierro que toman omeprazol. *Soy J Ther*. 2012;19(3):185-189.
- [71] Ozutemiz AO, Aydin HH, Isler M, Celik HA, Batur Y. Efecto del omeprazol sobre los niveles plasmáticos de zinc después de la administración oral de zinc. *Gastroenterol indio J*. 2002;21(6):216-218.
- [72] Tolbert K, Bissett S, King A, Davidson G, Papich M, Peters E, et al. Eficacia de las formulaciones orales de famotidina y 2 omeprazol para el control del pH intragástrico en perros. *J Vet Intern Med*. 2011;25(1):47-54.
- [73] Williamson KK, Willard MD, Payton ME, Davis MS. Eficacia de omeprazol versus famotidina en dosis altas para la prevención de la gastritis inducida por el ejercicio en carreras de perros de trineo en Alaska. *J Vet Intern Med*. 2010;24(2):285-288.
- [74] Parkinson S, Tolbert K, Messenger K, Odunayo A, Brand M, Davidson G, et al. Evaluación del efecto de supresores de ácido administrados por vía oral sobre el pH intragástrico en gatos. *J Vet Intern Med*. 2015;29(1):104-112.
- [75] Stjernholm MR, Katz FH. Efectos de la difenilhidantoína, el fenobarbital y el diazepam sobre el metabolismo de la metilprednisolona y su succinato de sodio. *J Clin Endocrinol Metab*. 1975;41(5):887-893.
- [76] Bekersky I, Maggio AC, Mattaliano V, Boxenbaum HG, Maynard DE, Cohn PD, et al. Influencia del fenobarbital en la disposición de clonazepam y antipirina en el perro. *J Farmacocinet Biopharm*. 1977;5(5):507-512.

- [77] Nakamoto T, Oda Y, Imaoka S, Funae Y, Fujimori M. Efecto del fenobarbital sobre la farmacocinética de lidocaína, monoetilglicinexilidida y 3-hidroxilidocaína en la rata: correlación con los niveles de la isoforma P450. *Eliminación de metabólicos de medicamentos*.1997;25(3):296-300.
- [78] Brocks DR, Jamali F. Farmacocinética de los enantiómeros de etodolaco en la rata después de la administración de fenobarbital o cimetidina. *Farmacocineta Eur J Drug Metab*.1992;17(4):293-299.
- [79] Yazdani M, Kissling GE, Tran TH, Gottschalk SK, Schuth CR. El fenobarbital aumenta el requerimiento de teofilina de los bebés prematuros que reciben tratamiento por apnea. *Soy J Dis Niño*.1987;141(1):97-99.
- [80] Saccar CL, danés M, Ragni MC, Rocci ML, Greene J, Yaffe SJ, et al. El efecto del fenobarbital sobre la disposición de teofilina en niños con asma. *J Alergia Clin Immunol*.1985;75(6):716-719.
- [81] Landay RA, González MA, Taylor JC. Efecto del fenobarbital sobre la disposición de teofilina. *J Alergia Clin Immunol*.1978;62(1):27-29.
- [82] Breznock EM. Efectos del fenobarbital sobre la eliminación de digitoxina y digoxina en el perro. *Soy J Vet Res*. 1975;36:371-373.
- [83] Pedersoli WM, Ganjam VK, Nachreiner RF. Concentraciones séricas de digoxina en perros antes, durante y después del tratamiento concomitante con fenobarbital. *Soy J Vet Res*. 1980;41(10):1639-1642. Kintzer PP, Peterson ME.
- 84** Tratamiento con mitotano (o,p'-DDD) de 200 perros con hiperadrenocorticismo dependiente de la hipófisis. *J Vet Intern Med*. 1991;5(3):182-190.
- [85] Ciaccio PJ, Duignan DB, Halpert JR. Inactivación selectiva por cloranfenicol de la principal isoenzima inducible por fenobarbital del citocromo P-450 del hígado de perro. *Eliminación de metabólicos de medicamentos*.198;15(6):852-856.
- [86] Houston DM, Cochrane SM, Conlon P. Toxicidad del fenobarbital en perros tratados simultáneamente con cloranfenicol. *Can Vet J*.1989;30(7):598.
- [87] Maugras M, Reichart E. El nivel de citocromo hepático en el gato (*Felis catus*): valor normal y variaciones en relación con algunos parámetros biológicos. *Comp Biochem Physiol, B*.1979;64(1):125-127.
- [88] Truhaut R, Ferrando R, Graillot C, Gak JC, Furlon C, Moraillon R. [Inducción del citocromo P 450 por fenobarbital en gatos]. *CR Hebd Seances Acad Sci, Ser D, Sci Nat*.1978;286(4):371-373.
- [89] Orito K, Saito M, Fukunaga K, Matsuo E, Takikawa S, Muto M, et al. Farmacocinética de zonisamida e interacción farmacológica con fenobarbital en perros. *J Vet Pharmacol Ther*.2008;31(3):259-264.
- [90] Muñana KR, Nettifee-Osborne JA, Papich MG. Efecto de la administración crónica de fenobarbital o bromuro sobre la farmacocinética de levetiracetam en perros con epilepsia. *J Vet Intern Med*. 2015;29(2):614-619.
- [91] Trepanier LA, Van Schoick A, Schwark WS, Carrillo J. Concentraciones terapéuticas de fármacos en suero en perros epilépticos tratados con bromuro de potasio solo o en combinación con otros anticonvulsivos: 122 casos (1992-1996). *J Am Vet Med Assoc*. 1998;213(10):1449-1453.
- [92] Abramson FP. Autoinducción de la eliminación de fenobarbital en el perro. *J Pharm Ciencias*.1988;77(9):768-770.
- [93] Mohammad-Zadeh LF, Moisés L, Gwaltney-Brant SM. Serotonina: una revisión. *J Vet Pharmacol Ther*. 2008;31(3):187-199.
- [94] Gillman PK. Síndrome serotoninérgico: ¿clomipramina demasiado pronto después de moclobemida? *Int Clin Psicofarmacol*. 1997;12(6):339.
- [95] Spigset O, Mjörndal T, Lövhelm O. Síndrome serotoninérgico causado por una interacción moclobemida-clomipramina. *BMJ*.1993;306(6872):248.
- [96] Neuvonen PJ, Pohjola-Sintonen S, Tacke U, Vuori E. Cinco casos fatales de síndrome serotoninérgico después de sobredosis de moclobemida-citalopram o moclobemida-clomipramina. *Lanceta*. 1993;342(8884):1419.
- [97] Hugnet C, Buronrosse F, Pineau X, Cadore JL, Lorgue G, Berny PJ. Toxicidad y cinética del amitraz en perros. *Soy J Vet Res*.1996;57(10):1506-10.
- [98] ClomiCalm [prospecto]. Basilea, Suiza: Novartis International AG; 2012.
- [99] Figueroa Y, Rosenberg DR, Birmaher B, Keshavan MS. Tratamiento combinado con clomipramina e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina para el trastorno obsesivo-compulsivo en niños y adolescentes. *J Psicofarmacol Infantil Adolescente*.1998;8(1):61-67.
- [100] Vazzana M, Andreani T, Fanguero J, Faggio C, Silva C, Santini A, et al. Clorhidrato de tramadol: farmacocinética, farmacodinamia, efectos secundarios adversos, coadministración de fármacos y nuevos sistemas de administración de fármacos. *Farmacéutico Biomédico*. 2015;70:234-238.
- [101] Kinoshita H, Ohkubo T, Yasuda M, Yakushiji F. Síndrome de serotonina inducido por dextrometorfano (Medicon) administrado en la dosis convencional. *Geriatr Gerontol Int*. 2011;11(1):121-122.
- [102] Pacher P, Kecskemeti V. Efectos secundarios cardiovasculares de los nuevos antidepresivos y antipsicóticos: ¿nuevos fármacos, viejas preocupaciones? *Curr Pharm Des*.2004;10(20):2463-2475.
- [103] Naafs MA, van der Hoek C, Schopman W, van Duin S, Koorevaar G, Silberbusch J. Aclaramiento renal de digoxina en el hombre después de una carga de sodio o un tratamiento con furosemida. *EJ Clin Pharmacol*.1983;25(3):375-379.
- [104] Atkins CE, Snyder PS, Keene BW. Efecto de la aspirina, la furosemida y la dieta comercial baja en sal sobre las propiedades farmacocinéticas de la digoxina en gatos clínicamente normales. *J Am Vet Med Assoc*.1988;193:1264-1268.
- [105] Salón RJ. Arritmias cardíacas inducidas por hipopotasemia y pérdida de potasio durante el mantenimiento con digoxina. *terapia.H. Corazón J*.1977;39(2):232.
- [106] Singh RB, Dube KP, Srivastav PK. Hipomagnesemia en relación con la intoxicación por digoxina en niños. *Soy corazón J*.1976;92(2):144-147.
- [107] Raisbeck MF, Hewitt WR, McIntyre WB. Nefrotoxicosis fatal asociada con la terapia con furosemida y gentamicina en un perro. *J Am Vet Med Assoc*. 1983;183(8):892-893.
- [108] Cleland JG, Gillen G, Dargie HJ. Los efectos de la furosemida y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y su combinación sobre la hemodinámica cardíaca y renal en la insuficiencia cardíaca. *Eur Corazón J*. 1988;9(2):132-141.

- [109] DeFrancesco TC. Mantenimiento del equilibrio de líquidos y electrolitos en la insuficiencia cardíaca. *Vet Clin N Am-Small.* 2008;38(3):727-745.
- [110] Rossmesl JH, Inzana KD. Signos clínicos, factores de riesgo y resultados asociados con la toxicosis por bromuro (bromismo) en perros con epilepsia idiopática. *J Am Vet Med Assoc.* 2009;234(11):1425-3141.
- [111] Datos JL, Rane A, Gerkens J, Wilkinson GR, Nies AS, Branch RA. La influencia de la indometacina sobre la farmacocinética, la respuesta diurética y la hemodinámica de la furosemida en el perro. *J Pharmacol Exp Ther.* 1978;206(2):431-438.
- [112] Nies AS, Gal J, Fadul S, Gerber JG. Interacción de indometacina-furosemida: la importancia del flujo sanguíneo renal. *J Pharmacol Exp Ther.* 1983;226(1):27-32.
- [113] Herchuelz A, Derenne F, Deger F, Juvent M, Van Ganse E, Staroukine M, et al. Interacción entre antiinflamatorios no esteroideos y diuréticos de asa: modulación por el equilibrio de sodio. *J Pharmacol Exp Ther.* 1989;248(3):1175-1181.
- [114] Nimmo J, Título RC, Tothill P, Prescott LF. Modificación farmacológica del vaciamiento gástrico: efectos de la propantelina y la metoclopramida sobre la absorción de paracetamol. *Hno. Med J.* 1973;1(5853):587-589.
- [115] Ross-Lee LM, Eadie MJ, Heazlewood V, Bochner F, Tyrer JH. Farmacocinética de la aspirina en la migraña. El efecto de la metoclopramida. *EJ Clin Pharmacol.* 1983;24(6):777-785.
- [116] Gibbons DO, Lant AF. Efectos de la propantelina y la metoclopramida intravenosas y orales sobre la absorción de etanol. *Clin Pharmacol Ther.* 1975;17(5):578-584.
- [117] Oneta CM, Simanowski UA, Martínez M, Allali-Hassani A, Parés X, Homann N, et al. El metabolismo de primer paso del etanol está sorprendentemente influenciado por la velocidad del vaciado gástrico. *Intestino.* 43(5):612-619.
- [118] Wadhwa NK, Schroeder TJ, O'Flaherty E, Pesce AJ, Myre SA, First MR. El efecto de la metoclopramida oral sobre la absorción de ciclosporina. *Procedimiento de trasplante.* 1987;19:1730-1703.
- [119] Radwanski NE, Cerundolo R, Shofer FS, Hanley MJ, Court MH. Efectos del pomelo entero en polvo y la metoclopramida sobre la farmacocinética de la ciclosporina en perros. *Soy J Vet Res.* 2011;72(5):687-693.
- [120] Factor SA, Matthews MK. Síndrome extrapiramidal persistente con distonía y rigidez causada por el tratamiento combinado con metoclopramida y proclorperazina. *Med Sur J.* 1991;84(5):626-628.
- [121] Fisher AA, Davis MW. Síndrome serotoninérgico causado por inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. interacción metoclopramida. *Ann farmacéutica.* 2002;36(1):67-71.
- [122] Vlase L, Leucuta A, Farcau D, Nanulescu M. Interacción farmacocinética entre fluoxetina y metoclopramida en voluntarios sanos. *Eliminación de medicamentos biofarmacéuticos.* 2006;27(6):285-289.
- [123] Página VJ, Chhipa JH. La metoclopramida reduce la dosis de inducción del propofol. *Acta Anesthesiol Scand.* 1997;41(2):256-259.
- [124] Hahn RA, Wardell JR. Antagonismo de la actividad vasodilatadora renal de la dopamina por la metoclopramida. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 1980;314(2):177-182.
- [125] Jacob LP, Malhotra D, Chan L, Shapiro JI. Ausencia de una respuesta dosis-respuesta de los niveles de ciclosporina a las dosis clínicamente utilizadas de diltiazem y verapamilo. *Soy J Riñón Dis.* 1999;33(2):301-303.
- [126] Katayama M, Kawakami Y, Katayama R, Shimamura S, Okamura Y, Uzuka Y. Estudio preliminar de los efectos de dosis orales múltiples de claritromicina sobre la farmacocinética de la ciclosporina en perros. *J Vet Med Sci.* 2014;76(3):431-433.
- [127] Ke AB, Zamek-Gliszczynski MJ, Higgins JW, Hall SD. Itraconazol y claritromicina como alternativas de ketoconazol para estudios clínicos de inhibición de CYP3A. *Clin Pharmacol Ther.* 2014;95(5):473-476.
- [128] Katayama M, Igarashi H, Tani K, Nezu Y, Harada Y, Yogo T, et al. Efecto de múltiples dosis orales de fluconazol sobre la farmacocinética de la ciclosporina en beagles sanos. *J Vet Med Sci.* 2008;70(1):85-88.
- [129] D'Souza MJ, Pollock SH, Solomon HM. Interacción ciclosporina-cimetidina. *Eliminación de metabólicos de medicamentos.* 1988;16(1):57-59.
- [130] Fukunaga K, Orito K. Efectos temporales de la hierba de San Juan sobre la farmacocinética de la ciclosporina en perros: interacciones entre extractos de hierbas y fármacos. *J Vet Pharmacol Ther.* 2012;35(5):446-451.
- [131] Murakami Y, Tanaka T, Murakami H, Tsujimoto M, Ohtani H, Sawada Y. Modelado farmacocinético de la interacción entre la hierba de San Juan y la ciclosporina A.H. *J. Clin Pharmacol.* 2006;61(6):671-676.
- [132] Dürr D, Stieger B, Kullak-Ublick GA, Rentsch KM, Steinert HC, Meier PJ, et al. La hierba de San Juan induce la glicoproteína P intestinal/MDR1 y la CYP3A4 intestinal y hepática. *Clin Pharmacol Ther.* 2000;68(6):598-604.
- [133] Mouatt JG. Interacción de ciclosporina y ketoconazol para el tratamiento de fístulas perianales en el perro. *Aust Vet J.* 2002;80(4):207-211.
- [134] O'Neill T, Edwards GA, Holloway S. Eficacia del tratamiento combinado de ciclosporina A y ketoconazol de la furunculosis anal. *Práctica J Sm Anim.* 2004;45(5):238-243.
- [135] Patricelli AJ, Hardie RJ, McAnulty JE. Ciclosporina y ketoconazol para el tratamiento de Fístulas perianales en perros. *J Am Vet Med Assoc.* 2002;220(7):1009-1016.
- [136] Gray LL, Hillier A, Cole LK, Rajala-Schultz PJ. El efecto del ketoconazol sobre las concentraciones de ciclosporina en sangre total y piel en perros. *Dermatol veterinario.* 2013;24(1):118-125.
- [137] Adamo PF, Rylander H, Adams WM. Uso de ciclosporina en el tratamiento con múltiples fármacos para la meningoencefalomielitis de etiología desconocida en perros. *Práctica J Sm Anim.* 2007;48(9):486-496.
- [138] Mayer Reino Unido, Glos K, Schmid M, Power HT, Bettenay SV, Mueller RS. Efectos adversos del ketoconazol en perros: un estudio retrospectivo. *Dermatol veterinario.* 2008 agosto; 19 (4): 199-208.

- [139] Allenspach K, Rüfenacht S, Sauter S, Gröne A, Steffan J, Strehlau G, et al. Farmacocinética y eficacia clínica del tratamiento con ciclosporina de perros con enfermedad inflamatoria intestinal refractaria a los esteroides. *J Vet Intern Med.* 2006;20(2):239–244.
- [140] Katayama M, Igarashi H, Fukai K, Tani K, Momota Y, Kamishina H, et al. El fluconazol disminuye la dosis de ciclosporina en perros con trasplante renal. *Res Vet Sci.* 2010;89(1):124–125.