

Interacciones Medicamentosas

Arlette LINARES BORGES ¹ *, Pedro M. MILIÁN VÁZQUEZ ¹,
Liset JIMENEZ FERNÁNDEZ ¹, Juan M. CHALA TANDRÓN ²,
Higinio ALEMÁN AGUILAR ², Blas Yamir BETANCOURT RODRÍGUEZ ³,
Jesús M. RODRÍGUEZ MUÑOZ ¹ & Luis M. MARTÍN GARCÍA ¹

¹ Instituto Superior de Ciencias Médicas "Dr Serafín Ruiz de Zárate Ruiz". Carretera de Acueducto y Circunvalación, Apartado 860, Santa Clara. Villa Clara, Cuba.

² Hospital Universitario "Celestino Hernández Robau". Santa Clara. Villa Clara. Cuba.

³ Centro de Ingeniería Genética Molecular. Ciudad de la Habana. Cuba.

RESUMEN. Se revisó el tema de interacciones medicamentosas para compilar información necesaria para la práctica médica. Se describen varias clasificaciones de interacciones enfatizando en la clasificación según mecanismos de producción; se explican y ejemplifican las interacciones farmacéuticas por incompatibilidad fisicoquímicas, las interacciones farmacocinéticas por cambios en la absorción, distribución, metabolismo y excreción incluyendo los factores que pueden modificar cada uno de estos procesos y las interacciones farmacodinámicas a nivel del receptor (antagonismo fisiológico, antagonismo farmacológico competitivo y no competitivo, agonismo parcial, desensibilización, hipersensibilización) ó por sinergismos funcionales.

SUMMARY. "Drug Interactions". The subject "Drug interactions" was reviewed to compile relevant information needed in the medical practice. Some classifications were mentioned, emphasizing in the classification according to production mechanisms. Pharmaceutical interactions due to -physicochemical incompatibility were explained and exemplified. Pharmacokinetic interactions due to changes in absorption, distribution, biotransformation and excretion were also stated; including the factors that may modify each one of these processes. Pharmacodinamical interactions at the receptor level were explained (physiologic antagonism, competitive and non competitive pharmacological antagonism, partial agonism, desensibilization, hipersensibilization) or because of functional synergisms.

INTRODUCCIÓN

Al revisar la bibliografía sobre polifarmacia encontramos una frase muy acertada: "Cuando se administran dos fármacos es posible que se produzca una interacción medicamentosa; cuando se administran tres es muy probable; cuando se administran cuatro, lo difícil es que no se produzca una interacción medicamentosa.

En el mundo se le brinda especial interés a las interacciones medicamentosas y existen casos reportados muy interesantes en la literatura sobre el tema. Asimismo se expone el importante rol de los farmacéuticos en la detección de reacciones adversas; tal como surge de un estudio realizado en en la unidad de cuidados intensivos del Massachusetts General Hospital duran-

te 10 meses, donde la participación de farmacéuticos logró reducir la incidencia de efectos adversos probables en un 66%, identificaron 22 casos de problemas potenciales por interacciones y en 32 pacientes ubicaron la reacción adversa, además de sugerir en 47 casos terapias alternativas con drogas más seguras ¹.

Cuando hablamos de interacción medicamentosa nos referimos a la modificación que sufre la acción de un medicamento por la presencia simultánea de otro u otros medicamentos, sustancias fisiológicas y sustancias exógenas no medicamentosas en el organismo ², que puede traducirse como la aparición de un *efecto terapéutico o tóxico de intensidad mayor o menor de lo habitual o previsto producto de la interacción.*

PALABRAS CLAVE: Interacciones de Drogas, Preparaciones Farmacéuticas, Metabolismo.

KEY WORDS: Drug Interactions, Pharmaceutical Preparations, Metabolism.

* Autor a quien dirigir la correspondencia: arlette@capiro.vcl.sld.cu

CLASIFICACIÓN DE LAS INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Las interacciones pueden clasificarse de diferentes formas: según las consecuencias de la interacción ³, el sitio de la interacción ² o el mecanismo por el que se produce la misma ^{2,3}, siendo esta última clasificación la más útil desde nuestro punto de análisis.

Consecuencias de la interacción medicamentosa

Las interacciones medicamentosas según las consecuencias de la interacción se clasifican en beneficiosas o adversas ². Se habla de *interacción beneficiosa* cuando se observa un incremento de la efectividad terapéutica, como sucede con la combinación de fármacos en el tratamiento del cáncer, hipertensión, angina, o cuando disminuye las toxicidades, como se observa cuando se asocian metoclopramida o fenotiacinas más antihistamínicos H₁, que reducen los efectos extrapiramidales de los anti D₂, vasodilatadores más betabloqueadores, etc. Se habla de *interacción adversa* ² cuando la misma disminuye la eficacia terapéutica, como ocurre cuando se administra quinidina y esta disminuye el efecto analgésico de la codeína, inhibiendo el metabolismo de codeína a morfina, o cuando aumenta las toxicidades, como ocurre cuando se administra etanol con depresores del SNC.

Sitio de la interacción medicamentosa

Las interacciones medicamentosas según el sitio de la interacción ² se clasifican en *externas*, para hacer referencia a las incompatibilidades fisicoquímicas en las mezclas de administración endovenosa por precipitación o inactivación, o *internas* que son las que ocurren en el tracto gastrointestinal (GI), en el hígado o en el sitio de acción de la droga.

Mecanismo de producción de la interacción medicamentosa

Según el mecanismo de producción, las interacciones medicamentosas se clasifican en:

a) Interacciones *de carácter farmacéutico* ³. Se refieren a incompatibilidades fisicoquímicas que impiden mezclar dos o más fármacos en la misma solución.

b) Interacciones *de carácter farmacocinético* ³. Se deben a modificaciones producidas por el fármaco desencadenante sobre los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción.

c) Interacciones *de carácter farmacodinámico* ³: Son las debidas a modificaciones en la respuesta del órgano efector originando fenómenos de sinergia, antagonismo y potenciación. La interacción puede estar a nivel del receptor (antagonismo, hipersensibilización, desensibilización), o a nivel de los procesos moleculares subyacentes a la activación de los receptores, o a nivel de sistemas fisiológicos distantes que se contrarrestan o contraponen entre sí.

Interacciones de carácter farmacéutico

En la Tabla 1 se citan los múltiples ejemplos de las incompatibilidades fisicoquímicas que pueden originarse en las mezclas de administración endovenosa por precipitación o inactivación.

Interacciones de carácter farmacocinético por cambios en la absorción ⁶

Este tipo de interacciones pueden ocurrir a nivel gastrointestinal por interacciones fisicoquímicas, por alteración de la motilidad gastrointestinal y el vaciamiento gástrico, por cambios en la flora intestinal o por daño de la mucosa y a nivel tisular por asociación con fármacos vasoconstrictoras.

Por interacciones fisicoquímicas ^{2,6}. Los antihistamínicos H₂ como la cimetidina y los antiácidos cambian el pH y esto afecta la ionización de otros fármacos. Los iones calcio e hierro y los cationes metálicos presentes en los aminoácidos son quelados por la tetraciclina. Pueden formarse complejos que imposibilitan la absorción (colestiramina-digitoxina, colestiramina-warfarina, colestiramina-tiroxina, colestiramina-esteroides). Puede ocurrir adsorción como sucede con el carbón activado que adsorbe muchas drogas (cloruro de mercurio, imipramina, nitrato de estricnina, fenobarbital, clorpromacina, nicotina, aspirina) y esto puede usarse desde el punto de vista terapéutico en el tratamiento de envenenamientos.

Por alteración de la motilidad gastrointestinal y el vaciamiento gástrico ⁶. Los cambios en la motilidad gastrointestinal pueden afectar tanto la velocidad de absorción como la cantidad de droga absorbida; la absorción puede ser completa aún cuando sea retardada, teniendo en cuenta que la absorción de muchas sustancias ocurre a lo largo del tracto GI. La importancia de las interacciones que se producen por cambios de la motilidad dependen del inicio de acción de la droga que es afectada y de su índice

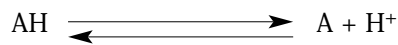
Fármaco	Incompatible
Aminofilina	Carbenicilina, cefazolina, clindamicina, epinefrina, eritromicina, meperidina, morfina, vancomicina, vitaminas del complejo B y C.
Anfotericin B	Ampicillín, atropina, gluconato de calcio, carbenicilina, cimetidina, dopamina, gentamicina, lidocaína, tetraciclina, verapamilo.
Atropina	Ampicilín, diazepam, epinefrina, heparina sódica, bicarbonato de sodio
Gluconato de calcio	Anfotericin B, ampicillín, cefazolina, clindamicina, epinefrina, bicarbonato de sodio, tetraciclina
Clindamicina	Aminofilina, ampicillin, gluconato de calcio
Diazepam	Atropina, epinefrina, furosemida, heparina, lidocaína, meperidina, vitamina B y C
Dopamina	Gentamicina, ampicillín
Morfina	Heparina, meperidina, tiopental, pentobarbital
Heparina	Clorpromacina, meperidina, morfina, prometacina
Cimetidina	Anfotericin B, cefazolina
Difenhidramina	Pentobarbital, tiopental
Dimenhidrinato	Clorpromacina, prometacina
Hidrocortisona	Ampicillín, heparina, tetraciclina
Vancomicina	Aminofilina, heparina, pentobarbital, bicarbonato de sodio
Cloruro de potasio	Anfotericin B, diazepam, epinefrina
Bicarbonato de sodio	Atropina, gluconato de calcio, diazepam, epinefrina, meperidina, morfina, vitaminas B y C

Tabla 1. Ejemplos de Interacciones farmacéuticas por incompatibilidades fisicoquímicas ^{4,5}.

terapéutico. La metoclopramida aumenta la motilidad y el vaciamiento gástrico y esto puede favorecer concentraciones altas y tempranas de drogas rápidamente absorbibles por el intestino alto ⁷. Los catárticos aumentan la motilidad GI y pueden disminuir la absorción de drogas moviendo la misma hacia el colon, donde la absorción de la droga es pobre ⁷. Los anticolinérgicos y analgésicos opioides disminuyen la motilidad y el vaciamiento gástrico, esto se asocia a una absorción más lenta, una disminución de la concentración máxima de la droga y que la misma alcance el pico sérico de concentración más tarde ⁸. Algunos fármacos sólo se disuelven bien en el estómago y por lo tanto cualquier circunstancia farmacológica, fisiológica o patológica como la migraña que modifique el vaciamiento puede alterar notablemente la absorción y en

consecuencia el patrón de respuesta de los mismos ². A su vez, la absorción depende de varios factores; es obvio que las características anatómicas del intestino delgado son determinantes en la absorción de nutrientes y fármacos, pero en este caso hay que considerar las paredes del tubo digestivo como una serie de estructuras lipídicas en las que el fármaco debe disolverse para atravesarlas y acceder a la circulación sanguínea, por lo que la absorción depende de la liposolubilidad -que es a su vez función de la estructura química- pero también depende del pH del medio en que se encuentra el fármaco ⁹. Cuando un fármaco es capaz de disociarse la fracción ionizada es muy poco liposoluble. El grado de ionización depende del pH del medio: Los antiinflamatorios no esteroides tienden a absorberse en el estómago porque el pH fuerte-

mente ácido se opone a la ionización de ácidos más débiles.



En presencia de H^+ la reacción se desvía a la izquierda (la forma no ionizada que es más liposoluble, menos polar y se absorbe mejor). Las sustancias básicas como la morfina y otros alcaloides no se absorben en el estómago porque al nivel del pH que allí existe se encuentran totalmente disociadas.



En presencia de H^+ se forma agua y la reacción permanece desviada hacia la derecha.

Por cambios en la flora intestinal ². La flora intestinal es importante para sintetizar vitamina K y también puede reactivar metabolitos inactivos conjugados excretados por la bilis desconjugándolos, de manera que la administración crónica de antibióticos modifica o elimina la flora intestinal y por lo tanto evita la reactivación de estos metabolitos y que no se prolongue el efecto de la droga. Los antibióticos que afectan la flora GI disminuyen la síntesis de vitamina K por lo que se intensifica el efecto de los anticoagulantes ingeridos que compiten con la vitamina K. Aproximadamente el 10% de los pacientes alberga una bacteria entérica, *Eubacterium lentum*, que metaboliza en el intestino la digoxina a dihidrodigoxina. La administración de antibióticos como eritromicina y tetraciclina destruye la flora intestinal y la absorción del medicamento aumenta, pudiendo aumentar la toxicidad.

Por daño de la mucosa ². Las drogas con toxicidad específica gastrointestinal podrían dañar la mucosa, bloquear el transporte activo y en teoría resultar en interacción con otras drogas. Así, por ejemplo, la colchicina es un antimitótico, inhibe la metafase y a dosis altas evita que las células inicien la mitosis. Como primero se afectan las células de alta tasa de división como el epitelio intestinal es posible que este efecto asociado a las altas concentraciones que se alcanzan en el tubo digestivo y secreciones intestinales postadministración sean los responsables de su toxicidad.

A nivel tisular por asociación con drogas vasoconstrictoras ². La utilización de epinefrina junto a anestésicos locales permite disminuir la absorción del anestésico y de esta forma se localiza al medicamento en el sitio deseado, dis-

minuye la toxicidad sistémica y prolonga e intensifica los efectos del anestésico. Producto de esta interacción pueden producirse efectos adversos como taquicardia, inquietud y palpitaciones si se absorbe el vasoconstrictor. Debido a que las aminas simpático-miméticas aumentan el consumo de oxígeno puede producirse edema tisular, necrosis, retardo en la cura de la herida y asociado al vasoconstrictor hipoxia, daño tisular local y gangrena.

Interacciones de carácter farmacocinético por cambios en la distribución ²

Este tipo de interacciones se puede producir por alteraciones del flujo sanguíneo, por alteración en la captación, extracción y unión tisular, por desplazamiento de la unión a proteínas plasmáticas, por alteración del transporte activo en el sitio de acción y por modificaciones del pH sanguíneo.

Por alteraciones del flujo sanguíneo ². El aclaramiento de los fármacos que tienen un alto coeficiente de extracción hepática (lidocaína, dextropropoxifeno, labetalol) depende de la cantidad de fármaco que llega al hígado tanto libre como unido a proteínas plasmáticas que es directamente proporcional al flujo hepático, que a su vez depende del gasto cardíaco. Por lo tanto las drogas que comprometen el gasto cardíaco disminuyen el flujo sanguíneo hepático y el aclaramiento hepático de las mismas como los betabloqueantes y antiarrítmicos. La capacidad de metabolización de los fármacos con bajo coeficiente de extracción depende de la cantidad de fármaco disponible a nivel de las enzimas hepáticas, que es directamente proporcional a la concentración plasmática libre, por lo que el metabolismo de estas drogas está determinado por la actividad metabolizadora del hígado y el grado de unión a las proteínas plasmáticas.

Por alteración en la captación, extracción y unión tisular ². La localización de la droga en los tejidos es usualmente no específica. Muchas drogas se localizan en los tejidos en sitios que nada tienen que ver con la acción terapéutica deseada, como sucede con la digoxina en el músculo esquelético; en este caso el tejido sirve como sitio de almacenamiento del cual pueden ser desplazados por otra droga. El lugar estratégico del hígado entre el intestino y la circulación sistémica permite importantes interacciones. Si recordamos que biodisponibilidad es igual a $1-E$ (coeficiente de extracción), las drogas que interfieren con la captación hepática, biotransformación, unión intracelular o excre-

ción biliar de otras drogas que tienen un importante efecto de primer paso (aspirina, cloroprocaina, dextropropoxifeno, imipramina, dinitrato de isosorbide) pueden aumentar la biodisponibilidad sistémica. El etanol administrado una hora antes de la amitriptilina aumenta la concentración de amitriptilina el doble durante la fase absorbente. La cimetidina inhibe la captación de propranolol por el hígado; por lo tanto aumenta las concentraciones plasmáticas de propranolol y en consecuencia puede aumentar su efecto y toxicidad ².

Por desplazamiento de la unión a proteínas plasmáticas (pp) ¹⁰. El impacto del desplazamiento de los fármacos de su unión a la albúmina depende del Volumen de distribución (Vd) y del Índice Terapéutico (IT). Si el Vd es grande el fármaco desplazado de la albúmina se mueve hacia la periferia, donde no es alcanzada por los órganos de eliminación y el tiempo de vida media se prolonga. Si el Vd es pequeño el fármaco no se mueve tanto hacia la periferia y la fracción libre en plasma aumenta. Si el IT es pequeño, el aumento de las concentraciones libres en plasma podrían tener significación clínica. Las interacciones por desplazamiento de las proteínas plasmáticas adquieren importancia cuando la administración del fármaco desplazante se inicia con altas dosis durante la terapia crónica de la droga desplazada, cuando el volumen de distribución del fármaco desplazado es pequeño y cuando la respuesta del fármaco o el efecto ocurre más rápido que su redistribución o aumento de su eliminación.

Por alteración del transporte activo en el sitio de acción ^{2,11}. Un número de complejas interacciones involucran alteración en la regulación de neurotransmisores. Los antidepresivos tricíclicos bloquean la captación de norepinefrina y por lo tanto aumentan las concentraciones postsinápticas del neurotransmisor. La guanetidina inicialmente disminuye la liberación de noradrenalina por antagonismo fisiológico con el calcio, bloqueando la exocitosis. De forma crónica depleta y agota lo almacenado por liberación intraneuronal que es atacada por la monoaminoxidasa e inhibe la síntesis porque impide la entrada de dopamina a la vesícula. Con el tratamiento crónico con guanetidina puede esperarse que los receptores postsinápticos estén supersensibles en compensación a los niveles bajos del neurotransmisor. Cuando los bajos niveles sinápticos de norepinefrina durante el tratamiento con guanetidina son aumentados por la administración de desipramina puede aumentar de manera

significativa la tensión arterial. La imipramina impide el acceso de guanetidina a la terminal nerviosa, impidiendo que ejerza su efecto.

Por modificaciones del pH sanguíneo ². Las modificaciones del pH de la sangre cambian el grado de ionización de algunos fármacos y por tanto la facilidad de su paso a través de la barrera hemaotencéfálica (penetran los no ionizados y liposolubles). Ejemplos: penicilinas, cefalosporinas 3ra. generación, imipenem, ciprofloxacino, metronidazol, sulfaprim, rifampicina.

Interacciones de carácter farmacocinético por cambios en el metabolismo

Dependen en gran medida de la intervención de las enzimas del citocromo P450 ^{12,13}. El citocromo P450 está formado por un grupo de isoenzimas que poseen especificidades superponibles hacia muy diversos sustratos, se localiza en las membranas del retículo endoplásmico liso y se considera el sistema de metabolismo de fármacos más utilizado, tanto por la variedad de reacciones oxidativas como por el número de fármacos que la utilizan ¹³. Las isoformas del citocromo P450 son: CYP 1 A2 (12%), CYP 2 A6 (4%), CYP 2 C9 (20%), CYP 2 C19, CYP 2 D6 (4%), CYP 2 E1 (6%), CYP 3 A4 (28%), CYP 3 A5, CYP 4 A11, CYP 4 A7. En orden decreciente las familias que más metabolizan son: 3 A, 2 D6 y 2 C; las familias 1 A2 y 2 E1 lo hacen en forma aproximadamente igual.

Si conocemos qué isoforma enzimática metaboliza a determinado fármaco o fármacos y a su vez los que pueden comportarse como inductores o inhibidores de las enzimas ^{3,13,14} (Tablas 2 y 3) pueden conocerse las posibles interacciones medicamentosas que se pueden producir por inducción o inhibición del metabolismo de los fármacos ^{12,13}. *La inducción del metabolismo* aumenta el grado de biotransformación hepática, aumenta el índice de producción de metabolitos, disminuye el tiempo de vida media, aumenta el aclaramiento hepático, disminuye la concentración sérica total y de droga libre y disminuye los efectos farmacológicos si los metabolitos son inactivos ². Los mayores inductores son: fenobarbital, rifampicina, constituyentes del humo del tabaco y el alcohol de forma crónica. Durante la inhibición del metabolismo se producen efectos opuestos a éstos; los inhibidores de importancia clínica son la exposición aguda al alcohol, el cloramfenicol, la cimetidina, el disulfiram y el propoxifeno ².

Teóricamente las interacciones medicamentosas pueden alterar el grado de eliminación de

Isoforma	Sustrato	Inductor
1A2	Acetaminofen, antipirina, cafeína, clomipramina, fenacetina, tamoxifen, warfarina, teofilina	Fumar
2C9	Hexobarbital, ibuprofeno, fenitoína, tolbutamida, trimetadiona, S-warfarina	Barbitúricos, rifampicina.
3A4	Acetaminofen, alfentanil, amiodarona, astemizol, cocaína, cortisol, ciclosporina, dapsone, diazepam, dihidroergotamida, diltiacem, eritromicina, etinilestradiol, felodipina, lidocaína, lovastatina, miconazol, midazolam, nifedipina, nitrendipina, paclitaxel, progesterona, quinidina, sulfametoxazol, sulfentanil, tamoxifen, terfenadina, testosterona, triazolam, troleandomicina, verapamilo.	Barbitúricos, glucocorticoides, macrólidos, rifampicina.

Tabla 2. Sustratos e inductores de isoformas del citocromo P450 ^{3,13,14}.

Isoforma	Sustrato	Inhibidor
1A2	Cafeína	Contraceptivos orales
2C9	Warfarina	Sulfafenazol, fenilbutazona
2C19	Diazepam, codeína, dextrometorfán, imipramina, Neurolepticos Propranolol	Mefenitoína Quinidina Fluoxetina y otros inhibidores selectivos
2D6	Codeína Alfentanil Dextrometorfan	Ketoconazol Eritromicina Nefazadona
3A4/5	Terfenadina	Macrólidos, ketoconazol
2 E1	Etanol	Disulfiram

Tabla 3. Sustratos e inhibidores de isoformas del citocromo P450 ^{3,13,14}.

los fármacos por cualquier ruta de excreción; ya sea riñón, heces, bilis, sudor, lágrimas o pulmón; sin embargo las únicas interacciones medicamentosas que han sido estudiadas cuidadosamente son aquellas que involucran los mecanismos de excreción renal ¹². Los fármacos alteran la excreción de otras alterando la unión a proteínas plasmáticas (pp) y por lo tanto la filtración glomerular, inhibiendo la secreción tubular o alterando la reabsorción tubular de las drogas filtrada (alterando el flujo urinario y el pH) ^{12,14}. Por el glomérulo sólo se filtra la fracción libre, porque la fracción unida a pp se comporta como macromoléculas con peso molecular mayor de 20000; por lo tanto a mayor o menor unión a pp mayor o menor será el aclaramiento por el filtrado glomerular.

Si un fármaco es capaz de desplazar a otra de su proteína plasmática y en plasma se encuentra una fracción alta de fármaco libre, la fil-

tración por el glomérulo será tan grande como fracción de fármaco libre exista. El mecanismo de secreción tubular se considera el mecanismo más importante de excreción de fármacos. La secreción ocurre primero en los túbulos proximales mediante dos sistemas de transporte activo que requieren de energía y pueden disminuir la concentración plasmática casi a cero. (Un sistema de transporte de aniones para las formas protonizadas de ácidos débiles y un sistema de transporte para cationes para las formas protonizadas de bases débiles) ¹². Cada sistema de transporte tiene baja especificidad y puede transportar muchos compuestos por lo tanto la competencia entre fármacos por los sistemas de transporte puede ocurrir dentro de cada sistema de transporte ^{12,14} (Tabla 4). A medida que el fármaco avanza hacia el tubo contorneado distal su concentración aumenta y excede a la del espacio perivascular; si el fármaco no está cargado

Drogas ácidas	Drogas básicas
acetazolamida, indometacina	amilorida
ácido aminosalicílico, penicilinas	dopamina
cefaloridina, furosemida	histamina
probenecid	morfina
ácido salicílico	meperidina
sulfinpirazona	compuestos de amonio cuaternario
diuréticos diacídicos	quinina
ácido úrico	serotonina
contrastes radiológicos renales	tolazolina
conjugados de ácido glucurónico	triamtereno, anfetamina, atropina
conjugados de glicina y sulfato	alopurinol, albuterol
metotrexato	clordiacepoxido, clorpromacina
fenobarbital, fenitoína, teofilina, penicilamina, tolbutamida, warfarina, sulfadiazina, propiltiuracilo, codeína, diacepam, difenhidramina, efedrina, epinefrina	
	amiodarona,
	bupivacaína, lidocaína,
	imipramina, desipramina, kanamicina, ssoproterenol, hidralazina, metoprolol, pindolol, procaína, prometazina, propranolol, quinidina, tioridazina.

Tabla 4. Drogas que compiten por el mismo sistema de transporte en los túbulos renales ^{12,14}.

puede difundir hacia fuera de los túbulos renales. La modificación del pH urinario puede utilizarse para minimizar la cantidad o cuantía de la difusión retrógrada (reabsorción tubular) para aumentar así el aclaramiento de los fármacos ¹². Un paciente con sobredosis de fenobarbital se trata con bicarbonato de sodio para alcalinizar la orina y lograr que se mantenga el fármaco ionizado y de esta forma disminuir la reabsorción. Si el fármaco es una base débil, la acidificación de la orina con cloruro de amonio permite protonizarla y que aumente su aclaramiento ¹⁰.

Interacciones de carácter farmacodinámico

Son las interacciones debidas a modificaciones en la respuesta del órgano efector ². La interacción puede estar a nivel del receptor y puede producirse por antagonismo fisiológico, antago-

nismo farmacológico competitivo reversible o irreversible, antagonismo no competitivo, agonismo parcial, desensibilización de los receptores, hipersensibilidad de los receptores o puede deberse a sinergismos funcionales ^{15,16}.

Interacciones de carácter farmacodinámico a nivel de los receptores

Antagonismo fisiológico ¹⁷. Dos fármacos agonistas que actúan sobre receptores diferentes produciendo efectos opuestos (Tabla 5).

Antagonismo farmacológico competitivo ^{17,22}. Ocurre cuando dos fármacos con efectos opuestos actúan sobre el mismo receptor 1 (receptor para el fármaco agonista y antagonista). El antagonismo puede ser *reversible*: se vence al antagonista aumentando las dosis del agonista: el flumazenil es antagonista de receptores para

Tipo de fármaco	Efecto farmacológico	Tipo de fármaco	Efecto farmacológico
Agonistas H ₁ (histamina)	Broncoconstricción	Agonistas β ₂ (salbutamol)	Broncodilatación
Agonistas α ₁	Vasoconstricción venosa y arteriolar	Agonistas β ₂ (salbutamol)	Vasodilatación venosa y arteriolar
Agonistas β ₁ (adrenalina)	Inotropo, cronotropo y dromotropo positivo	Agonistas M ₂ (acetilcolina)	Inotropo, cronotropo y dromotropo negativo
Agonistas α ₁	Contracción del útero grávido	Agonistas β ₂	Relajación uterina
Agonistas β ₁	Aumenta tono y motilidad gastrointestinal	Agonistas muscarínicos	Disminuyen el tono y motilidad gastrointestinal
Agonista 5HT ₄ (cisaprida)	Procinético	Agonistas β ₁	Disminuyen el tono y motilidad gastrointestinal
Agonistas α ₁ (fenilefrina)	Midriasis	Agonista M ₁ (pilocarpina)	Miosis

Tabla 5. Antagonismos fisiológicos ¹⁸⁻²¹.

benzodiazepinas (BZD) y se utiliza para revertir la sedación por BZD; los opiáceos estimulan receptores D2 de la zona quimiorreceptora de disparo emético bulbar y producen vómitos. La metoclopramida y la clorpromacina son antagonistas de receptores D2 y se utilizan en la emesis por medicamentos ^{7,8}. El antagonismo puede ser *irreversible*: en este caso el antagonista se une de forma irreversible (no competitivo).

Antagonismo farmacológico no competitivo ^{17,22}. El fármaco antagonista bloquea el efecto del agonista más allá del sitio receptor, o sea en la cadena de reacciones que desencadena el agonista para producir un efecto (el antagonista actúa en un sitio diferente del receptor dentro del sistema efector). Los anticálcicos previenen el influjo de calcio a través de la membrana celular por lo que bloquea la contracción del músculo liso vascular inducido por otras drogas.

Agonismo parcial. El fármaco se une al receptor y produce una respuesta subóptima. El pindolol es un agonista parcial. La actividad simpaticomimética intrínseca (ASI) B1 es menor que la ASI B2, se comporta como un agonista en ausencia del agonista total y como antagonista en presencia del agonista total ¹⁰.

Densibilización de los receptores. Es la pérdida de la respuesta de una célula a la acción de un ligando como consecuencia de la acción de ese ligando sobre la célula. Mediante la densibilización la célula se protege de la estimulación excesiva o prolongada del fármaco agonista. Cuando se desarrolla de manera rápida se llama taquifilaxia y cuando lo hace de manera crónica tolerancia. La utilización de betabloqueantes en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con-

gestiva responde al hecho de que la estimulación sostenida del receptor β por norepinefrina desensibiliza la población de receptores β con pérdida del número de receptores y desacoplamiento de la vía receptor- postreceptor y el betabloqueante aumenta el número de receptores y el acoplamiento de la vía efectora ²³.

Hipersensibilidad del receptor ²². Incremento de la respuesta de la célula a la acción de un ligando como resultado de la falta de acción del ligando sobre la célula. Se puede producir por aumento del número de receptores porque aumente su síntesis o disminuya su degradación. Este fenómeno fisiológico aparece cuando se denerva una vía nerviosa, el receptor se bloquea con antagonista o es deplecionado el neurotransmisor de la vía nerviosa.

Interacciones de carácter farmacodinámico por sinergismos funcionales

Pueden tener aplicaciones terapéuticas o consecuencias tóxicas; se puede producir sinergia de efectos depresores con la utilización de hipnóticos, ansiolíticos y alcohol; neurolépticos y opiáceos ²⁴. Se puede producir sinergia de efectos estimulantes con la utilización de antidepresivos, amfetaminas e inhibidores de la monoaminoxidasa ²⁴. Se obtiene sinergismo con la utilización de fármacos antihipertensivos que actúan a diferentes niveles, fármacos antianginosos que actúan por mecanismos distintos.

Muchos diuréticos disminuyen las concentraciones de potasio plasmático y por ello aumentan la automaticidad y favorecen la inhibición de la enzima por el digital por lo que aumentan su toxicidad ²⁵; los adrenérgicos aumentan la

automaticidad y la sensibilidad a las arritmias. Los betabloqueantes, verapamilo, flecainida, disminuyen la conducción aurículo-ventricular, por lo que pueden precipitar las arritmias por digitálicos²⁵. La acción hipoglicemiante de la insulina puede ser reducida por algunos fármacos: tiacidas, esteroides, anticonceptivos orales o puede ser incrementada por otros como los betabloqueantes²⁴. La warfarina compite con la vitamina K y previene la síntesis de ésta. Si la síntesis de vitamina K en el intestino es inhibida por antibióticos la acción del anticoagulante disminu-

ye. Los fármacos que producen sangrado como el ácido acetilsalicílico, que inhibe la tromboxano-sintetasa y pueden dañar el estómago, aumentan el riesgo de sangrado por warfarina²⁴. Las sulfonamidas previenen la síntesis de ácido fólico, el trimetoprim inhibe la reducción a tetrahidrofolato. Administrados juntos actúan sinérgicamente en el tratamiento del *Pneumocystis carinii*^{26,27}. Los antimicrobianos se combinan en diferentes tipos de infecciones para lograr efecto sinérgico²⁸.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Anónimo (1999) *J. Am. Med. Assoc.* **282**: 267-70
2. Sellers, E. M. & M.K. Romach (1998) "Drug interactions", en *"Principles of Medical Pharmacology"* (H. Kalan, ed.) 6ª ed. , Estados Unidos, págs. 801-10.
3. Hansten, P.D. (1998) "Appendix II. Important drug interactions & their mechanisms", en *"Basic & Clinical Pharmacology"* (B.G.Katzung, ed.) 7ª ed. San Francisco: Appleton Lange, págs.. 1059-69
4. Malseed, R.T, F.J. Goldstein & N. Balkon (1995) "Pharmacology: Drug Therapy and Nursing Management" 4ª ed. Philadelphia: J B Lippincott Company
5. Karch, A.M. (1999) "Drug compatibility Guide", en "Lippincott's Nursing Drug Guide". Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, págs. 1341-3.
6. Rang, H. P, M.M. Dale & J.M. Ritter (1999) "Absorption and distribution of drug", en *"Pharmacology"* 4ª ed. New York: Churchill Livingstone, págs. 61-77.
7. Brunton, L. L (1996) "Agents affecting gastrointestinal water flux and motility; emesis and antiemetics; bile acids and pancreatic enzymes", en *"Goodman and Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics"* (L.S Goodman, L.E. Limbird, P.B. Milinoff, A.G. Gilman & P.B. Molinoff) 9ª. ed. New York: McGraw Hill, págs. 917-36
8. Way, W.L., H.L. Fields & L. Way (1998) "Opioid Analgesics & Antagonists", en *"Basic & Clinical Pharmacology"* (B.G. Katzung, ed.) 7ª ed. San Francisco: Appleton Lange, págs. 496-515
9. Rozman, C (1992) "Principios de la práctica médica", en *"Medicina Interna"* (F. Valenti & C. Rozman, eds.) 12ª ed. Ediciones Doyma, Barcelona, España, págs. 3-22
10. Holford, N.G., Ch.B. Frack & L.Z. Benet (1998) "Pharmacokinetics & Pharmacodinamics", en *"Basic & Clinical Pharmacology"* (B.G.Katzung, ed.) 7ª ed San Francisco: Appleton Lange, págs. 34-39
11. Rosenfeld, G.C. & D.S Loose- Mitchell (1998) "Drug acting on the central nervous system: antidepressant drug", en *"Pharmacology"* (Board review series). 3ª ed. USA: Williams & Wilkins, págs. 125-132
12. Rang, H. P, M.M. Dale & J.M. Ritter (1999) "Drug elimination and pharmacokinetic", en *"Pharmacology"* 4ª ed. New York: Churchill Livingstone, págs. 78-86
13. Almera, M. (1998) "Drug Biotransformation", en *"Basic & Clinical Pharmacology"* (B.G.Katzung, ed.) 7ª ed. San Francisco: Appleton Lange, págs. 50-61
14. Rang, H.P., M.M. Dale & J.M. Ritter (1999) "Individual variation and drug interaction", en *"Pharmacology"* 4ª ed. New York: Churchill Livingstone, págs. 746-56
15. Roos, E.M. (1996) "Pharmacodynamics: Mechanisms of drug action and the relationship between drug concentration and effect", en *"Goodman and Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics"* (L.S. Goodman, L.E. Limbird, P.B. Milinoff, A.G. Gilman & P.B. Molinoff) 9ª ed. New York: McGraw Hill, págs. 29-42
16. Rosenfeld, G.C. & D.S Loose- Mitchell (1998) "General principles of drug action", en *"Pharmacology"* (Board review series). 3ª ed. USA: Williams & Wilkins, págs. 1-26

17. Rang, H.P., M.M. Dale & J.M. Ritter (1999) "How drug act: general principles", en *"Pharmacology"* 4ª ed. New York: Churchill Livingstone, págs. 2-19
18. Hoffman, B. B. & R.J. Lefkowitz (1996) "Catecholamines, sympathomimetics and adrenergic receptor", en *"Goodman and Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics"* (L.S. Goodman, L.E. Limbird, P.B. Milinoff, A.G. Gilman & P.B. Molinoff) 9ª ed. New York: McGraw Hill, págs. 199-248
19. Holford, B.B. (1998) "Adrenoceptor Antagonist", en *"Basic & Clinical Pharmacology"* (B.G.Katzung, ed.) 7ª ed, San Francisco: Appleton Lange, págs. 136-152
20. Holford, B.B. (1998) "Adrenoceptor-activating drugs", en *"Basic & Clinical Pharmacology"* (B.G.Katzung, ed.) 7ª ed. San Francisco: Appleton Lange, págs. 118-35
21. Katzung, B.G. (1998) "Cholinoceptor-blocking drugs", en *"Basic & Clinical Pharmacology"* (B.G.Katzung, ed.) 7ª ed. San Francisco: Appleton Lange, págs. 105-18
22. Bourne, H.R. (1998) "Drug receptors & Pharmacodynamics", en *"Basic & Clinical Pharmacology"* (B.G.Katzung, ed.) 7ª ed San Francisco: Appleton Lange, págs. 9-33
23. Linares, A., P.M. Milian & H. Aleman (2001) Medicentro 5 URL disponible <http://capiro.vsl.sld.cu/medicentro>
24. Sherer, J. & D. Nissen (2001) "Mosby Gen Rex", Ed. Mosby, St Lois. Disponible en URL: <http://www.home.mdconsult.com/das/drug/view/12706223>.
25. Marcus, F.Y., L.H. Opie, E.H. Sonnenblick & K. Chatterjee (1995) "Digital y otros agentes inotrópicos", en *"Fármacos en Cardiología"* (L.H. Opie) 4ª ed. México: Interamericana, págs. 156-86
26. Jacobs, R.A. & J.B. Guglielmo (2001) "Antiinfective chemotherapeutic & Antibiotic agent", en *"Lange. Current Medical Diagnosis & Treatment"* (L.M. Tierney, S.J. McPhee & M.A Papadakis, eds.) 40ª ed. New York: Mc Graw-Hill, págs. 1494-537
27. Johnson, M.R. & D.J. Ritchie (2001) "Antimicrobials", en *"The Washington manual of medical therapeutics"* (S.N. Ahya, K. Flood, S. Paranjothi & R.A. Schaiff, eds.). 30ª ed. Washington: Lippincott Williams & Wilkins, págs. 275-78. Disponible en URL: <http://home.mdconsult.com/das/book/12706223/view/949>.
28. Linares Borges, A. (2002) Temas de Antimicrobianos. Colombia: Universidad Simón Bolívar.