

INFORMACION TERAPEUTICA

del Sistema Nacional de Salud

Vol 28–Nº 1-2004

Dirección Internet: <http://www.msc.es/farmacialinfmedic>

SUMARIO

- Interacciones de los fármacos más consumidos.
- Nuevos principios activos: Revisión 2003.
- Informaciones de interés: Indicaciones autorizadas en 2003.

Interacciones de los fármacos más consumidos

De Blas Matas, B*
Laredo Velasco, LM**
Vargas Castrillón, E**

RESUMEN

■ En el área terapéutica farmacológica, las interacciones entre fármacos es un fenómeno frecuente al que debemos prestar atención sólo cuando el resultado de este fenómeno sea una consecuencia clínica beneficiosa o perjudicial para el paciente.

La frecuencia con la que se producen interacciones junto con la gravedad de las mismas son los aspectos que determinan su relevancia clínica. Por ello es preciso conocer algunas características de los fármacos que con más frecuencia interaccionan entre sí, las consecuencias de sus interacciones y los mecanismos de producción para así evitar en lo posible las consecuencias adversas derivadas de dichas interacciones.

PALABRAS CLAVE: Interacciones medicamentosas. Efectos adversos.

Inf Ter Sist Nac Salud 2004; 28: 1-11

INTRODUCCION

Se denominan interacciones medicamentosas aquellas respuestas farmacológicas que no pueden ser explicadas por la acción de un solo fármaco sino que son debidas a los efectos de dos o más sustancias actuando de manera simultánea sobre el organismo. Puede ser que el efecto de un fármaco sea modificado por la administración de otro o puede que ambos fármacos vean modificados sus efectos.

Las consecuencias de las interacciones farmacológicas son variables, unas veces pueden resultar beneficiosas y de hecho se aprovechan en la clínica para obtener un beneficio terapéutico. En estos casos la incidencia de interacción se acerca al 100% de los casos.

Sin embargo, las interacciones que mas preocupan

ABSTRACT

■ Drug-drug interactions are frequent phenomenons which must be taken into account when the clinical outcome is either positive or negative for the patient. The clinical relevance of a particular interaction is determined by the frequency with which it occurs and the importance of the interaction. Because of the potential problems which may arise from interactions, it is important to keep up to date with the most common drug-drug interactions, the consequences of these interactions and the mechanisms involved in order to try to avoid them.

KEY WORDS: Drug interactions. Adverse reactions.

porque complican la evolución clínica del paciente son aquellas cuya consecuencia no resulta beneficiosa sino perjudicial, bien porque aumentan los efectos adversos o bien porque disminuyen el efecto terapéutico perseguido. La *frecuencia* con que una interacción tiene consecuencias desfavorables para el paciente por toxicidad o por ineficacia, junto con otras características determinan la relevancia clínica de la interacción. Otro aspecto muy importante para establecer la relevancia clínica es la *gravedad* del efecto de la interacción y en particular aquellas interacciones con riesgo potencial para la vida del paciente.

El médico debe conocer que fármacos entre los que prescribe pueden experimentar interacciones con mayor frecuencia y en particular reconocer fácilmente aquellas que puedan ser graves.

A pesar de que se ha escrito mucho sobre el tema, la verdadera importancia cuantitativa y cualitativa del problema todavía está por definir. Sí se puede decir que es un tema cada vez mas preocupante pues cada día es mas frecuente la politerapia en muchos casos obligada,

* MIR residente de tercer año.

** Facultativo Especialista de Área.

Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Clínico San Carlos de Madrid.

bien porque el paciente padezca más de una patología, bien por la existencia de una sola enfermedad pero con diversos síntomas que requieran varios tratamientos. Por lo tanto la probabilidad de un paciente sufra interacciones o reacciones adversas aumenta exponencialmente con el número de fármacos que recibe, de manera que los pacientes que toman entre 2 y 5 fármacos tienen un 20% de posibilidades de presentar interacciones y aquellos que reciben más de 6, un 80%.

Por ello y si tenemos en cuenta que el consumo medio de medicamentos en pacientes hospitalizados se sitúa entre los 9-14 fármacos, nos haremos una idea de la importancia que tiene que el médico tenga unas mínimas nociones sobre este tema.

Sin duda podemos asimismo establecer la importancia de su alcance sobre la práctica clínica diaria distinta a la del medio hospitalario como es la atención primaria. Como guía orientativa mostramos al final de este tema una tabla resumen de las interacciones más frecuentes y relevantes en clínica. No podemos olvidar que la mayoría de los datos de interacciones proceden de estudios *in vitro*, en animales de experimentación o incluso realizados en individuos sanos, sin embargo estos son orientativos y nos obligan a tomar una actitud expectante y vigilante cuando un paciente recibe fármacos potencialmente interactivos.

FACTORES QUE AUMENTAN LA PROBABILIDAD DE INTERACCIONES

1. Factores relacionados con el fármaco

En general es más probable que aparezcan interacciones clínicamente significativas si se administran dosis superiores a las habituales, de los fármacos que potencialmente interactúan entre sí, si son ingeridos simultáneamente o con poca diferencia de tiempo entre uno y otro, y cuando el tratamiento continúa durante varios días o semanas. También influye la *vía de administración* de los fármacos interactuantes y la *forma farmacéutica* del medicamento administrado, el hecho de que se administre en forma de solución, o en cubierta entérica o de liberación retardada, puede afectar la posibilidad de interacción, quizá debido a las diferencias de la velocidad de absorción de los preparados.

Así mismo es necesario tener especial cuidado con los fármacos que muestran un *metabolismo* dosis dependiente, como la fenitoína o con un *margen terapéutico* muy estrecho en los que un pequeño incremento en la concentración plasmática puede producir toxicidad, como son los aminoglucósidos, litio, teofilina, digoxina y anticoagulantes orales, mientras que un pequeño descenso puede resultar en pérdida del efecto

terapéutico como por ejemplo, con corticosteroides, quinidina y rifampicina.

2. Factores relacionados con los pacientes

Existen poblaciones específicas de pacientes que presentan un riesgo mayor de padecer interacciones entre fármacos y de sufrir repercusiones clínicas importantes como resultado de la interacción. La mayoría de los pacientes con *enfermedades graves* que precisan muchos fármacos y aquellos con *alteraciones de la función renal y hepática*, tienen una mayor probabilidad de interacción.

También hay *ciertas enfermedades* como el hipotiroidismo, la fibrosis quística o los síndromes de malabsorción que pueden tanto predisponer como proteger al paciente del riesgo de toxicidad. Además hay que tener en cuenta las modificaciones del metabolismo de los fármacos condicionados genéticamente, el consumo de cigarrillos, los hábitos dietéticos y la exposición a productos químicos y otros agentes ambientales que pueden modificar el metabolismo de fármacos.

Respecto a la *edad*, el grupo de pacientes con más alto riesgo son los ancianos, quienes a menudo, reciben un gran número de medicamentos, presentan una disminución de los sistemas de eliminación y presentan múltiples patologías concomitantes, con frecuencia se confunden en la toma de la medicación y son muy susceptibles de padecer interacciones especialmente con fármacos cardiovasculares y psicotrópicos.

MECANISMOS DE PRODUCCIÓN DE LAS INTERACCIONES

Se pueden producir interacciones cuando se añade un fármaco a una pauta terapéutica o cuando se retira uno que ya se estaba administrando. Las diferentes formas de producción de interacciones pueden clasificarse en tres grupos:

1. De carácter farmacéutico.
2. De carácter farmacocinético.
3. De carácter farmacodinámico.

1. Interacciones de carácter farmacéutico

Son aquellas que tienen que ver con *incompatibilidades físico-químicas*. En general se producen fuera del organismo, y son las que impiden mezclar dos o más fármacos en una misma solución, o diluir un fármaco en una determinada solución. Se han demostrado numerosas incompatibilidades y por ello los fármacos no deben mezclarse nunca en la misma jeringa o suero a no ser que se haya demostrado claramente la inexistencia de

este tipo de interacciones. Por ejemplo la ampicilina y la amikacina, la gentamicina y la eritromicina, la heparina y la penicilina G, se inactivan mutuamente mezcladas en la misma solución de perfusión. Por su carácter, se producen principalmente en el ámbito hospitalario y los servicios de Farmacia son fundamentales en su prevención. Algunas normas generales pueden ser útiles en la práctica clínica habitual como: evitar las asociaciones múltiples, mezclar completamente, vigilar la posible aparición de interacción (precipitación, neblina o cambio de color) y minimizar el tiempo entre la asociación y la administración, porque hay muchas sustancias que son compatibles durante un número de horas determinado. Si existen dudas sobre si puede existir incompatibilidad lo mejor es evitar la asociación.

2. Interacciones de carácter farmacocinético

Son las que se producen cuando el fármaco desencadenante de la interacción altera la *absorción, distribución, metabolismo o eliminación* del fármaco afectado, de modo que la consecuencia de dicha interacción será bien un aumento bien una disminución del número de moléculas disponibles para actuar a nivel del órgano efector. Las interacciones a este nivel pueden ser esperadas pero sus repercusiones clínicas son difíciles de predecir, solo algunos pacientes tendrán consecuencias clínicas importantes.

3. Interacciones de carácter farmacodinámico

Se producen a nivel del *mecanismo de acción* del fármaco bien por una modificación en la respuesta del órgano efector, a nivel del receptor farmacológico de los procesos moleculares subsiguientes, o de sistemas fisiológicos diferentes. Como consecuencia aparecen fenómenos de sinergia, antagonismo o potenciación del fármaco afectado por la interacción.

En general los fármacos del mismo grupo suelen ocasionar el mismo tipo de interacciones farmacodinámicas, este tipo de interacciones son más predecibles y podrían evitarse si se conocieran las acciones farmacológicas de las sustancias que se prescriben.

INTERACCIONES DE CARÁCTER FARMACOCINÉTICO

1. INTERACCIONES RELACIONADAS CON LA ABSORCIÓN

Un medicamento puede modificar tanto la cantidad como la velocidad de absorción de otro que se administre simultáneamente. Para medicamentos con una

semivida de eliminación prolongada y en tratamientos de larga duración (como ocurre con los anticoagulantes o los antihipertensivos) el acortamiento o alargamiento de la velocidad de absorción no plantea problemas, porque la velocidad de absorción no suele ser importante; pero en cambio, las modificaciones en la cantidad total del fármaco absorbido sí ocasionarán alteraciones de trascendencia clínica.

Por el contrario para fármacos de semivida corta como la procaína, y para los que se pretende conseguir una alta concentración plasmática durante un corto período de tiempo (como ocurre con los hipnóticos, analgésicos y antibióticos) en estos casos es la velocidad de absorción el factor de mayor importancia, porque lo principal con estos fármacos es conseguir altas concentraciones plasmáticas en el menor tiempo posible.

Las interacciones a nivel de la absorción gastrointestinal pueden producirse por diversos mecanismos: formación de productos insolubles o quelación, modificación de la velocidad de tránsito gastrointestinal, modificación del pH gastrointestinal, destrucción de la flora bacteriana y cambios en el metabolismo intestinal del fármaco (por ejemplo por inducción o inhibición de la actividad del citocromo P₄₅₀ y/o la glicoproteína P de la pared intestinal).

a) Cambios del pH de los líquidos gastrointestinales

Pueden alterar la capacidad de difusión de los fármacos a través del epitelio gastrointestinal. El pH de una solución controla dos de los principales parámetros que determinan la absorción de una sustancia: la solubilidad y el grado de ionización. Pero desafortunadamente, su actuación sobre estos parámetros es inversa (una sustancia básica es más soluble en medio ácido, por lo que se absorbería más rápidamente, pero también está más ionizada por lo que se absorbería peor) por lo que no se pueden realizar generalizaciones. Pero sí debe tenerse en cuenta que como las alteraciones de la solubilidad dependen de la presencia simultánea de ambos medicamentos en el estómago, estas alteraciones se pueden evitar en la mayoría de los casos, simplemente administrando los fármacos con un intervalo de dos o tres horas. Un ejemplo de este proceso es la inhibición de la absorción de las tetraciclinas por la administración de bicarbonato sódico.

b) Variaciones en la motilidad gastrointestinal

Los medicamentos suelen absorberse mejor en el intestino delgado que en el estómago, de forma que la mayoría de los fármacos administrados por vía oral se realiza en la parte proximal del intestino delgado. Por lo tanto, en general, los fármacos que aceleren el vaciamiento gástrico aumentarán la velocidad de absorción

de otras sustancias; y al revés, los medicamentos que disminuyan el vaciamiento gástrico como los anticolinérgicos, antidepresivos y opiáceos, disminuirán la absorción de otros fármacos que se administren simultáneamente.

El aumento de la velocidad de tránsito intestinal, puede disminuir la biodisponibilidad de los fármacos que se absorben lentamente o que se presentan en formas farmacéuticas de “liberación sostenida” pues al pasar el fármaco más deprisa por el intestino puede que no dé tiempo a absorberse.

Por el contrario, la disminución de la motilidad intestinal puede incrementar la absorción (cantidad) de los fármacos que se absorben lentamente, pero puede disminuirla en aquellos que sufren metabolismo intestinal, como por ejemplo la clorpromazina. Además la deficiencia de la motilidad puede disminuir la velocidad de absorción de fármacos poco solubles como el paracetamol.

c) *Quelación*

Es otro factor que puede condicionar los mecanismos de absorción de fármacos, mediante la formación de complejos no absorbibles en la luz gastrointestinal. Ejemplos de fármacos que pueden reaccionar unos con otros formando compuestos que no se absorben son: digoxina, tetraciclinas o prednisona si se administran junto con antiácidos. La colestiramina, una resina de intercambio aniónico, actúa fijando el fármaco (como digoxina o warfarina) impidiendo su absorción. Un ejemplo claro de este fenómeno ampliamente utilizado como antídoto universal en intoxicaciones agudas por sobredosificación de fármacos es el carbón activado, el cual reduce la absorción de muchos fármacos como el ácido acetil salicílico (AAS), paracetamol, fenobarbital y carbamazepina.

d) *Otros mecanismos*

- Algunos fármacos actúan con otros mecanismos, por ejemplo mediante un *efecto tóxico directo* sobre el tubo digestivo. La colchicina o la neomicina, pueden producir un síndrome de malabsorción que, entre otras consecuencias, da lugar a interacciones en la absorción de otros medicamentos administrados.
- Existen otros posibles mecanismos por los que los fármacos pueden interferirse en su proceso absorbivo, pero generalmente no son muy importantes, tan solo merece la pena destacar el uso indiscriminado de antibióticos de amplio espectro como la eritromicina o las tetraciclinas. Este uso puede llegar a *destruir la flora intestinal* e incrementar la biodisponibilidad de aquellos fármacos como la L-Dopa que precisan ser metabolizados por las bacterias intestinales.

2. INTERACCIONES RELACIONADAS CON LA DISTRIBUCIÓN

La distribución de un fármaco en el organismo va a depender de su liposolubilidad, del flujo sanguíneo regional y del grado de fijación a las proteínas. Este tipo de interacciones farmacocinéticas se producen fundamentalmente sobre la unión a las proteínas, plasmáticas o tisulares.

El *desplazamiento de la unión a proteínas* plasmáticas de un fármaco por parte de otro, aumenta la concentración libre del primero de modo que cabe esperar un aumento de su efecto, sin embargo, dado que al aumentar la fracción libre se produce también un aumento de la eliminación (ya sea hepática o renal) suele producirse un nuevo equilibrio por lo que este incremento en sus efectos no suele observarse. Este hecho puede dar lugar a confusiones en la interpretación de las concentraciones de algunos fármacos si determinamos niveles plasmáticos. Por ejemplo cuando el ácido valproico se administra a un paciente en tratamiento con fenitoína, el valproico desplaza a la fenitoína de su unión a las proteínas plasmáticas, con lo que aumenta su fracción libre o activa y además, como la fracción libre es la que se elimina, la concentración total de fenitoína será más baja.

En general, solo tendrán relevancia clínica aquellas interacciones que impliquen a fármacos cuya fracción de unión a proteínas plasmáticas supere el 90% y que, además, tengan un volumen de distribución pequeño, por ejemplo: warfarina, fenitoína.

Otro tipo de interacción relacionado con la distribución se produce a nivel de los tejidos o células y está relacionado con la *dificultad en la penetración o salida del fármaco de su sitio específico de acción*, por ejemplo el verapamilo inhibe la glicoproteína P impidiendo la salida de la célula de algunos citostáticos y aumentando por tanto el efecto de estos a ese nivel. Otro ejemplo sería la interacción que se produce entre la digoxina y la quinidina: la quinidina da lugar a un aumento de las concentraciones séricas de digoxina por desplazamiento de esta de sus puntos de fijación en los tejidos extracardíacos.

3. INTERACCIONES RELACIONADAS CON EL METABOLISMO

Se producen por la capacidad que tienen algunos fármacos para inducir o inhibir las enzimas responsables del metabolismo de otros. La *inducción* de una enzima aumenta la degradación del fármaco implicado de modo que disminuye su concentración pudiendo perderse eficacia terapéutica. Por el contrario, la *inhibición* enzimática da lugar a una disminución del aclaramiento y por lo tanto a un aumento de la concentración plasmática con el correspondiente riesgo de aparición de fenómenos de toxicidad. En ambos casos la interac-

ción depende de distintos factores como pueden ser la semivida de eliminación de los fármacos implicados y las concentraciones de los fármacos responsables de la inducción o inhibición.

– La **inducción enzimática** es un proceso dependiente de la dosis y después de la supresión del agente inductor el efecto puede persistir varias semanas. Los inductores mas potentes de interés clínico son: fenobarbital, rifampicina, difenilhidantoína, carbamazepina, griseofulvina y glutetimida. No hay que olvidar que si los metabolitos del fármaco que se induce son mas activos terapéuticamente que su precursor, los efectos farmacológicos pueden incrementarse. En algunos ocasiones la inducción enzimática se utiliza terapéuticamente; es el caso de la administración de fenobarbital en ciertos casos de hiperbilirrubinemia neonatal y de la ictericia familiar no conjugada –en estos casos se administra el fenobarbital como inductor enzimático para que la bilirrubina se metabolice más deprisa.

Algunos ejemplos de interacciones por inducción enzimática clínicamente significativa, son la reducción del efecto anticoagulante, el fracaso de una contracepción hormonal, la reducción de la eficacia de los corticosteroides utilizados en el tratamiento del asma y la disminución también de la eficacia de un tratamiento inmunosupresor que puede llevar al rechazo de injertos. Además es importante señalar por su frecuencia las complejas interacciones recíprocas que pueden darse entre los antiepilépticos.

– Las interacciones por **inhibición enzimática** con aparición de fenómenos de toxicidad son las que con mayor frecuencia presentan relevancia clínica. La mayor parte de este tipo de interacciones afecta el sistema de oxidasas del citocromo P₄₅₀ (isoenzimas CYP). Otras enzimas cuya inhibición es con frecuencia responsable de interacciones son la xantina-oxidasa, la alcohol-deshidrogenasa y la monoamino-oxidasa.

Los agentes inhibidores mas importantes son: eritromicina, cimetidina, omeprazol, valproato sodico, dextropropoxifeno, anticonceptivos orales, propranolol, cloranfenicol, metronidazol, fenilbutazona y disulfiram. La inhibición del metabolismo va a ser particularmente más relevante en aquellos fármacos que poseen cinética de eliminación de orden cero (dependiente de la dosis) como la fenitoína.

Los fármacos pueden también inhibir enzimas específicas no microsomales, lo que se aprovecha con fines terapéuticos: inhibidores de la acetil colinesterasa en el tratamiento de la miastenia gravis, de la dopa-decarboxilasa en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y de la xantina-oxidasa en el tratamiento de la gota. Esta vía metabólica es responsable de la oxidación de la 6-mercaptopurina y la azatriopina. El alopurinol incrementa por lo tanto sus concentraciones y su toxicidad.

Todas estas interacciones serán mas importantes si la eliminación se realiza por un único proceso, y tendrán menos importancia si existen dos o mas vías de eliminación, a menos que la vía alternativa sea saturable o dé lugar a metabolitos tóxicos. Esta es una razón importante por la cual las interacciones debidas a inducción o inhibición tienen menor importancia clínica de lo que cabría esperar.

4. INTERACCIONES RELACIONADAS CON LA EXCRECIÓN

La excreción de fármacos tiene lugar fundamentalmente a dos niveles, biliar y renal.

– En cuanto a la **eliminación biliar**, los medicamentos pueden interferir en la excrección biliar misma o alterar la circulación enterohepática que sufren numerosos fármacos. Así el probenecid reduce la excrección biliar de la rifampicina.

– En relación a la **eliminación renal**, existen tres posibles fuentes productoras de interacciones farmacocinéticas:

a) *Competición por la secreción tubular activa.-*

El sistema tubular puede secretar activamente y reabsorber pasivamente un número de sustancias. En el túbulo renal hay dos sistemas de transporte activo, uno de fármacos ácidos y otro de fármacos básicos; el uso conjunto de medicamentos del mismo grupo dá lugar a enlentecimiento de su eliminación . Por ejemplo los fármacos ácidos como el aciclovir, fenilbutazona, fenobarbital, furosemida, indometacina, metotrexato, penicilinas, probenecid, salicilatos o tiazidas, compiten por el sistema de secreción activo. Y esta es la base de la utilización del probenecid para prolongar la acción terapéutica de las penicilinas. Pero también pueden originarse efectos adversos como es el caso del incremento de la toxicidad del metotrexato tras la administración de salicilatos. La quinidina, el verapamilo y la amiodarona inhiben la secreción tubular de digoxina, con el riesgo de toxicidad que ello comporta. A nivel del sistema de transporte activo para bases, ocurre algo similar y, por ejemplo la cimetidina inhibe el aclaramiento renal de la procainamida.

b) *Otras interacciones pueden deberse a cambios en el pH urinario.-*

Al igual que ocurría en el tubo digestivo los cambios del pH urinario alteran el grado de ionización de fármacos ácidos o bases débiles y por tanto la posibilidad de reabsorción tubular. De esta forma los fármacos que alcalinizan la orina como el bicarbonato sódico, producen un aumento de la eliminación de fármacos ácidos ya que están más ionizados y se reabsorben con mayor dificultad. Igualmente los fármacos que acidifican la orina, como el cloruro amónico, incrementan la eliminación de las sustancias básicas. De hecho este principio se ha uti-

lizado en el tratamiento de algunas intoxicaciones agudas, como puede ser la intoxicación por fenobarbital, que se trata muchas veces alcalinizando la orina.

c) *También los cambios de volumen de la diuresis podrían producir interacciones.-*

Por ejemplo, el incremento de la diuresis produce un aumento de la eliminación de fármacos que se reabsorben pasivamente en tramos distales de la nefrona.

INTERACCIONES DE CARÁCTER FARMACODINÁMICO

1. *Interacciones a nivel del receptor*

Son las que se producen *entre fármacos* que actúan sobre el mismo receptor farmacológico (como pueden ser los bloqueantes beta y los beta estimulantes).

El desplazamiento de la unión de un fármaco a su receptor por parte de otro fármaco origina una disminución o pérdida del efecto de primero.

Se pueden interferir las acciones de sustancias endógenas como es el caso de los anticolinérgicos, antihistamínicos, curarizantes, bloqueantes adrenérgicos y antiestrógenos; o también se pueden antagonizar las acciones excesivas de otros fármacos.

En la clínica estas interacciones pueden tener utilidad; así actúa la neostigmina que revierte la parálisis muscular inducida por los relajantes no despolarizantes del tipo de la tubocurarina; la naloxona que antagoniza la depresión respiratoria inducida por una sobredosis de opiáceos o el flumazenilo que puede revertir los efectos depresores centrales de las benzodiazepinas.

2. *Fármacos que actúan sobre el mismo sistema fisiológico*

Estas interacciones son las que se producen entre fármacos que actúan sobre el mismo sistema, órgano, célula o enzima, pero por diferentes mecanismos, y pueden originar indistintamente un incremento o una reducción de la respuesta final por ejemplo, los diuréticos

pueden potenciar el efecto de los antihipertensivos.

En el sistema nervioso central se conoce muy bien la potenciación de los efectos depresores de los hipnóticos mediante la administración simultánea de alcohol, opiáceos, antihistamínicos, antidepresivos y ansiolíticos.

En el área cardiovascular, fármacos como los diuréticos o los betabloqueantes potencian los efectos hipotensores de otros antihipertensivos por contrarrestar mecanismos compensadores, lo que constituye la base de su utilización en clínica.

3. *Alteraciones del balance hidroelectrolítico*

Los cambios hidroelectrolíticos que se producen en un organismo como consecuencia de la acción de un fármaco pueden dar lugar a alteraciones en los efectos de otros fármacos, principalmente de aquellos que actúan a nivel del miocardio, la transmisión neuromuscular y el riñón, por ejemplo, la digoxina presenta un elevado potencial arritmogénico en presencia de una hipopotasemia inducida por el empleo de diuréticos.

4. *Interacción a nivel del mecanismo de transporte celular*

Un claro ejemplo de este tipo de interacción lo representan los antidepresivos tricíclicos que, al bloquear la recaptación de noradrenalina a nivel de la terminación nerviosa simpática, potencian los efectos de la adrenalina sobre la tensión arterial.

INTERACCIONES FRECUENTES EN ATENCIÓN PRIMARIA

Son muchas y variadas las posibles interacciones que pueden plantearse diariamente en la práctica clínica en atención primaria. Mostramos a continuación en forma de tabla y distribuidas por grupos terapéuticos algunas de las que consideramos más importantes por su potencial trascendencia clínica, y relacionadas con los fármacos más utilizados en este ámbito.

• ANALGÉSICOS

FÁRMACO	INTERACCIÓN CON	RESULTADO
AAS y salicilatos	Antiácidos	A dosis antiinflamatorias aumenta la excreción de salicilatos, por lo que disminuye su eficacia.
	Corticosteroides	Aumentan la eliminación de salicilatos. El problema suele surgir al disminuir los esteroides, aumenta la concentración de salicilatos con riesgo de toxicidad.
	Etanol	Aumenta el riesgo de lesiones de la mucosa gástrica y se prolonga el tiempo de hemorragia.

• **ANALGÉSICOS (cont.)**

FÁRMACO	INTERACCIÓN CON	RESULTADO
Paracetamol	Etanol	Aumenta el riesgo de hepatotoxicidad.
Petidina	Fenitoína	Disminuye el efecto analgésico y aumenta la toxicidad de norpetidina.

• **ANTIMICROBIANOS**

FÁRMACO	INTERACCIÓN CON	RESULTADO
Ampicilina y amoxicilina	Alopurinol	Aumenta la incidencia de erupción cutánea.
Cefalosporinas	Etanol	Reacción tipo disulfiram.

• **ANTIHIPERTENSIVOS**

FÁRMACO	INTERACCIÓN CON	RESULTADO
Todos los antihipertensivos	AINés	Disminuye el efecto hipotensor.
IECAs	Diuréticos ahorradores de K ⁺ y suplementos de K ⁺	Aumento del riesgo de hiperpotasemia sobre todo en pacientes con insuficiencia renal.
Beta-bloqueantes	Diltiazem, verapamilo	Disminución de la contractilidad cardiaca y de la velocidad de conducción del nodo AV.
	Glucósidos cardiotónicos (digoxina)	Aumenta el riesgo de bradicardia y bloqueo AV.
	Cimetidina, fluoxetina	Aumentan la concentración sérica y los efectos de alprenolol, metoprolol, propranolol y oxprenolol.
Antagonistas del calcio	Cimetidina	Aumento de la concentración sérica y efectos de verapamilo, diltiazem y nifedipino.
	Carbamazepina, fenitoína y fenobarbital	Disminución del efecto de verapamilo y nifedipino por inducción enzimática.

AV: auriculo-ventricular

• **ANTIARRÍTMICOS**

FÁRMACO	INTERACCIÓN CON	RESULTADO
Amiodarona	Beta-bloqueantes	Bradicardia. Paro cardiaco. Fibrilación ventricular.
	Diltiazem y verapamilo	Bradicardia. Disminución del gasto cardiaco
Digoxina	Diuréticos perdedores de K ⁺	La hipopotasemia y la hipomagnesemia aumentan el riesgo de toxicidad digitálica
	Amiodarona, verapamilo, diltiazem, macrólidos.	Aumentan la digoxinemia por disminución del aclaramiento y en algunos casos por aumento de la biodisponibilidad.

• **HIPOCOLESTEROLEMIANTES**

FÁRMACO	INTERACCIÓN CON	RESULTADO
Estatinas	Colestipol, Colestiramina	Disminución de su efecto por disminución de su absorción.
Atorvastatina, lovastatina, simvastatina	Gemfibrozilo, Niacina	Riesgo de rabdomiolisis.
	Diltiazem, Zumo de pomelo	Riesgo de rabdomiolisis.

• **ANTICONCEPTIVOS**

FÁRMACO	INTERACCIÓN CON	RESULTADO
Anticonceptivos orales	Carbamazepina, fenitoína, fenobarbital	Ineficacia anticonceptiva por inducción enzimática.
	Cotrimoxazol	Ineficacia anticonceptiva por mecanismo desconocido.

• **ANTICOAGULANTES**

FÁRMACO	INTERACCIÓN CON	RESULTADO
Anticoagulantes orales (ACO)	Salicilatos y otros AINEs	Se suman los efectos antiagregantes. Aumenta el riesgo de hemorragia digestiva.
	Paracetamol	Aumento del INR con riesgo de sangrado.
	Amoxicilina + ácido clavulánico	Aumento del INR con riesgo de sangrado por destrucción de la flora intestinal productora de vitamina K.
	Cefalosporinas	Provocan hipoprotrombinemia por inhibición de la síntesis de factores de coagulación vitamina K dependientes.
	Ciprofloxacino	Aumento del efecto anticoagulante por inhibición del metabolismo (en algunos pacientes es muy marcado).
	Cimetidina	Aumento del efecto anticoagulante.
	Omeprazol	Aumento del efecto anticoagulante.
	Clofibrato, gemfibrozilo, fluvastatina,lovastatina	Potenciación de los efectos.
	Amiodarona	Riesgo de hipoprotrombinemia y sangrado por inhibición del metabolismo. El hipertiroidismo inducido por amiodarona aumenta la susceptibilidad a la anticoagulación.
	Paroxetina	Aumento del riesgo de sangrado por mecanismo desconocido.
	Fluvoxamina, sertralina	Aumento de la concentración de anticoagulante y prolongación del tiempo de protrombina por inhibición metabólica y desplazamiento de la unión a proteínas plasmáticas.
	Hormonas tiroideas	Aumento del efecto anticoagulante.
	Fenitoína	Aumento del efecto anticoagulante las dos primeras semanas con disminución posterior.
	Carbamazepina	Disminución del efecto anticoagulante por inducción enzimática.
	Colestiramina	Disminuye la absorción del anticoagulante.
Antitiroideos	Disminuyen el catabolismo de los factores de coagulación.	

• **ANTIDEPRESIVOS**

FÁRMACO	INTERACCIÓN CON	RESULTADO
ATC	Cimetidina	En ocasiones aumenta la concentración sérica de antidepresivo y por tanto sus efectos.
	ISRS	Riesgo de toxicidad por aumento de los niveles séricos de ATC.
	IMAO no selectivos	Agitación. Temblor. Fiebre. Coma.
	Etanol	Depresión del SNC. Riesgo de íleo paralítico.
	Carbamazepina, fenitoína	Disminución de los niveles séricos por inducción enzimática.
IMAO no selectivos	Levodopa, alimentos con tiramina, drogas estimulantes	Crisis hipertensiva.
	ATC	Agitación. Temblor. Fiebre. Coma.
	ISRS	Síndrome serotoninérgico.
	Petidina	Excitación, rigidez, hipo o hipertensión, sudoración, coma.
ISRS	Triptanes antimigrañosos	Síndrome serotoninérgico.
	IMAO, ATC, litio, hierba de San Juan	Síndrome serotoninérgico.
	Carbamazepina	Síndrome serotoninérgico.
Litio	AINEs, diuréticos	Aumento de la litemia con riesgo de toxicidad.

ATC: antidepresivos tricíclicos. ISRS: inhibidores de la recaptación de serotonina. IMAO: inhibidores de la monoamino-oxidasa. AINE: antiinflamatorios no esteroideos.

• **ANTIÉPILEPTICOS**

FÁRMACO	INTERACCIÓN CON	RESULTADO
Fenitoína	Cimetidina, fluoxetina, dicumarol, amiodarona, etanol	Aumentan los niveles de fenitoína con riesgo de toxicidad.
	Fenobarbital	Efecto variable.
	Salicilatos	Desplazan la unión a proteínas plasmáticas.
	Vigabatrina	Disminuye los niveles de fenitoína.
	Antiácidos	Disminuyen los niveles de fenitoína.
Fenobarbital	Fenitoína y ácido valproico	Aumentan los niveles de fenobarbital.
	Etanol	De forma aguda aumenta los niveles por inhibición del metabolismo, el consumo crónico los disminuye por inducción del mismo. Depresión del SNC por suma de efectos.
Carbamazepina	Fenitoína y fenobarbital	Reducen la concentración de carbamazepina libre y por tanto su efecto, pero aumentan la de los metabolitos responsables de toxicidad.
	Ácido valproico, Lamotrigina	Aumentan la concentración de los metabolitos responsables de toxicidad.
	Cimetidina, diltiazem, Verapamilo, fluoxetina	Aumentan los niveles de fenitoína con riesgo de toxicidad. La interacción con fluoxetina puede provocar parkinsonismo y síndrome serotoninérgico.
Ácido valproico	Fenitoína, fenobarbital, Carbamazepina	Disminución de los niveles por inducción enzimática.
Lamotrigina	Fenobarbital, carbamazepina, Fenitoína	Disminución de los niveles séricos.
	Ácido valproico	Aumento de los niveles con riesgo de toxicidad.

• ANSIOLÍTICOS E HIPNÓTICOS

FÁRMACO	INTERACCIÓN CON	RESULTADO
Benzodiazepinas en general	Carbamazepina	Disminución de la concentración de la BDZ por inducción del metabolismo con riesgo de ineficacia.
	Antihistamínicos, Antidepresivos, Antipsicóticos, Etanol	Depresión del SNC, por suma de efectos a nivel central o inhibición del metabolismo.
Alprazolam, Midazolam, Triazolam	Cimetidina, verapamilo	Aumento de la concentración de BDZ, sobre todo tras la administración vía oral.

BDZ: benzodiazepina. SNC: sistema nervioso central.

• HIPOGLUCEMIANTES

FÁRMACO	INTERACCIÓN CON	RESULTADO
Sulfonilureas	Beta-bloqueantes	Enmascaran síntomas de hipoglucemia y retrasan la recuperación de ésta. Pueden provocar hipertensión.
	Antiácidos, antiH ₂ , omeprazol	Aumentan la absorción de tolbutamida, glibenclamida y glipizida con riesgo de hipoglucemia.
	Salicilatos	Aumentan la acción hipoglucemiante.
	Clofibrato, fluvastatina	Hipoglucemia.
	Fluoxetina, IMAO no selectivos	Hipoglucemia.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS CON REMEDIOS DE HERBOLARIO

La proporción de pacientes que sigue tratamiento hoy día con algún preparado de origen vegetal con diferentes objetivos terapéuticos no hace sino aumentar. Conviene recordar en todo momento que las sustancias químicas que se pueden aislar en las plantas tienen efectos farmacológicos y son, por tanto, capaces de

interaccionar con los fármacos que se prescriben en la consulta de forma ordinaria. Todos los mecanismos anteriormente descritos son aplicables a los remedios de herbolario.

Por todo ello, es conveniente cuando se realiza la historia farmacológica de un paciente, preguntar explícitamente por este tipo de terapias y tenerlas en cuenta a la hora de prescribir nuevos fármacos.

EXTRACTO DE PLANTA O HIERBA	INTERACCIÓN CON	RESULTADO
Ginkgo biloba	AAS, rofecoxib, warfarina	Se han descrito casos de sangrado.
	Tiazidas	Hipertensión.
Espino (crataegus)	Digoxina	Aumento del efecto inotrópico positivo de la digoxina.
Hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)	Amitriptilina, digoxina, midazolam, simvastatina	Disminución del área bajo la curva con la correspondiente disminución de los efectos farmacológicos.
	Anticonceptivos orales	Sangrado intermenstrual y alteraciones del sangrado menstrual.
	Warfarina	Disminución de los efectos.
	Paroxetina	Letargia y somnolencia
	Sertralina	Síndrome serotoninérgico
Raíz de Ginseng asiático	Warfarina	Disminución del INR
Ajo	Warfarina	Aumento del tiempo de sangrado

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS CON ALIMENTOS

Los alimentos y nutrientes que ingerimos son el sustrato original de los distintos sistemas enzimáticos del organismo por lo que presentan capacidad de inhibir e inducir dichas enzimas de modo que la administración concomitante con algunos fármacos puede dar lugar a interacciones. De hecho, los niveles plasmáticos que alcanza un fármaco están sometidos a la acción de múltiples factores relacionados con los alimentos o la dieta, tanto a nivel de la absorción, como de la distribución, metabolismo y eliminación. Como es obvio subyacen un gran abanico de interacciones cuando el medicamento se administra junto con alimentos; sin embargo no todas ellas son conceptualmente indeseables y deben evitarse cuando se prevea su aparición. Así en ocasiones, hay que indicar que el objetivo que se persigue es precisamente potenciar el efecto del fármaco o bien disminuir los efectos adversos. En este sentido han recibido especial atención en los últimos tiempos la toma de suplementos dietéticos, vitamínicos, sales minerales o bebidas a base de zumos o infusiones.

Algunas de estas interacciones son bien conocidas dada la gravedad de sus efectos, por ejemplo, alimentos ricos en tiramina e IMAO, otras, porque disminuyen claramente los efectos del fármaco, por ejemplo, alimentos ricos en calcio y quinolonas.

Existen otros alimentos que presentan con frecuencia interacciones y que son menos conocidos, pero a los que se está dedicando especial atención en los últimos años, por sus potenciales repercusiones clínicas. Es el caso del zumo de uva y de pomelo los cuales aumentan los niveles séricos de multitud de fármacos debido a ser potentes inhibidores de varias enzimas del grupo del citocromo P₄₅₀.

Las interacciones de fármacos con alimentos y nutrientes no solo afectan a los fármacos sino que también se han documentado carencias de vitaminas y minerales inducidas por el tratamiento con determinados fármacos por ejemplo, el tratamiento con corticosteroides provoca un déficit de vitamina C y los antiepilépticos disminuyen los niveles de vitamina E. Hay múltiples ejemplos de interacción en los que el

alimento es el causante de la interacción y es capaz de modular el efecto de un determinado fármaco. En general la relevancia clínica de estas interacciones depende del grado en que el alimento es capaz de alterar de manera significativa alguno de los procesos farmacocinéticos de cada uno de los fármacos prescritos.

BIBLIOGRAFÍA

1. de Cos MA. *Interacciones de fármacos y sus implicaciones clínicas*. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A (eds). *Farmacología Humana*. 4ª edición. Barcelona: Masson, 2003; 175-188.
2. Quinn Di, Ray RO. *Clinically important drug interactions*. En: Speight TM, Holford NHG (eds) *Avery's Drug Treatment*, 4ª ed. Auckland: Adis International, 1997, pp:301-338.
3. Dresser GK, Spence JD, Bailey DG. Pharmacokinetic-pharmacodynamic consequences and clinical relevance of cytochrome P₄₅₀3A4 inhibition. *Clin Pharmacokinet* 2000;38:41-57.
4. Patsalos PN, Duncan JS. Antiepileptic drugs. A review of clinically significant drug interactions. *Drug Safety* 1993; 9:156-184.
5. Hansten PD, Horn JT. *Pharmacokinetic drug interaction: mechanisms and clinical characteristics*. EN Hansten PD, Horn JT (eds). *Hansten&Horn's drug interactions analysis and management*. St. Louis: Facts and Comparison, 2001. pp.PM1-PM17
6. Ivan H Stocley. *Drug Interactions. A source book of adverse interactions, their mechanisms, clinical importance and management*. Fourth edition. The Pharmaceutical Press.1996.
7. Moro C. Interacciones farmacológicas clínicamente relevantes. En: Manual del residente de farmacología clínica. Sociedad Española de Farmacología clínica. 2002.
8. Montoro JB, Salgado A. *Interacciones Fármacos-Alimentos*. Rubes Editorial, S.L Barcelona 1999.
9. De Smet PAGM. Herbal Remedies. *N Engl J Med* 2002; 347: 2046-2056.
10. Sorensen JM. Herb-drug, Food-drug, Nutrient-drug, and Drug-drug interactions: mechanisms involved and their medical implications. *J Altern Complement Med* 2002; 3: 293-305.