

## NUTRICIÓN

**INTERACCIONES RELEVANTES DEL JUGO DE POMELO CON FÁRMACOS. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA Y SOPORTE PARA CONDUCTAS CLÍNICAS*****RELEVANT GRAPEFRUIT JUICE INTERACTIONS WITH DRUGS. LITERATURE REVIEW AND SUPPORT FOR CLINICAL BEHAVIORS***Analía Yamaguchi<sup>1</sup>, Dora Isolabella<sup>2</sup>, Leticia Ferro<sup>3</sup>, Pedro M Politi<sup>4</sup><sup>1</sup> Médica Internista especialista en Nutrición e Hipertensión Arterial, Máster en Diabetes, Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA, Argentina<sup>2</sup> Doctora UBA, Prof. Adjunta de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA, Médica especialista en Nutrición, CABA, Argentina<sup>3</sup> Médica Internista, especialista en Nutrición, Médica de planta del Sanatorio Julio Méndez, CABA, Argentina<sup>4</sup> Doctor en Medicina, UBA, Oncólogo Clínico, Prof. Adjunto de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA, CABA, Argentina

Correspondencia: Analía Yamaguchi

E-mail: prana.samadhi@gmail.com

Presentado: 11/05/16. Aceptado: 16/05/16

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflicto de intereses.

**RESUMEN**

Las interacciones fármaco-nutriente (F-N) tienen el potencial de alterar significativamente la eficacia y seguridad de las terapias farmacológicas. Esta revisión se enfoca en las interacciones del jugo de pomelo con fármacos selectos. Los mecanismos involucrados incluyen la inhibición del sistema metabolizador microsomal CYP3A y del transportador glicoproteína P en el enterocito. El conocimiento y la evitación de estas interacciones clínicamente relevantes aumentarán la seguridad del paciente.

**Palabras clave:** jugo de pomelo, interacción farmacológica, interacción fármaco-nutriente.

Actualización en Nutrición 2016; Vol. 17 (128-133)

**ABSTRACT**

*Interactions between drugs and nutrients (F-N) have the potential to significantly alter the efficacy and safety of pharmacological therapies. This review focuses on the interactions between grapefruit juice and selected drugs. Involved mechanisms include the inhibition of both CYP 3A4 microsomal metabolizing enzymes and P glycoprotein transporter within the enterocyte. Knowledge (and avoidance) of this clinically relevant interactions will enhance patient safety.*

**Key words:** grapefruit juice, pharmacological interaction, interaction between drugs and nutrients.

Actualización en Nutrición 2016; Vol. 17 (128-133)

**INTRODUCCIÓN**

La interacción del jugo de pomelo con diferentes fármacos se encuadra dentro de las interacciones fármaco-nutriente (F-N). Este tipo de interacciones son menos conocidas y estudiadas que las que ocurren entre fármacos. Las fallas en identificar y manejar apropiadamente estas interacciones pueden generar serias consecuencias. En este trabajo abordaremos las interacciones relevantes entre el jugo de pomelo (Jp) y los fármacos.

El jugo de pomelo exprimido es frecuentemente ingerido en el desayuno por varias culturas, y la cantidad corresponde a aproximadamente 200 ml como ingesta habitual, con una amplia variabilidad.

El concepto de la interacción del Jp con medicamentos surgió de un hallazgo casual: en el año 1989, Bailey et al. estudiaban el efecto hemodinámico del antihipertensivo felodipina formulado en etanol y utilizaron jugo de pomelo para enmascarar el sabor del etanol. Sorpresivamente encontraron que la concentración de felodipina en el plasma se incrementaba cinco veces, llegando a ser tóxica<sup>1</sup>. La felodipina es una droga bloqueante de los canales cálcicos, cuya indicación es la hipertensión arterial y cuya biodisponibilidad por vía oral es baja (del orden del 15 %) debido al extenso metabolismo en la pared intestinal y en el hígado<sup>2</sup>.

## ¿Qué es una interacción fármaco-nutriente?

Una interacción fármaco-nutriente se define como una alteración en las propiedades farmacocinéticas o farmacodinámicas de un fármaco o de un nutriente, o bien una alteración en el estado nutricional dando como consecuencia un incremento de la frecuencia de efectos adversos del medicamento, o modificación en la respuesta terapéutica del fármaco, o compromiso del estado nutricional del paciente.

Recordamos que se entiende por estado nutricional a la situación en la que se encuentra una persona en relación con la ingesta y a aquellas adaptaciones fisiológicas que se presentan luego del ingreso de nutrientes.

La evaluación del estado nutricional mide indicadores de la ingesta y de la salud de un individuo o de un grupo de individuos, relacionados con la nutrición, y no solamente está determinado por la talla y el peso, sino además por indicadores clínicos y bioquímicos.

La naturaleza y extensión de las situaciones nutricionales alteradas pueden oscilar desde la deficiencia al exceso.

A esta interacción se la considera clínicamente relevante cuando la actividad terapéutica y/o toxicidad y/o estado nutricional del paciente se modifican de tal manera que se necesita un reajuste en la posología del medicamento o una intervención médica para controlar tales reacciones adversas o falta de eficacia.

Los pacientes que son más susceptibles de presentar relevancia clínica con las interacciones F-N son:

- Quienes ingieren medicamentos con estrecho rango terapéutico.
- Sometidos a polifarmacia.
- Ancianos y niños.
- Que presentan patologías graves.

## ¿Cómo se absorben los fármacos y los nutrientes por vía oral?

La administración más cómoda y fisiológica de fármacos es por vía oral. El mecanismo de permeación del epitelio intestinal es complejo. Además de la difusión pasiva de moléculas pequeñas, liposolubles y poco polares existen transportadores desde la luz intestinal hacia la circulación sistémica, y mecanismos de bombeo en sentido contrario, hacia la luz intestinal, como los mediados por la glicoproteína P y los transportadores BCRP (proteína asociada a la resistencia a drogas en cáncer mamario) y MRP (proteína asociada a la resistencia a múltiples drogas). Esta nomenclatura refleja su descu-

brimiento durante la investigación de mecanismos de resistencia a la quimioterapia antineoplásica. Su participación en procesos generales de transporte molecular transmembrana ha sido desarrollada más recientemente.

Estos transportadores proteicos funcionan con consumo de ATP y están codificados por una gama de genes, existiendo variaciones genómicas normales (polimorfismos genéticos) capaces de modificar la absorción gastrointestinal de fármacos y su disponibilidad en los tejidos. Otra característica importante para las interacciones es la tasa de recuperación de la actividad de los transportadores<sup>3</sup>.

De los transportadores activos desde la luz intestinal hacia la circulación los más estudiados son los OATPs (proteínas transportadoras de ácidos orgánicos), existiendo dentro de éstos las isoenzimas OATP2B1 y OATP1A2. Los OATP se hallan en las membranas distribuidos en diversos tejidos: intestino delgado, hígado, riñón y en los capilares cerebrales donde forman parte de la barrera hematoencefálica. (Figura 1).

Otras familias importantes de transportadores son los SLC (*solute carriers*, acarreadores de solutos) y la familia denominada ABC (*ATP-binding cassette* o transportadores ligadores de ATP). La distribución de estos transportadores se ubica en el organismo; entre los más importantes sitios se incluye el riñón y los canalículos biliares para la excreción y/o reabsorción tubular de sustancias endógenas y exógenas.

Por otra parte, diversos componentes del metabolismo de moléculas endógenas y fármacos se localizan tanto en la pared intestinal como en el hígado. Notable entre ellos, la enzima CYP3A4 que es miembro de una gran familia de más de 300 oxidases microsomales denominada también citocromo P450 por su perfil de absorción de luz ultravioleta en reacciones químicas *in vitro*. La localización de estas enzimas en el citoplasma del enterocito resulta extremadamente ventajosa para modular la cantidad de moléculas que pasen a la circulación sistémica. La inhibición de estas enzimas (por fármacos o por jugo de pomelo) puede modificar dramáticamente la cantidad de sustancia (otro fármaco) que será absorbida a nivel intestinal, y por tanto, la exposición sistémica (concentraciones plasmáticas en función del tiempo).

La Figura 1 presenta un resumen gráfico de los transportadores intestinales más relevantes a los fines de este artículo



SGLT-1: co-transportador sodio/glucosa; GLUT-1 transportador de glucosa; P-gp: glicoproteína P; MRP-2: proteína asociada a la resistencia a múltiples drogas; BCRP: proteína asociada a la resistencia a drogas en cáncer mamario. Ver texto para detalles.

**Figura 1:** Transportadores intestinales.

### ¿Cómo es la interacción del jugo de pomelo con los fármacos?

Los componentes del jugo de pomelo varían considerablemente según la variedad botánica, la madurez y el origen de la fruta, así como en las condiciones climáticas locales y el proceso de fabricación. No se piensa que un solo componente sea responsable de todas las interacciones descritas. Las acciones del jugo de pomelo se producen en varios niveles:

- a. Inhibición del CYP3A4 intestinal.
- b. Inhibición de la glicoproteína P.
- c. Competición por el transportador entérico.

#### a. Inhibición del CYP3A4 intestinal

El jugo de pomelo es el ejemplo clásico de selectividad de la inhibición irreversible del CYP3A4 a nivel intestinal y no a nivel hepático. El cambio es más pronunciado sobre las drogas que tienen una alta degradación a nivel intestinal por el CYP3A4 ("metabolización presistémica"), y es en estos casos cuando cobra mayor importancia clínica porque mayor es el incremento de la absorción observado con la adición de jugo de pomelo (Tabla 1), como ocurrió con la felodipina. La biodisponibilidad cuando se ingiere con agua es del 15% y aumenta al 100% con el Jp. Esto provoca un aumento relevante de los efectos farmacológicos.

Droga	Biodisponibilidad
Nimodipina	13%
Felodipina	15%
Verapamilo	25%-35%
Amlodipina	80%

**Tabla 1:** Biodisponibilidad de algunas drogas bloqueantes cálcicas.

Esta inhibición de CYP3A4 se debería a los compuestos flavonoides furanocumarínicos como la bergamotina, la dihidrobergamotina y la naringina contenidos en el pomelo. La acción inhibitoria del Jp se ha visto hasta 48-72 hs luego de la ingesta de 200 ml de este jugo y no produce efectos sobre la farmacocinética de los medicamentos que se administran por vía intravenosa porque el Jp actúa localmente en los procesos que regulan la absorción gastrointestinal.

Como se observa en la Tabla 1 la droga bloqueante cálcica que menor interacción potencial tendría con el jugo de pomelo es la amlodipina, porque tiene mayor biodisponibilidad y por lo tanto menor capacidad de incrementarla.

Es prudente tener en cuenta que los efectos descritos en animales de laboratorio no siempre se replican en humanos o en las condiciones observadas en la clínica<sup>4</sup>.

Droga/s	Indicación	Efectos adversos
<b>Felodipina</b> (moderada) <b>Nimodipina</b> (débil) <b>Nifedipina</b> (débil) <b>Verapamilo</b> (débil)	Antihipertensivos	Taquicardia <sup>5</sup> , hipotensión
<b>Amiodarona</b> (fuerte)	Antiarrítmico	Toxicidad pulmonar <sup>6</sup> , arritmias, cardiotoxicidad
<b>Simvastatina</b> , <b>lovastatina</b> (fuertes)	Hipolipemiantes	Cefaleas <sup>7</sup> , toxicidad hepática, miopatías, rabdomiólisis
<b>Ciclosporina</b> (leve)	Inmunosupresor	Hepato-nefro toxicidad <sup>8</sup> , incremento de la inmunosupresión
<b>Clopidogrel</b> (fuerte)	Antiagregante plaquetario	Reduce la acción buscada: antiagregante plaquetaria <sup>9</sup>
<b>Carbamazepina</b> (moderada)	Anticonvulsivante	Incremento de la biodisponibilidad, no hay descriptos efectos adversos <sup>10</sup>
<b>Midazolam</b> (leve) <b>Diazepam</b> (fuerte) <b>Triazolam</b> (leve)	Ansiolíticos	Mareos <sup>11</sup> , sedación prolongada
<b>Sertralina</b> (moderada) <b>Buspirona</b> (fuerte)	Antidepresivos	Incremento de las concentraciones plasmáticas
<b>Lopinavir</b> (fuerte)	Antirretroviral	Interacción estudiada sólo en ratas <sup>12</sup>
<b>Etinilestradiol</b> (moderada)	Anticonceptivo	Procoagulante

**Tabla 2:** Efecto inhibitor del jugo de pomelo (Jp) sobre el CYP3A4 intestinal. Se considera el grado de interacción fuerte, moderada o severa, la indicación del fármaco y los efectos que aparecerían frente a la interacción con Jp.

*El Jp puede incrementar la biodisponibilidad de un fármaco que tenga metabolismo de primer paso a nivel intestinal por el CYP3A4.*

**Nota:** el caso del clopidogrel es de destacar ya que al momento constituye el único que -debido a que se trata de una prodroga que requiere activación metabólica- pudiera asociarse con reducción de su actividad terapéutica al co-administrarse con jugo de pomelo.

La interacción entre atorvastatina (Lopitor®, hipocolesterolemiante) con jugo de pomelo fue profundamente estudiada debido a su importancia (potencial de daño muscular, hepático y renal ante concentraciones elevadas de atorvastatina) y se concluyó que si el individuo ingiere cantidades usuales de Jp no existirían contraindicaciones.

Una interacción relevante del Jp se establece con el clopidogrel (Plavix®, antiagregante plaquetario) que se utiliza para prevenir la enfermedad trombotica en enfermedad coronaria, vascular periférica y cerebrovascular. Al ser éste una prodroga (requiere ser activado metabólicamente), la administración con Jp podría reducir su efecto terapéutico por inhibición de su activación. El panorama es más complejo dado que el metabolismo intestinal inicial del clopidogrel se realiza vía esterasas que reducen su nivel plasmático, y secundariamente se bioactiva a través de CYP3A4 y 2C19<sup>13</sup>. Diferencias en la estructura molecular conllevan diferencias en el rol de CYP3A4 y otras enzimas en el metabolismo intestinal de esta clase terapéutica. Por ejemplo, el prasugrel, otro fármaco antiplaquetario relacionado, sufre menor metabolismo intestinal por esta enzima y por lo tanto el efecto clínico de su interacción con jugo de pomelo es leve<sup>14</sup>.

Como concepto importante, el jugo de pomelo no inhibe sustancialmente el CYP3A4 hepático, por ende no existe una prolongación de la vida media ni reducción de la depuración plasmática (clearance) del fármaco, sino solamente un incremento de la biodisponibilidad y de la concentración sanguínea (expresada como área bajo la curva concentración x tiempo), y por lo tanto mayores efectos farmacológicos.

Se estudiaron también los efectos de otras frutas, especialmente los cítricos, sobre el CYP3A4 intestinal. La única otra fruta con una acción similar al JP es la naranja de tipo Sevilla o naranja amarga<sup>15</sup>. Se trata de las naranjas pequeñas de cáscara fina que se encuentran en los árboles de las calles de algunas localidades del interior de la Argentina.

Cuando un paciente ingiere jugo de pomelo, especialmente altas cantidades, se le deberá informar que puede tener una interacción droga-JP hasta 48-72 hs después de ingerido el jugo.

El jugo de pomelo se comporta como un poderoso "potenciador" de la biodisponibilidad de un fármaco oral con ciertas características (baja absorción gastrointestinal, determinada por metabolismo en el enterocito o en el hígado). Las moléculas que exhiben este efecto son denominadas "potenciadoras de la farmacocinética" (*pK boosters* o *enhancers* en inglés). Este concepto fue desarrollado ulteriormente por la industria farmacéutica, en especial para simplificar la terapia antirretroviral y llevarla a "todo en una píldora de una sola toma diaria". El cobicistat, un inhibidor oral de CYP3A4 intestinal y hepática pero desprovisto de acciones farmacológicas adicionales, fue integrado en un comprimido multi-fármaco que posibilita la administración de otros tres fármacos antirretrovirales en una sola toma diaria<sup>16</sup>.

#### *b. Inhibición de la glicoproteína P*

Otra acción relevante del Jp es la inhibición de la glicoproteína (Pgp), probablemente mediada por flavonoides en su composición<sup>17</sup>. La Pgp se localiza en el sector de las vellosidades intestinales del yeyuno y expulsa del enterocito una amplia gama de moléculas que vuelven a la luz del intestino. De esta forma dicha glicoproteína protege a las células de sustancias potencialmente tóxicas. Cuando se bloquea la Pgp, las drogas que son sustrato de ella no volverán a la luz intestinal, sino que pasarán al torrente sanguíneo, con incremento de su biodisponibilidad.

La ciclosporina (Sandimmun®) es una de las drogas inmunosupresoras más utilizadas en los pacientes con trasplantes de órganos sólidos. Su concentración en plasma debe mantenerse dentro de valores muy estrechos para alcanzar la inmunosupresión adecuada sin incurrir en nefrotoxicidad. La ciclosporina posee una biodisponibilidad oral baja y variable, y es particularmente afectada por el Jp. La coadministración de Jp y ciclosporina se considera contraindicada en la práctica clínica<sup>18</sup>.

Otra interacción potencialmente relevante mediada por este mecanismo es la que se establece entre Jp y colchicina, un eficaz fármaco antigotoso, con acción anti-microtúbulos y estrecho margen terapéutico: la co-exposición a ambos se asocia con aumento del flujo de colchicina por un factor de 20 veces, en estudios en células intestinales humanas *in vitro*, y plantea seria preocupación por su potencial relevancia clínica<sup>19</sup>.

Los pacientes con insuficiencia hepática son especialmente sensibles a la acción del jugo de pomelo. Al tener menor degradación que las drogas liposolubles a nivel hepático se le suma la inhibición del CYP3A4 intestinal y los incrementos en sangre pueden potenciarse.

Buscando obtener beneficio terapéutico de esta interacción F-N, se ha propuesto la administración concomitante de drogas que son sustrato de la Pgp con Jp como estrategia para aumentar la biodisponibilidad cuando la droga tiene un elevado costo (como la ciclosporina). La principal dificultad resulta de la falta de estandarización de la "dosis" de Jp entregada por diversos jugos. Por otra parte, el resultado final de esta interacción fármaco-nutriente podría diferir al realizarse una co-administración prolongada: experimentos en ratas demostraron inhibición de glicoproteína P al co-administrar Jp con el antirretroviral indinavir en etapa aguda, en tanto que la co-administración crónica promovió un aumento del eflujo celular del fármaco mediado por Pgp<sup>20</sup>. Al momento, no se cuenta con estudios detallados sobre estos fenómenos en humanos.

### c. Competición por el transportador entérico

El JP actúa sobre los OATPs (transportadores de ácidos orgánicos) cuyos cambios en actividad pueden modificar la exposición sistémica<sup>21</sup>. La fexofenadina (Allegra®) es un antialérgico que es sustrato de este transportador y es inhibido por el Jp, pero también por el jugo de naranja y de manzana<sup>22</sup>. La sustancia activa del jugo de pomelo para producir este efecto es el flavonoide llamado naringina que actúa inhibiendo el transportador entérico OATP1A2 y el OATP2B1 evitando el pasaje de la fexofenadina a la sangre y reduciendo su concentración y efectividad. Las diferencias entre ambos transportadores es difícil de vislumbrar en los experimentos. Además de la fexofenadina existen también otros fármacos cuya biodisponibilidad es reducida, tales como el aliskiren (un inhibidor directo de la renina, utilizado en hipertensión arterial). Comparada con la inhibición producida sobre el CYP3A4 intestinal (que tiene una duración prolongada), la acción del Jp sobre los OATPs es de mucho más breve duración, por lo cual es menor la importancia sobre las drogas que son sustrato de los OATPs<sup>23</sup>.

Aconsejamos visitar la página de la Universidad de Florida: [www.DrugInteractionCenter.org](http://www.DrugInteractionCenter.org) porque proporciona una lista actualizada de fármacos que se sabe que interactúan con el jugo de pomelo. Se puede buscar tanto por droga como por categoría

(o familia) terapéutica. En la base de datos *online* se puede visualizar si está prohibida o no la asociación, así como también la magnitud de la interacción, importancia clínica y la referencia bibliográfica.

## Conductas

La recomendación más directa y segura sería evitar la co-administración de jugo de pomelo y fármacos listados con interacción de moderada o fuerte relevancia en la Tabla 2. Ni siquiera sería prudente recomendar un intervalo de tiempo para separar la ingesta del jugo de pomelo respecto del momento de toma del fármaco, ya que la duración de la inhibición de los mecanismos de metabolismo o transporte intestinal es prolongada.

En segundo lugar, el rol de la anamnesis alimentaria viene realzado, y corresponde subrayar la importancia de jerarquizar al jugo de pomelo como un factor responsable de interacciones fármaco-nutrientes clínicamente relevantes.

Finalmente, los pacientes que reciben fármacos de estrecho margen terapéutico y baja biodisponibilidad oral necesitan instrucciones claras, preferentemente con soporte escrito, respecto de las interacciones fármaco-nutriente de relevancia clínica, como es el caso del jugo de pomelo.

## CONCLUSIONES

El uso concomitante de jugo de pomelo y diversos fármacos con importante actividad biológica pero baja biodisponibilidad gastrointestinal plantea una importante interacción fármaco-nutriente que mayormente conlleva el riesgo de un marcado incremento en los efectos farmacológicos con la posibilidad de toxicidad seria. Los mecanismos mejor conocidos para esta interacción son la inhibición de enzimas metabolizadoras (CYP3A4) y proteínas transportadoras (glicoproteína P, MRP, BCRP) en el epitelio intestinal.

El avance del conocimiento médico-científico arroja una nueva luz sobre la interacción fármaco-nutriente, delinea sus mecanismos de acción y sus consecuencias clínicas, y exige de los profesionales de la salud un conocimiento continuamente actualizado, así como la toma de medidas de protección, tanto en relación a la información a los pacientes como en pautas de alerta y evitación de interacciones riesgosas.

## Agradecimientos

A Laura Inés Politi por el experto diseño de la figura.

## REFERENCIAS

- Bailey DG, Spencer JD, Edgar B, Bayliff CD. Ethanol enhances the hemodynamic effects of felodipine. *Clin Invest Med* 1989; 12: 357-62.
- Blychert E, Edgar B, Elmfeldt D, Hedner T. A population study of the pharmacokinetics of felodipine. *Br J Clin Pharmacol* 1991; 31(1):15-24.
- Tamai I, Nakanishi T. OATP transporter-mediated drug absorption and interaction. *Curr Opin Pharmacol*. 2013;13(6):859-63.
- Shirasaka Y, Kuraoka E, Spahn-Langguth H, Nakanishi T, Langguth P, Tamai I. Species difference in the effect of grapefruit juice on intestinal absorption of talinolol between human and rat. *J Pharmacol Exp Ther* 2010; 332 (1): 181-189.
- Lown KS, Bailey DG, Fontana RJ, Janardan SK, Adair CH, Fortlage LA, Brown MB, Guo W, Watkins PB. Grapefruit juice increases felodipine oral availability in humans by decreasing intestinal CYP3A protein expression. *J Clin Invest* 1997; 99(10):2545-53.
- Libersa CC, Brique SA, Motte KB, Caron JF, Guédon-Moreau LM, Humbert L, Vincent A, Devos P, Lhermitte MA. Dramatic inhibition of amiodarone metabolism induced by grapefruit juice. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 49(4):373-8.
- Vaquero MP, Sánchez-Muniz FJ, Jiménez-Redondo S, Prats-Oliván P, Higuera FJ, Bastida S. Major diet-drug interactions affecting the kinetic characteristics and hypolipidaemic properties of statins. *Nutr Hosp* 2010 Mar; 25(2):193-206.
- Auten AA, Beauchamp LN, Joshua Taylor, Hardinger KL. Hidden sources of grapefruit in beverages: potential interactions with immunosuppressant medications. *Hosp Pharm* 2013; 48(6):489-93.
- Holmberg MT, Tornio A, Neuvonen M, Neuvonen PJ, Bakman JT, Niemi M. Grapefruit juice inhibits the metabolic activation of clopidogrel. *Clin Pharmacol Ther* 2014; 95(3):307-13.
- Garg SK, Kumar N, Bhargava VK, Prabhakar SK. Effect of grapefruit juice on carbamazepine bioavailability in patients with epilepsy. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 64(3):286-8.
- Ozdemir M, Aktan Y, Boydag BS, Cingi MI, Musmul A. Interaction between grapefruit juice and diazepam in humans. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1998; 23(1):55-9.
- Ravi PR, Vats R, Thakur R, Srivani S, Aditya N. Effect of grapefruit juice and ritonavir on pharmacokinetics of lopinavir in Wistar rats. *Phytother Res* 2012; 26(10): 1490-5
- Friesen MH. Grapefruit juice and clopidogrel. *Canadian Med Assoc Journal* 2013; 185 (12) 1066.
- Holmberg MT, Tornio A, Hyvärinen H, Neuvonen M, Neuvonen PJ, Bakman JT, Niemi M. Effect of grapefruit juice on the bioactivation of prasugrel. *Br J Clin Pharmacol* 2014; 80 (1): 139-145.
- Malhotra S, Bailey DG, Paine MF, Watkins PB. Seville orange juice-felodipine interaction: comparison with dilute grapefruit juice and involvement of furcoumarins. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69(1):14-23.
- Perry CM. Elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate single-tablet regimen (Stribild®): a review of its use in the management of HIV-1 infection in adults. *Drugs* 2014; 74(1):75-97.
- Wenzel U. Flavonoids as drugs at the intestinal level. *Current Opinion Pharmacology* 2013; 13: 864-868.
- [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2009/050715s027,050716s028lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/050715s027,050716s028lbl.pdf). Prospecto de ciclosporina. Acceso: 26 abril de 2016.
- Dahan A, Amidon GL. Grapefruit juice and its constituents augment colchicine intestinal absorption: potential hazardous interaction and the role of p-glycoprotein. *Pharm Res* 2009; 26(4):883-92
- Panchagnula R, Bansal T, Varma MV, Kaul CL. Co-treatment with grapefruit juice inhibits while chronic administration activates intestinal P-glycoprotein-mediated drug efflux. *Pharmazie* 2005; 60(12):922-7.
- Kwan LP, Mok MM, Ma MK. Long-lasting inhibitory effect of apple and orange juices, but not grapefruit juice, on OATP2B1-mediated drug absorption. *Drug Metab Dispos* 2013; 41(3): 615-21.
- Shirasaka Y, Shichiri M. Major active components in grapefruit, orange, and apple juices responsible for OATP2B1-mediated drug interactions. *J Pharm Sci* 2013; 102 (1):280-8.
- Isolabella, Dora MT. Interacción fármaco-alimento y bases farmacológicas para licenciados en nutrición. Ediciones Farmacológicas 1° Ed. 2016. Buenos Aires, Argentina.