



Interacciones de los Medicamentos

Santiago Cuéllar Rodríguez
Manuel Núñez Parrilla
Carlos Raposo Simón

Interacciones de los Medicamentos (I)

ASPECTOS GENERALES

INTRODUCCIÓN

La Farmacoterapia implica el manejo, en condiciones controladas, de sustancias de actividad farmacológica probada. Por ello, la administración coincidente en el tiempo (de la acción y/o de paso por el organismo) de dos o más medicamentos implica, de hecho, la pérdida de tales condiciones controladas.

En definitiva, lo que ocurre con la irrupción de un segundo medicamento en el tratamiento de un paciente dado es que se pueden producir unos resultados que no se esperan y casi nunca se desean. Por este motivo, el capítulo de las interacciones entre medicamentos puede considerarse como una parte integrante de los efectos adversos de los fármacos.

CONCEPTO

Una interacción farmacológica se puede definir como cualquier alteración, en el sentido que sea, de la respuesta previsible a la acción de un fármaco, que sea consecuencia de la acción concurrente en el organismo de otra sustancia química no producida por el mismo. En esta definición caben las interacciones producidas entre dos o más medicamentos, así como aquéllas desarrolladas entre un medicamento y productos tan diversos como alimentos, pesticidas o cualquier otra sustancia susceptible de estar en contacto directo con el ser humano (tabaco, alcohol, etc.).

Por contra, se excluyen del capítulo de interacciones farmacológicas las modificaciones producidas por los medicamentos en los resultados obtenidos en los análisis clínicos (interferencias analíticas) y la inactivación de fármacos por procesos físicos y/o químicos previos a su administración (incompatibilidades farmacotécnicas).

INCIDENCIA DE LAS INTERACCIONES EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

Varía notablemente según una amplia diversidad de factores, como se verá en el epígrafe siguiente; quizás el más importante sea el entorno clínico en el que se produce la terapéutica. Así, es mucho

más habitual la polifarmacia a nivel hospitalario que a nivel ambulatorio. También hay que considerar que, normalmente, los pacientes hospitalarios se hallan en situaciones fisiopatológicas mucho más comprometidas que los ambulatorios, por lo que las consecuencias clínicas de las interacciones son potencialmente más importantes.

Sin embargo, el control clínico realizado en un medio hospitalario es más estrecho que en el ambulatorio, lo que permite detectar y prevenir o paliar los efectos de buena parte de las posibles interacciones. Por otro lado, la prescripción de medicamentos está mucho más encauzada y, en la mayoría de los casos, sólo hay un prescriptor.

Tras el análisis de diversos estudios farmacoepidemiológicos podemos cifrar la frecuencia de interacciones entre el 6 y el 9% de todos los tratamientos farmacológicos con más de un medicamento. En esta línea, un amplio estudio realizado por encargo de la Asociación Médica Americana⁽¹⁾, llevado a cabo sobre más de 40.000 pacientes, nos proporciona la cifra de una interacción por cada 13 tratamientos (7,7%).

El hecho de que exista interacción farmacológica no implica necesariamente que ésta tenga consecuencias clínicas para el paciente. Este punto ha sido abordado por diversos autores, siendo uno de los trabajos más clásicos el realizado por Puckett⁽²⁾, que estudió de forma prospectiva a 2.422 pacientes hospitalarios durante un período de dos meses, lo que supone el análisis de más de 25.000 días de hospitalización. En este estudio se detectaron asociaciones medicamentosas con riesgo potencial de interacción en el 5% de los pacientes, aunque en sólo el 6,2% de tales casos se atribuyó significación clínica a la misma. Esto supone que apenas un 0,3% de la muestra estudiada se vió clínicamente afectada por una interacción farmacológica.

Al estudiar poblaciones de pacientes más homogéneas, los resultados pueden resultar más representativos. Adams⁽³⁾ analizó a un grupo de 1.094 ancianos ingresados en un departamento hospitalario de accidentes y emergencias. A estos pacientes se les interrogó acerca de sus tratamientos, arrojando un número medio de fármacos empleados por paciente y día de 2,2. Al final del estudio se identificaron 356 posibles interacciones, que afectaban a 216 pacientes, lo que supone un 20% del colectivo analizado. Del total de interacciones detectadas, un 57% eran claramente indeseables desde un punto de vista

clínico, y en un 3% suponían un claro riesgo de complicaciones clínicas severas o incluso de muerte para el paciente.

En términos generales, se admite⁽⁴⁾ que sólo una de cada cinco interacciones (20%) da lugar a efectos observables clínicamente y, dentro de éstas, sólo un 10% es susceptible de tener consecuencias clínicas graves.

FACTORES QUE CONTRIBUYEN A LA APARICIÓN DE INTERACCIONES

Como se ha indicado, son múltiples los factores que afectan a la incidencia de las interacciones farmacológicas. Pueden clasificarse en dos grandes grupos:

- Factores ligados a la terapéutica.
- Factores ligados al paciente.

Entre los factores ligados a la terapéutica, los más destacados son el entorno clínico, la actividad farmacológica múltiple de los fármacos empleados, la prescripción múltiple de medicamentos, la automedicación, el incumplimiento terapéutico y el empleo de alcohol, tabaco y/o sustancias farmacológicas de abuso.

El entorno clínico, ambulatorio u hospitalario, resulta determinante; así, el paciente ambulatorio suele estar afectado por un menor número de patologías que, además, suelen ser menos graves, por lo que las interacciones, en caso de producirse, suelen tener repercusiones clínicas menos severas. También utiliza menos medicamentos conjuntamente, con lo que el riesgo de interacciones es menor. Sin embargo, el paciente ambulatorio está menos controlado clínicamente que el hospitalario.

La actividad farmacológica múltiple de los fármacos empleados determina la capacidad para influir sobre diversos sistemas orgánicos, potenciando así el riesgo de poder interactuar con otros medicamentos. Son numerosos los medicamentos capaces de actuar sobre diversos tipos de receptores biológicos, así como de afectar al funcionamiento de mecanismos orgánicos de absorción, distribución y/o eliminación de sustancias.

La prescripción múltiple de medicamentos viene determinada por la no infrecuente condición de precisar la atención de diversos médicos especialistas, además del generalista (de familia) y del farma-

céutico. La descoordinación en la prescripción de medicamentos es frecuente en el medio ambulatorio.

La automedicación implica un cierto grado de descontrol clínico, agravado por el hecho de que, con frecuencia, el paciente no identifica a determinados medicamentos de uso común (analgésicos, antitérmicos, anestésicos locales, etc.) como medicamentos y, por ello, suele dejar de tomar ciertas medidas de precaución, como es informar a su médico o farmacéutico de tal consumo.

Aunque el incumplimiento terapéutico se traduce, generalmente, en que el paciente no toma la suficiente cantidad de medicamento, en ocasiones puede ocurrir lo contrario, incrementando por sí mismo las dosis empleadas, bien por prejuicios sobre la preparación de su médico, por pretender acortar la duración del tratamiento o por intentar obtener un mayor efecto terapéutico.

Finalmente, el empleo de tabaco, alcohol y/o sustancias de abuso supone la aparición de nuevas vías de alteración de las condiciones orgánicas en las que ha de actuar un medicamento dado que, además, podría interactuar directamente con aquellas sustancias.

Los factores ligados a los pacientes pueden ser divididos en dos apartados, que son las variables interindividuales y las intraindividuales. Entre las primeras cabe citar la edad, la presencia concomitante de varias enfermedades y la obesidad. Por su parte, entre las variables intraindividuales, las más importantes son las derivadas de la cronofarmacocinética y las derivadas de la farmacogenética. Todas ellas serán analizadas al final del capítulo.

INTERPRETACIÓN DE LA INFORMACIÓN CLÍNICA SOBRE INTERACCIONES

El hecho de que una interacción haya sido descrita en una revista científica no supone que los resultados constituyan una verdad irrefutable o sean generalizables al resto de la población. La evaluación del grado de representatividad de un caso clínico aislado o de un ensayo clínico sistematizado es una cuestión muy compleja, que no debería ser abordado por personal no especializado. Es aun más importante no extrapolar los resultados obtenidos en una prueba de laboratorio directamente a los seres humanos. Este tipo de estudios sólo tiene un carácter orientativo y muy raramente pueden considerarse como predictivos.

Otro hecho que merece una especial mención es la ausencia de datos clínicos. La no descripción previa de una interacción no supone que la misma no pueda llegar a producirse.

Son diversos los motivos que pueden “ocultar” una interacción:

- Las manifestaciones clínicas de la interacción pueden pasar desapercibidas o ser confundidas con los efectos adversos inducidos por un determinado fármaco.
- La evolución y las consecuencias clínicas pueden ser muy variables, según el paciente en el que se produce la interacción.
- No todas las repercusiones clínicas de las interacciones tienen una evolución rápida. El tiempo preciso para que se establezca una interacción o se manifieste puede variar enormemente. Hay casos en los que transcurren hasta cinco semanas antes de que haya manifestaciones clínicas observables.
- En ocasiones, las consecuencias clínicas de una interacción sólo se detectan cuando uno de los dos fármacos deja de administrarse al paciente.
- Las dosis empleadas son determinantes en una buena proporción de casos para la aparición y la gravedad de las consecuencias clínicas.

¿CÓMO REDUCIR EL RIESGO DE INTERACCIÓN?

Existen una serie de medidas que pueden reducir la probabilidad de que se produzca una interacción y/o las consecuencias de esta última en el caso de que se produzca. Las más importantes son:

- Analizar las propiedades farmacológicas y farmacocinéticas básicas de los medicamentos utilizados por el paciente.
- Evitar, en la medida de lo posible, las terapias farmacológicas complejas.
- Conocer el historial farmacológico del paciente, incluidos los fármacos usados en automedicación.
- Identificar los distintos factores de riesgo (se han mencionado en epígrafes anteriores).
- Individualizar el tratamiento para cada paciente, en especial, en lo referido a la dosificación.

- Promocionar la educación farmacológica del paciente, haciendo especial hincapié en la necesidad del control del consumo de medicamentos, y los riesgos que implica la pérdida de tal control.
- Monitorizar el tratamiento de acuerdo con los medios disponibles.
- Sugerir alternativas farmacológicas, siempre que ello sea posible, cuando se detecte una potencial interacción.

MECANISMOS BIOLÓGICOS IMPLICADOS EN LAS INTERACCIONES

En muchas interacciones descritas en la práctica clínica se desconocen, actualmente, los motivos por los que se producen. Sin embargo, en un creciente número de casos se han establecido los mecanismos biológicos que determinan su desarrollo. El conocimiento de esos mecanismos responsables de las interacciones se hace indispensable para poder interpretar, prevenir y/o tratar cada una de las conocidas. Pero, además, este conocimiento permite predecir en determinados casos y con un cierto grado de fiabilidad la existencia de interacciones no descritas con anterioridad.

Básicamente, los factores que determinan la actividad biológica de un medicamento son los mismos que están implicados en la génesis de una interacción, y pueden ser catalogados en dos grupos (**Figura 1**).

1. Transporte del fármaco por el organismo (factores farmacocinéticos): engloba los fenómenos que van desde el ingreso del fármaco en el organismo hasta su eliminación definitiva.

Los eventos que más específicamente suelen estar implicados en las interacciones son:

- Absorción: cantidad absorbida y velocidad de absorción.
- Distribución: movimiento del fármaco activo al lugar de acción, a otros tejidos o permanencia en la sangre en forma latente (unido a proteínas plasmáticas).
- Eliminación: desaparición paulatina del medicamento. El organismo utiliza dos tipos genéricos de métodos:

Físico: excreción, conjuntamente con los productos de desecho del organismo (orina, heces, sudor, etc.).

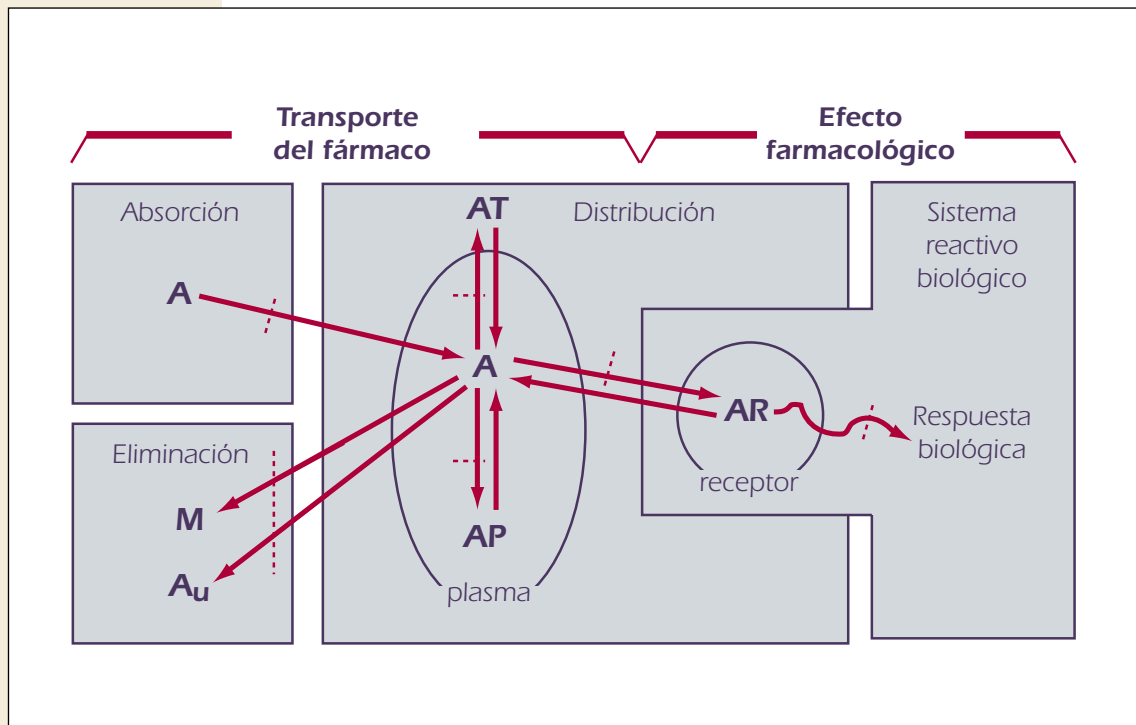


Figura 1. Mecanismos biológicos implicados en las interacciones.

Químico: transformación del fármaco mediante reacciones químicas, realizadas en órganos y tejidos especializados (hígado, intestino...).

2. Efectos del fármaco sobre el organismo (factores farmacodinámicos): referidos a los efectos biológicos de cada medicamento, no sólo en relación a su utilidad terapéutica sino a la globalidad de las acciones.

INTERACCIONES EN LA ABSORCIÓN

Las interacciones que se producen durante la fase de absorción conducen, al menos, a alguno de los siguientes efectos (**Figura 2**):

Aumento o reducción de la cantidad total de fármaco absorbida (F). Un aumento o una disminución de la fracción absorbida equivale a la administración de una dosis superior o inferior a la necesaria, con lo que esto implica.

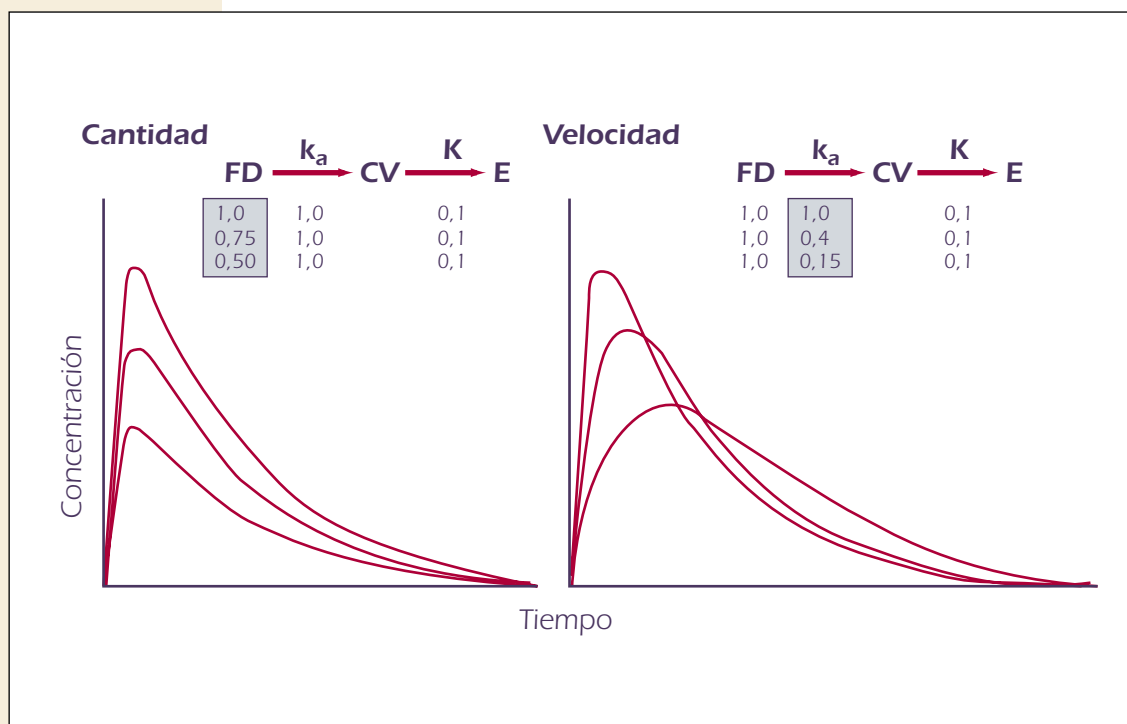


Figura 2. Curvas de niveles plasmáticos.

Aumento o reducción de la velocidad de absorción (k_a). Si la velocidad es muy reducida puede ocurrir que:

- No se alcancen los niveles plasmáticos terapéuticos (antiepilépticos, antiinfecciosos).
- Se retrase la aparición del efecto terapéutico (analgésicos, hipnóticos, etc.).
- La formulación actúe, de hecho, como si fuera de “liberación retardada”, prolongando el efecto durante más tiempo del preciso (hipnóticos, relajantes, etc.).

Existen numerosas maneras por las que se pueden modificar la velocidad y la cantidad de absorción (**Figura 3**). Para la mayoría de los medicamentos administrados por vía oral, el proceso determinante para su absorción digestiva es la difusión pasiva (sólo las sustancias no ionizadas pueden atravesar barreras biológicas), que depende básicamente del pH del medio (puede ser alterado por numerosos fármacos).

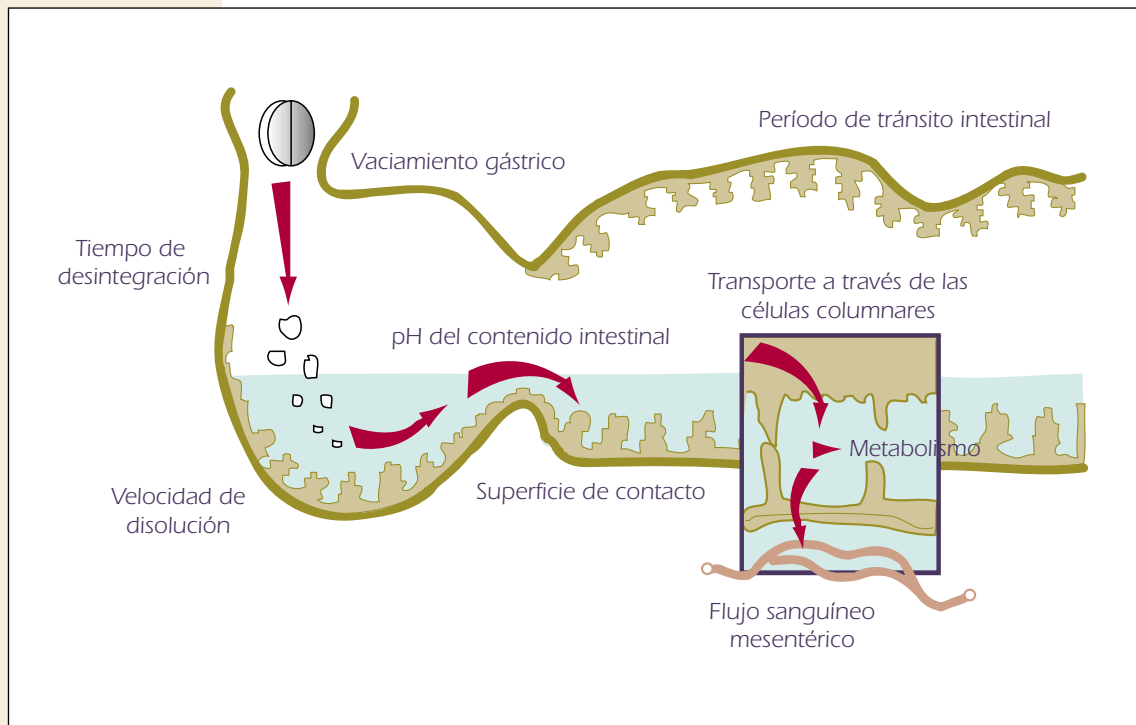


Figura 3. Interacciones de la absorción digestiva.

Ciertos medicamentos (anticolinérgicos, opiáceos) reducen la velocidad de vaciamiento gástrico y el peristaltismo intestinal, mientras que otros pueden incrementarlos (ortoprámidas), afectando de forma significativa la absorción digestiva de otros medicamentos.

Ciertas sales de metales di y trivalentes (calcio, magnesio, aluminio, etc.) pueden producir compuestos de coordinación muy insolubles e inadsorbibles con determinados fármacos (tetraciclinas, fluoroquinolonas, etc.), reduciendo de forma muy marcada la absorción oral de éstos.

En determinadas situaciones, dos fármacos pueden interactuar directamente entre sí en el intestino, inactivándose uno o ambos. Asimismo, son frecuentes los casos de adsorción de sustancias por parte de los productos poliméricos (resinas de intercambio iónico), que impiden la correcta absorción digestiva de otros medicamentos (digoxina, etc.).

Muchos medicamentos muestran un grado de absorción digestiva inferior al normal cuando se administran conjuntamente con los alimentos. Normalmente, esto no tiene demasiadas repercusiones, salvo en casos en los que el medicamento en cuestión tenga un margen terapéutico estrecho. El tipo de alimentos también puede influir en el grado y velocidad de absorción de determinados fármacos, tal y como ocurre con las grasas y ciertos medicamentos muy lipófilos (griseofulvina), que pueden experimentar un notable incremento de la absorción digestiva.

En algunas ocasiones pueden existir ciertos procesos metabólicos, para algunos medicamentos, a nivel de la pared intestinal y que pueden ser alterados por otros fármacos.

Se han descrito numerosos casos en los que determinados fármacos inducen una reducción de la absorción de determinados componentes de la dieta, especialmente vitaminas. También puede ocurrir que algunos de los nutrientes afecten a la actividad farmacológica de ciertos medicamentos (como la vitamina K y los anticoagulantes cumarínicos).

Finalmente, no se debe olvidar la posibilidad de que otras vías de absorción, además de la digestiva, puedan verse alteradas por la acción de otros fármacos o sustancias de uso común. Es el caso de la reducción de absorción intradérmica de insulina por efecto de la vasoconstricción periférica inducida por el tabaco.

INTERACCIONES EN LA DISTRIBUCIÓN

La distribución de los medicamentos en el organismo depende básicamente de cuatro factores:

- Afinidad relativa del medicamento hacia los tejidos y la sangre.
- Flujo sanguíneo en cada punto del organismo.
- Grado de unión del medicamento a las proteínas presentes en el plasma sanguíneo.
- Existencia de procesos específicos de transporte activo.

De todos ellos, el implicado con más frecuencia en los mecanismos de interacción farmacológica es el relativo a la unión de los fármacos con las proteínas plasmáticas (especialmente, albúmina). Esta unión suele tener un carácter muy específico y selectivo. Una misma molécula de albúmina puede estar unida a varias moléculas

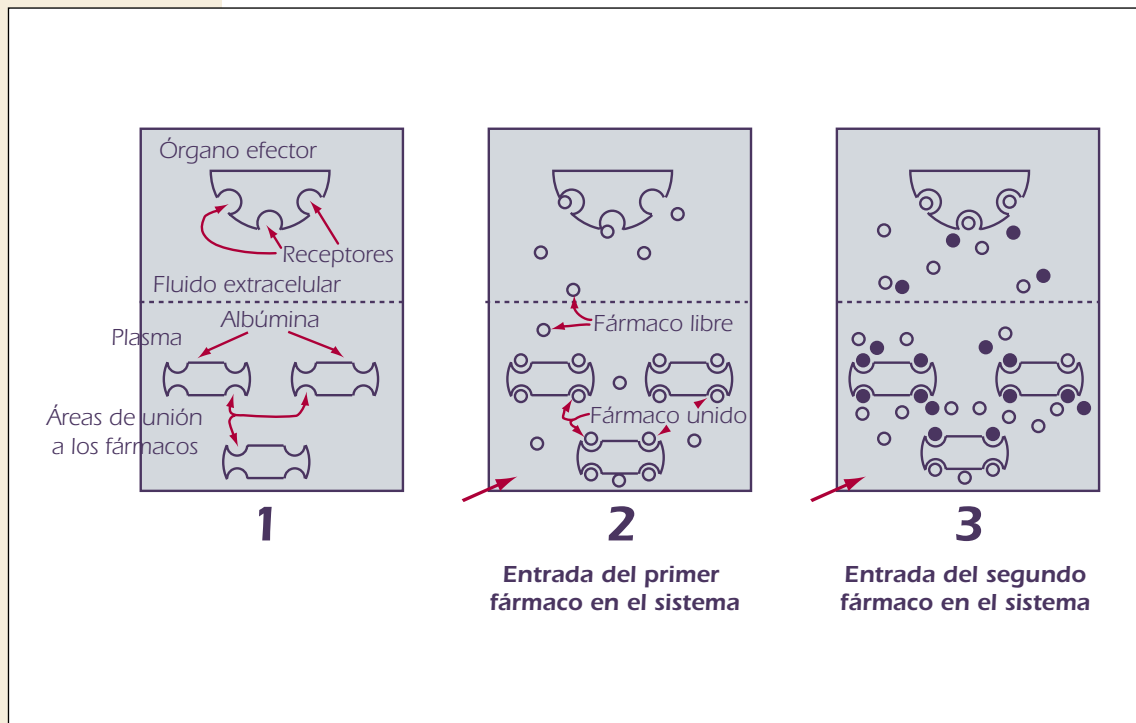


Figura 4. Desplazamiento de fármacos de las proteínas plasmáticas.

de un mismo medicamento o de varios diferentes. Sin embargo, los puntos o zonas de la molécula de albúmina capaces de mantener uniones con los fármacos son limitados y, en presencia de varios tipos diferentes, se puede establecer una competición entre los diversos fármacos, siendo desplazados aquéllos con menor afinidad por la albúmina. Esto provoca un incremento de los niveles de fármaco libre en sangre (**Figura 4**), que es la forma farmacológica y toxicológicamente activa del medicamento, además de ser la única eliminable (la fracción ligada a las proteínas no es metabolizada ni excretada).

Este tipo de interacciones sólo tiene importancia clínica para aquellos medicamentos que presenten un elevado grado de unión a proteínas plasmáticas (por encima del 90%), ya que en ellos cualquier pequeño desplazamiento de la albúmina plasmática se traduce en un brusco incremento de la fracción libre. Como ejemplo de esto último basta indicar que, en un fármaco que tenga un grado de unión a proteínas plasmáticas del 95%, un simple desplazamiento del 5% de la

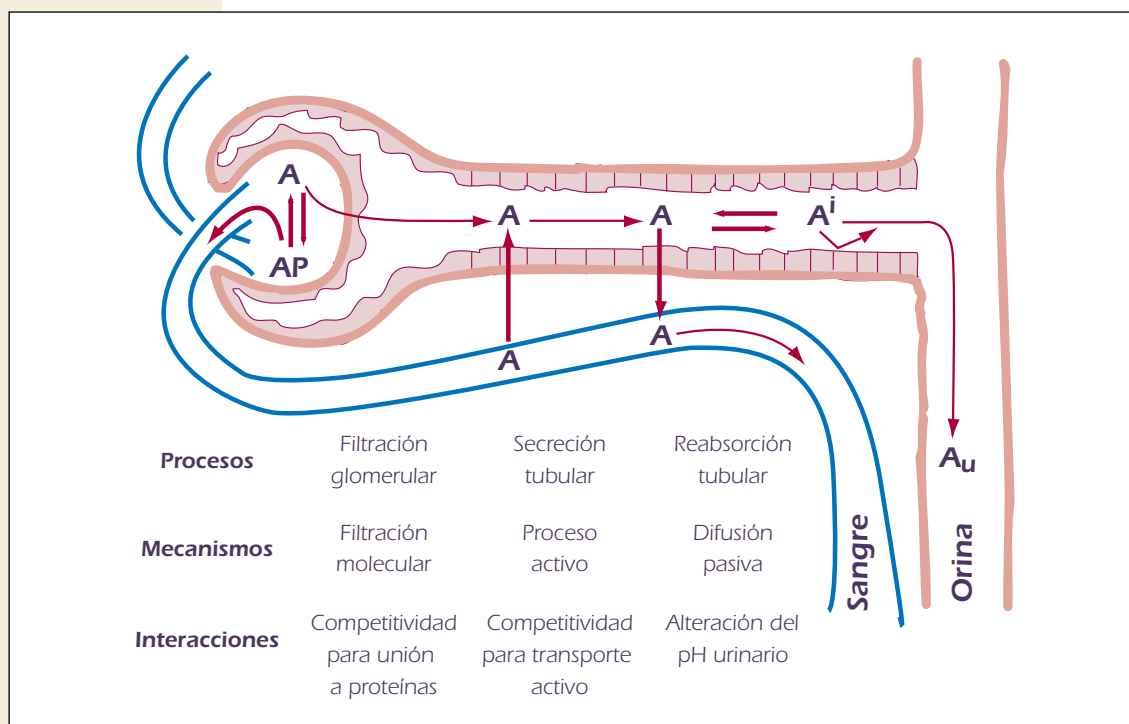


Figura 5. Mecanismos de excreción urinaria de fármacos.

fracción unida a la albúmina, supone un incremento del 100% (se pasa del 5 al 10%) en los niveles plasmáticos de fármaco libre (activo).

En ocasiones, algunos productos endógenos pueden competir con los fármacos por sus uniones a la albúmina. Así, un brusco incremento de la concentración de ácidos grasos libres en sangre (provocada por la activación de una lipasa, inducida por heparina) podría desplazar al diazepam de sus uniones proteicas, provocando de esta forma un notable incremento de la actividad sedante de este último fármaco.

INTERACCIONES EN LA ELIMINACIÓN FÍSICA (EXCRECIÓN)

Una parte muy importante de los medicamentos son excretados sin modificar, y la forma más común es por la orina, mediante el filtro renal. Existen tres mecanismos básicos de excreción urinaria de medicamentos (**Figura 5**):

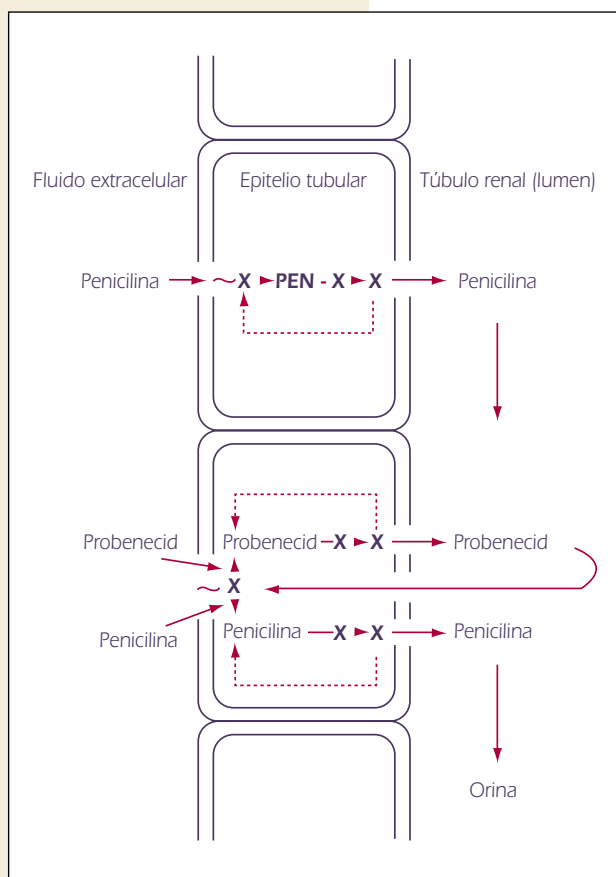


Figura 6. Competición por un mismo mecanismo de secreción tubular activa.

Filtración glomerular: es un proceso por el que la fracción de fármaco presente en la sangre, pero no unido a las proteínas plasmáticas, es filtrado en los glomérulos renales. Por consiguiente, aquellos medicamentos con bajo grado de unión a las proteínas plasmáticas podrían ver afectado su grado de eliminación urinaria por acción de otros que afecten al flujo sanguíneo renal (llega más o menos sangre y, por tanto, se filtra y elimina más o menos medicamento).

Reabsorción tubular pasiva: una vez filtrado el fármaco, éste se concentra progresivamente en la orina (al reabsorberse el agua a lo largo de la nefrona). Por ello, se establece un gradiente de concentración (del fármaco) entre orina y sangre. Si el medicamento es liposoluble y está sin ionizar, será teóricamente capaz de atravesar el epitelio tubular, siendo reabsorbido (pasando de nuevo al torrente sanguíneo) de una forma pasiva (por simple difusión).

El grado de ionización que presente el fármaco en la orina es decisivo para el proceso. Cualquier cambio en el pH de la orina puede determinar una variación (aumento o disminución) del grado de ionización del fármaco en la orina, facilitando o reduciendo su reabsorción tubular. En la práctica, este efecto sólo tiene significación clínica cuando la constante de disociación del fármaco

(pK_a) está comprendida entre 3 y 7,5 para las sustancias de carácter ácido, y entre 7,5 y 10,5 para aquellas de carácter básico.

Secreción tubular activa: muchos medicamentos son transportados por moléculas específicas desde la sangre hasta el interior de los túbulos urinarios. Este proceso, conocido como transporte activo (porque necesita el aporte de energía), tiene dos modalidades, según sean ácidos o bases. Dado que el número de mecanismos es muy limitado, es razonable considerar la posibilidad de que dos sustancias diferentes puedan competir entre sí por un mismo mecanismo excretor, haciendo que uno de ellos quede retenido en el organismo (**Figura 6**).

INTERACCIONES EN LA ELIMINACIÓN QUÍMICA

Muchos medicamentos, especialmente aquéllos más lipófilos, necesitan ser transformados químicamente para hacerlos más hidrosolubles y más fácilmente eliminables por el organismo (generalmente, con la orina). Aunque el metabolismo, entendido como la alteración química de un medicamento -generalmente por acción de una o más enzimas-, puede producirse prácticamente en todos los órganos y tejidos del organismo, es el hígado el órgano donde tiene lugar casi siempre este tipo de procesos.

La mayoría de las enzimas o sistemas enzimáticos se encuentran situados en las membranas del retículo endoplásmico de los hepatocitos. La actividad enzimática a este nivel se encuentra normalmente disminuida en niños pequeños y en ancianos.

Buena parte de estas enzimas son de tipo oxidativo (oxidاسas, hidroxilasas, etc.), la mayoría de las cuales requieren la presencia de cofactores como el NADPH y el citocromo P450 (una proteína que contiene un grupo hemo). Las transformaciones no enzimáticas son realizadas mediante reacciones de conjugación, formando derivados glucurónidos, sulfatos, etc.

Inducción enzimática: existe un cierto número de medicamentos (entre ellos destacan la rifampicina y el alcohol) capaces de actuar sobre los hepatocitos, incrementando el tamaño y el contenido enzimático del retículo endoplásmico y, derivado de ello, potenciando la tasa de metabolismo de todos aquellos fármacos que utilizan esta vía como forma mayoritaria de eliminación orgánica.

En definitiva, lo que se produce es una rápida reducción de los niveles biológicos del fármaco metabolizado y, con ello, de su eficacia terapéutica. Algunos fármacos son capaces de autoinducir su propio metabolismo (clotrimazol), lo que impide su uso sistémico.

Inhibición enzimática: supone un bloqueo, casi siempre selectivo, de determinadas enzimas o de cofactores enzimáticos implicados en el metabolismo de determinados medicamentos.

El efecto supone una acumulación orgánica de estos últimos, con riesgo de intoxicación. El citocromo P450 es bloqueado selectivamente (aunque con diferente intensidad y duración) por cimetidina,

ciprofloxacina, omeprazol y otros medicamentos, afectando al metabolismo de un gran número de fármacos. En algunos casos, la inhibición enzimática afecta muy selectivamente a sistemas específicos, como la xantina oxidasa implicada en la producción de ácido úrico (objetivo farmacológico del alopurinol), pero también en el metabolismo de ciertos citostáticos (azatioprina, mercaptopurina).

INTERACCIONES FARMACODINÁMICAS

Una vez que un fármaco y/o sus metabolitos farmacológicamente activos llegan hasta el receptor biológico o el área donde ejerce su efecto, puede ocurrir que un segundo medicamento altere el efecto farmacológico del primero. Algunas de las vías básicas en que esto puede suceder son:

Antagonismo competitivo por un mismo receptor biológico: constituye la forma más obvia de interacción. Es el caso de fármacos con efectos opuestos (agonismo-antagonismo) o, incluso, con efectos similares pero con diferente afinidad hacia un mismo receptor (agonismo o antagonismo parcial).

Antagonismo no competitivo (alteración del funcionamiento de un receptor): determinados medicamentos producen alteraciones del entorno bioquímico de ciertos receptores, modulando su respuesta a la acción de otros medicamentos.

Es el caso típico de los diuréticos de alto techo (que producen depleción de potasio) y los cardiotónicos digitálicos (que actúan sobre la bomba sodio-potasio de las células miocárdicas).

Alteración de la respuesta de un receptor: producida, en algunas ocasiones, por un bloqueo o inducción de enzimas metabolizadoras específicas en el lugar mismo de la acción (colinesterasa, MAO, etc.), por una disminución o potenciación de la síntesis de determinados mensajeros o transmisores químicos, o por un bloqueo o facilitación de la captación de los mismos.

Efectos directos sobre los órganos, los tejidos o bien las células efectoras: se trata de aquellos casos de potenciación de los efectos (farmacológicos y toxicológicos) a través de mecanismos independientes entre sí.

INCIDENCIA DE LAS CARACTERÍSTICAS FISIOPATOLÓGICAS EN EL DESARROLLO DE LAS INTERACCIONES

Las llamadas constantes farmacocinéticas de los medicamentos son, en realidad, valores promediados, representativos de una mayoría de la población; además, existen acusadas variaciones inter-individuales de los parámetros farmacocinéticos, incluso entre poblaciones homogéneas. Las más importantes son la edad, la existencia de determinados estados patológicos, la obesidad y los factores farmacogenéticos. A lo enunciado hay que añadir las variaciones intra-individuales, es decir, las que se registran en un mismo individuo a lo largo de determinados períodos de tiempo, lo que se conoce como cronofarmacocinética.

Edad: el grado de madurez funcional o de degeneración orgánica son determinantes en los aspectos farmacocinéticos de las personas. Así, por ejemplo, en la distribución orgánica se aprecian importantes diferencias en los niños en relación a los adultos. Esto se debe a la distinta proporción de agua en los organismos, especialmente a nivel extracelular (donde se distribuyen de forma mayoritaria los medicamentos). Asimismo, en los niños pequeños el grado de unión a las proteínas plasmáticas es inferior que en los adultos.

También en los niños menores de 3 años la función renal está limitada, por lo que las interacciones a nivel de excreción urinaria pueden ser más problemáticas que en los adultos. Por su parte, los ancianos presentan niveles más bajos de albúmina plasmática, y sus capacidades de aclaramiento renal y hepático están mermadas.

Estados patológicos: existe un buen número de alteraciones patológicas (quemaduras, hepatitis, insuficiencia cardíaca, etc.) susceptibles de reducir los niveles de albúmina plasmática, incrementando con ello los riesgos de interacción por desplazamiento de los puntos de fijación de ciertos medicamentos a la albúmina. Asimismo, determinados cuadros pueden alterar la capacidad eliminadora del hígado y/o de los riñones.

Obesidad: las personas obesas presentan volúmenes de distribución y períodos de eliminación mucho mayores, especialmente en lo que se refiere a los medicamentos lipofílicos (como son la mayoría de los fármacos empleados en neuropsiquiatría).

Farmacogenética: las diferencias en el metabolismo de un mismo medicamento por pacientes con determinantes genéticos diversos, puede alcanzar valores clínicamente importantes. Generalmente, las peculiaridades farmacogenéticas se refieren a la ausencia o actividad deficiente de una o varias enzimas implicadas en el metabolismo de medicamentos. El ejemplo más típico de esto último se refiere a la capacidad acetiladora (lenta o rápida) de ciertos fármacos como la isoniazida.

Cronofarmacocinética: los perfiles de las curvas de niveles plasmáticos de un mismo medicamento, administrado en las mismas condiciones (salvo la hora) y en un mismo paciente, pueden presentar acusadas diferencias y determinar variaciones significativas en la intensidad y duración de los efectos farmacológicos. Esto supone un factor adicional de variabilidad en la previsión de los efectos, y puede complicar la detección de interacciones farmacológicas.

INTERACCIONES DEL TABACO

Dos son los componentes básicos del tabaco que pueden modificar la acción de un medicamento:

- Nicotina.
- Hidrocarburos aromáticos policíclicos.

La nicotina puede tener implicaciones farmacodinámicas, mientras que los hidrocarburos pueden alterar la farmacocinética de ciertos medicamentos.

Por efecto de la combustión parcial del tabaco, parte de la fibra vegetal del mismo es transformada en hidrocarburos aromáticos, con frecuencia policíclicos y con los anillos condensados. Los más característicos son el 3,4-benzopireno y el 3,4-benzofluoreno, aunque también se producen cantidades significativas de antraceno, fluorantreno, criseno y coroneno. Al margen de la reconocida capacidad cancerígena de algunos de ellos, todos presentan la peculiaridad de ser potentes inductores enzimáticos.

Por su parte, la nicotina presenta un amplio abanico de actividades biológicas. La nicotina es capaz de unirse a un determinado tipo de receptores colinérgicos (receptores nicotínicos), provocando va-

BIBLIOGRAFÍA

1. Editorial. JAMA, 1972; 220: 1287.
2. Puckett, W.H.: Am J Hosp Pharm, 1971; 28: 247.
3. Adams, K.R.H.: J Roy Coll Phys London, 1987; 21: 39.
4. Hansten, P.D.: Comunicación personal. Seminario Especial sobre Interacciones Medicamentosas. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona, 1981.

soconstricción, aumento de presión arterial y taquicardia. Además, es capaz de estimular el centro del vómito, la secreción de ADH y la actividad respiratoria (como consecuencia de un reflejo del cuerpo carotídeo). También presenta acciones de tipo psicotrópico (similares cualitativamente a las producidas por la cocaína, pero menos potentes), aunque el organismo desarrolla muy rápidamente tolerancia frente a estas últimas (pero no frente a los efectos cardiovasculares).

PRINCIPALES INTERACCIONES DEL TABACO

Analgésicos: el efecto del dextropropoxifeno es reducido, pueden precisarse incrementos del 20% en la dosis.

Anticoagulantes: las necesidades posológicas de heparina son un 18% superiores en los fumadores.

Antidiabéticos: son necesarias dosis de insulina entre el 15 y el 20% superiores.

Antihipertensivos: el tabaco puede incrementar la resistencia vascular periférica como consecuencia de un efecto alfa-adrenérgico. Los beta-bloqueantes pueden ver limitada parcialmente su eficacia antihipertensiva.

Antiinflamatorios: marcada reducción de los niveles plasmáticos de fenilbutazona.

Antiulcerosos: el tabaco podría agravar la úlcera péptica, como consecuencia de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas.

Broncodilatadores: los fumadores requieren dosis entre un 25 y un 33% mayores de teofilina que los no fumadores.

Interacciones de los Medicamentos (II)

APARATO DIGESTIVO Y METABOLISMO

Antiulcerosos:

- Antiácidos: reducen la absorción digestiva de numerosos medicamentos mediante la formación de complejos no absorbibles. Los antiácidos magnésicos son más susceptibles de interaccionar. El incremento del pH en el tubo digestivo puede condicionar la absorción de otros medicamentos; muchas de las interacciones de este grupo se evitan espaciando la administración de los medicamentos 2 o 3 horas.

- Bicarbonato sódico: alcaliniza la orina, pudiendo interferir con la excreción renal de muchos fármacos; aumento de la reabsorción de bases e incremento de la eliminación de ácidos.

- Cimetidina: potente inhibidor del metabolismo hepático (**Tabla I**), puede incrementar la acción/toxicidad de muchos medicamentos con metabolismo hepático. Además reduce el flujo sanguíneo hepático y tiende a incrementar el pH gástrico.

Los otros anti-H₂ no producen este tipo de interacciones.

- Omeprazol: inhibidor enzimático.

Antieméticos. Ortopramidas (metoclopramida, cinitaprida, cisaprida...): incrementan la motilidad intestinal alterando la absorción digestiva de otros fármacos. Acción contraria a los anticolinérgicos sobre el esfínter esofágico inferior y la motilidad intestinal.

Poseen efectos antidopaminérgicos, por lo que podrán alterar la eficacia de los dopaminérgicos (levodopa, bromocriptina...), u otros antidopaminérgicos (fenotiazinas, etc.).

Antiespasmódicos. Anticolinérgicos: disminuyen el peristaltismo intestinal alterando la absorción digestiva de otros fármacos. Acción contraria a las ortopramidas sobre el esfínter esofágico inferior y la motilidad intestinal.

Atención a la unión de efectos anticolinérgicos cuando se administran a otros principios activos y/o grupos terapéuticos que presentan este mismo perfil: antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos, etc., pudiendo aparecer alteraciones típicas: taquicardia, midriasis, visión borrosa, retención urinaria, etc.

Antianémicos. Sales de hierro: los antiácidos disminuyen su absorción.

ALGUNOS INHIBIDORES ENZIMÁTICOS

- Alopurinol.
- Amiodarona.
- Cimetidina.
- Ciprofloxacina.
- Clofibrato.
- Cloranfenicol.
- Disulfiram.
- Eritromicina.
- Estrógenos.
- IMAO.
- Isoniazida.
- Ketoconazol.
- Macrólidos.
- Verapamilo.

Tabla I

Terapia antiobesidad. Anfetaminas: efecto incrementado o reducido por varios medicamentos. Atención al empleo de alcalinizantes urinarios (aumentan su reabsorción) o acidificantes (la disminuyen), y a su asociación con IMAO (riesgo de crisis hipertensiva).

Antidiabéticos: en general, el alcohol potencia los efectos hipoglucemiantes.

- Antidiabéticos orales: potenciación del efecto por otros hipoglucemiantes (salicilatos, alcohol, inhibidores enzimáticos) y disminución de la eficacia por hiperglucemiantes (corticosteroides, nifedipina, diuréticos, simpaticomiméticos...). Algunos de ellos presentan una acción inhibidora de la aldehído deshidrogenasa (atención al consumo de bebidas alcohólicas). Alta unión a proteínas plasmáticas (**Tabla II**).

- Biguanidas: atención al riesgo de acidosis láctica (solas o junto con alcohol).

- Insulina: múltiples medicamentos con propiedades hipo o hiperglucemiantes que modifican su efecto terapéutico (**Tabla III**).

- Acarbosa: potenciación del efecto hipoglucemiante administrada junto a resinas de intercambio iónico.

SANGRE Y ÓRGANOS HEMATOPOYÉTICOS

Anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios:

- Anticoagulantes orales: estrecho margen terapéutico. Riesgo de incremento del efecto (hemorragias) por varios mecanismos: desplazamiento de las proteínas plasmáticas, inhibición enzimática, potenciación del efecto (antiagregantes/AINEs) o de disminución del mismo (trombosis): inducción enzimática (rifampicina), antagonismo farmacológico (vitamina K).

- Heparina: favorece la liberación de lipoproteinlipasa, por lo que puede alterar la respuesta esperada de ciertos hipolipoproteínicos.

Hipocolesterolemiantes y antiateroscleróticos:

- Resinas de intercambio iónico (colestiramina, colestipol): reducen intensamente la absorción digestiva de muchos medicamentos im-

FÁRMACOS HIPER- GLUCEMIANTES

- Amiodarona.
- Antidepresivos tricíclicos.
- Catecolaminas.
- Cimetidina.
- Clofibrato.
- Clonidina.
- Clortalidona.
- Corticosteroides.
- Danazol.
- Diazóxido.
- Estrógenos.
- Fenitoína.
- Fenotiazinas.
- Furosemida.
- Glucagón.
- Haloperidol.
- Hormona crecimiento.
- Indometacina.
- Isoniazida.
- Isoproterenol.
- Levodopa.
- Litio, carbonato.
- Nifedipina.
- Tiazidas.

Tabla II

FÁRMACOS HIPO- GLUCEMIANTES

- Alcohol.
- Betabloqueantes.
- Disopiramida.
- Guanetidina.
- Insulina.
- Salicilatos.
- Sulfonilureas.

Tabla III

portantes. Estas interacciones pueden evitarse con la administración de la resina 2 horas después del otro medicamento.

- Fibratos: no asociar a inhibidores de la HMG-CoA reductasa por el riesgo de elevación de la CPK.

APARATO CARDIOVASCULAR

Cardiotónicos:

- Cardiotónicos digitálicos (digoxina, metildigoxina): presentan un estrecho margen terapéutico. Atención a la dependencia decisiva de la kalemia: hiperkalemia produce reducción de la eficacia cardiotónica y viceversa (**Tablas IV y V**).

- La digoxina no se absorbe en su totalidad y, por tanto, los trastornos de las funciones gastrointestinales van a afectar a su absorción. Por idéntica causa, los antibióticos de amplio espectro, al modificar la flora intestinal, pueden alterar la absorción del cardiotónico.

- Los anticolinérgicos pueden incrementar su absorción por disminuir el peristaltismo intestinal.

- Las ortopramidas pueden disminuir su absorción por incrementar el peristaltismo intestinal.

Antiarrítmicos: precaución con la asociación de antiarrítmicos, por la posible reducción del automatismo y contracción cardíaca.

- Amiodarona: puede desplazar a muchos medicamentos de sus uniones a proteínas plasmáticas, provocando intoxicaciones. Inhibe el metabolismo hepático de anticoagulantes y fenitoína; riesgo de acumulación en el organismo. Efectos aditivos con otros antiarrítmicos (procainamida, disopiramida, flecainida, etc.). Junto a betabloqueantes se potencia la bradicardia y la depresión miocárdica.

- Disopiramida: actividad hipoglucemiante intrínseca. Fuertes efectos anticolinérgicos.

- Lidocaína: elevado metabolismo de primer paso.

- Quinidina: actividad anticolinérgica intrínseca. Precaución en la asociación con otros antiarrítmicos, por la posible reducción del automatismo y la contracción cardíaca.

FÁRMACOS QUE PRODUCEN HIPO-POTASEMIA

- Aldosterona.
- Anfotericina B.
- Carbenoxolona.
- Corticoides.
- Diuréticos.
- Estrógenos.
- Salbutamol.
- Suxametonio.
- Teofilina.
- Tiazidas.

Tabla IV

FÁRMACOS QUE PRODUCEN HIPERKALEMIA

- Amilorida.
- Espironolactona.
- Insuficiencia renal crónica.
- Triamtereno.

Tabla V

BETA-BLOQUEANTES CARDIOSELECTIVOS

- Acebutolol.
- Atenolol.
- Betaxolol.
- Bisoprolol.
- Celiprolol.
- Metoprolol.
- Practolol.

Tabla VI

Antianginosos:

- Nifedipina y otros antagonistas del calcio: atención a la depresión cardíaca al administrar junto a betabloqueantes. Afectado por inhibidores e inductores enzimáticos.

- Verapamilo: frecuente aumento de la toxicidad con otros medicamentos. Afectado por inhibidores e inductores enzimáticos. Comportamiento como inhibidor enzimático.

Antihipertensivos: en general, todos los antihipertensivos ven reducida su eficacia si se emplean junto a AINEs, por la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, y junto a corticosteroides por la retención hidrosalina.

- Metildopa: puede potenciar la toxicidad de numerosos medicamentos, sobre todo de los psicotrópicos.

- IECA's: los anestésicos, dopaminérgicos, nitratos, diuréticos y los alfa y betabloqueantes aumentan el efecto hipotensor. Los AINEs antagonizan el efecto hipotensor e incrementan el riesgo de daño renal. Riesgo de hiperkalemia con AINEs, ciclosporina, diuréticos ahorradores de potasio y sales de potasio.

- Bloqueantes alfa-1 (prazosina, terazosina, etc.): no asociar entre ellos ni junto a otros vasodilatadores, ante el riesgo de una posible hipotensión ortostática.

Diuréticos: atención a la asociación con AINEs, ya que reducen la filtración glomerular por inhibición de la síntesis de prostaglandinas.

- Acetazolamida: alcaliniza la orina, pudiendo reducir la excreción renal de medicamentos alcalinos y aumentar la de los ácidos.

- Diuréticos del asa (furosemida, bumetanida, piretanida): hay que prestar especial atención a la hiperuricemia, hipokalemia, hipermagnesuria, hipercalcemia y nefrotoxicidad.

- Diuréticos tiazídicos (hidroclorotiazida, etc.): similares a los anteriores (como excepción, producen hipercalcemia). Tienen efectos metabólicos importantes.

- Diuréticos ahorradores de potasio (espironolactona, amilorida, triamtereno): atención a la hiperkalemia al administrar junto a sales de potasio, IECA's...

Betabloqueantes: son más susceptibles de interaccionar aquéllos de intenso metabolismo hepático (propranolol, metoprolol, etc.). El

BETA-BLOQUEANTES NO CARDIOSELECTIVOS

- Alprenolol.
- Carteolol.
- Oxprenolol.
- Pindolol.
- Propranolol.
- Sotalol.
- Timolol.

Tabla VII

BETA-BLOQUEANTES NO CARDIOSELECTIVOS Y ALFA-BLOQUEANTES

- Carvedilol.
- Labetalol.

Tabla VIII

ALTA UNIÓN A PROTEÍNAS PLASMÁTICAS

- AINEs.
- Anticoagulantes orales.
- Clofibrato.
- Diazóxido.
- Fenilbutazona.
- Miconazol.

Tabla IX

atenolol y el acebutolol presentan un menor índice de interacciones (Tablas VI, VII y VIII).

PRODUCTOS GENITOURINARIOS Y HORMONAS SEXUALES

Antiinfecciosos ginecológicos:

- Metronidazol (sistémico): atención al consumo de bebidas alcohólicas. Riesgo de acumulación de acetaldehído con aparición de efecto “disulfiram”.

- Miconazol: alta unión a proteínas plasmáticas (Tabla IX).

Hormonas sexuales. Anticonceptivos orales: los estrógenos pueden reducir el metabolismo hepático de otros medicamentos provocando intoxicaciones. Atención al empleo de antibióticos de amplio espectro, sobre todo por vía oral. Los estrógenos antagonizan el efecto hipotensor de los IECA. Los inductores enzimáticos (rifampicina, fenitoína, fenobarbital, etc.), disminuyen la semivida y, por tanto, su efecto.

TERAPIA HORMONAL

Corticosteroides: no asociar con otros antiinflamatorios, ni varios corticoides entre sí; cuidado con su efecto hiperglucemiante. No utilizar antiácidos para reducir la irritación gástrica y tener presente su efecto hipertensor por la retención de sodio y agua. Producen hipokalemia: atención a su empleo junto a digitálicos y otros hipokalemiantes.

Terapia tiroidea: pocas, pero importantes interacciones con cardiotónicos digitálicos, anticoagulantes, fenitoína, etc. Produce interacciones por inducción enzimática.

TERAPIA ANTIINFECCIOSA, VIA GENERAL.

Antibióticos, incluyendo trimetoprim:

- Tetraciclinas: numerosas interacciones a nivel de absorción en el

ALGUNOS INDUCTORES ENZIMÁTICOS

- Alcohol.
- Aminoglutetimida.
- Antiepilépticos (fenitoína).
- Barbitúricos.
- Carbamazepina.
- Diazóxido.
- Glutetimida.
- Griseofulvina.
- Primidona.
- Rifampicina.
- Tabaco (humo).
- Tiroideos.

Tabla X

tracto digestivo, debido a su capacidad de formar complejos no absorbibles con iones metálicos (calcio, hierro, etc.).

- Cloranfenicol: inhibidor del metabolismo hepático de muchos medicamentos, con posibles intoxicaciones por éstos.

- Cefalosporinas: las más antiguas (cefalotina, etc.) pueden producir interacciones a nivel renal. Determinadas cefalosporinas (cefamandol, cefoperazona) pueden interaccionar con el alcohol, produciendo efecto “disulfiram”.

- Macrólidos: la eritromicina y análogos pueden inhibir el metabolismo hepático de numerosos medicamentos, incrementando la toxicidad de éstos. Considerar especialmente la posible interacción con los antihistamínicos H1 terfenadina y astemizol, ante el riesgo de arritmias cardíacas.

- Aminoglucósidos: numerosas interacciones, sobre todo con fármacos ototóxicos y nefrotóxicos (anfotericina, colistina, citostáticos, diuréticos del asa).

- Rifampicina: potente inductor enzimático que produce reducción de la semivida de eliminación de numerosos medicamentos con metabolismo hepático, con la pérdida consiguiente de eficacia (**Tabla X**).

Antifúngicos vía general. Ketoconazol. Itraconazol: absorción oral muy sensible a la modificación del pH gástrico. Su absorción es disminuida por los antiácidos y otros antiulcerosos (por ejemplo, antihistamínicos H₂, omeprazol, etc.).

El pH gástrico no modifica la absorción del fluconazol. Son inhibidores del metabolismo hepático de muchos medicamentos, con posibles intoxicaciones por éstos (por ejemplo, antidiabéticos sulfonilureas, astemizol, terfenadina, ciclosporina, teofilina).

Sulfamidas: interacciones con muchos fármacos. Atención a la nefrotoxicidad por acidificación de la orina.

Antituberculosos:

- Isoniazida: potente inhibidor enzimático que afecta al metabolismo de numerosos medicamentos, pudiendo llegar a provocar intoxicaciones; tiene efecto hiperglucemiante.

- Rifampicina: se ha expuesto anteriormente.

CITOSTÁTICOS

Todos ellos son potencialmente peligrosos. Desde el punto de vista de las interacciones, destacan por su potencial la ciclofosfamida (riesgo de mielosupresión) y el metotrexato (hepatotoxicidad). Este último se debe evitar en asociación con antiinflamatorios.

APARATO LOCOMOTOR

Antiinflamatorios vía general: con carácter genérico, todos los antiinflamatorios inhiben la síntesis de prostaglandinas a nivel renal, disminuyendo el efecto de los antihipertensivos (beta-bloqueantes, IECA y diuréticos) y reduciendo la excreción de algunos fármacos.

Litio y metotrexato: disminución de la excreción renal con riesgo de toxicidad.

IECA: los AINEs antagonizan el efecto hipotensor e incrementan el riesgo de daño renal y de hiperkalemia.

Los antiinflamatorios, especialmente la fenilbutazona, pueden desplazar a otros fármacos de su unión a proteínas plasmáticas (por ejemplo, anticoagulantes orales, antidiabéticos sulfonilureas).

Evitar la asociación de dos o más AINEs, ya que no se mejora su eficacia y sí se incrementan los efectos adversos.

Los antiácidos no reducen el potencial efecto ulcerogénico, ni las molestias gástricas asociadas al consumo de antiinflamatorios. La asociación de varios antiinflamatorios no mejora la eficacia de éstos y sí incrementa su toxicidad.

- Indometacina: numerosas interacciones, tanto a nivel renal como del Sistema Nervioso Central.

- Salicilatos: múltiples interacciones.

Miorrelajantes: atención al riesgo de parálisis respiratoria y cardiotoxicidad.

Antigotosos:

- Alopurinol: constituye un inhibidor de la xantina-oxidasa, lo que produce acumulación de los medicamentos que utilizan esta vía para su metabolismo (mercaptipurina, azatioprina, teofilina, etc.). In-

cremento del riesgo de toxicidad con captoprilo, especialmente en el daño renal. Se ha observado un aumento importante en la incidencia de alteraciones cutáneas si se asocia a ampicilina o diuréticos tiazídicos.

- Probenecid: inhibe, de forma competitiva, la excreción renal de múltiples medicamentos de carácter ácido, con el consiguiente riesgo de intoxicación.

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Numerosos medicamentos pueden potenciar la incidencia de los efectos secundarios de los narcóticos opiáceos.

Analgésicos opiáceos. Dextropropoxifeno: inhibidor enzimático, por lo que puede provocar acumulaciones tóxicas de varios medicamentos.

Analgésicos no opiáceos. Salicilatos: múltiples interacciones.

Antiepilépticos: destacables los efectos inductor o inhibidor enzimático de la mayoría de los antiepilépticos, modificando, por tanto, la semivida de eliminación de otros medicamentos.

- Carbamazepina: fundamentalmente, inhibidor enzimático, por lo que induce la toxicidad de otros medicamentos con metabolismo hepático.

- Fenitoína: puede actuar como inductor o como inhibidor enzimático modificando, por tanto, la semivida de eliminación de otros medicamentos.

- Fenobarbital: ver barbitúricos más adelante.

- Ácido valproico: suele actuar como inhibidor enzimático, habiéndose descrito numerosas interacciones con otros antiepilépticos y fármacos en general.

Antiparkinsonianos. Levodopa: atención a los inductores (piridoxina) e inhibidores (carbidopa, benserazida) de la dopa-decarboxilasa.

Antipsicóticos:

- Fenotiazinas (clorpromazina, perfenazina, etc.): numerosas interacciones

- Haloperidol: riesgo de manifestaciones neurológicas en asociación con diversos medicamentos.

- Litio carbonato: numerosos medicamentos producen acumulación del litio. Atención a los antiinflamatorios y diuréticos. Cuidado con el bicarbonato sódico y las dietas hiposódicas.

Hipnóticos y ansiolíticos:

- Barbitúricos: constituyen potentes inductores enzimáticos, pudiendo disminuir la semivida de eliminación de otros medicamentos con metabolismo hepático.

- Benzodiazepinas: aquéllas de metabolismo hepático son susceptibles de interaccionar con inductores e inhibidores enzimáticos (diazepam, clordiazepóxido, bromazepam, etc.), potenciando sus efectos secundarios, principalmente los neurológicos. Ahora bien, no son susceptibles de interaccionar por este mecanismo el lorazepam, oxazepam y temazepam.

Antidepresivos:

- Antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, imipramina, clomipramina, etc.): numerosas interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas; atención a su asociación con anticolinérgicos.

Los nuevos antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina (fluoxetina, fluvoxamina, sertralina, etc.), poseen menos efectos anticolinérgicos.

- IMAO (fenelzina, tranilcipromina, etc.): múltiples interacciones tendentes a incrementar la toxicidad de otros medicamentos. Atención especial a las reacciones hipertensivas por inhibición del metabolismo de las catecolaminas.

Otros medicamentos para el SNC. Disulfiram: inhibidor de la aldehído deshidrogenasa. Potenciación de otros fármacos con esta vía de metabolización.

APARATO RESPIRATORIO

Rinológicos. Vasoconstrictores adrenérgicos: varios fármacos pueden interaccionar produciendo importantes reacciones hipertensivas y otras manifestaciones. Atención a la asociación con IMAO.

BIBLIOGRAFÍA

- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Manual de interacciones de los medicamentos. Madrid, 1989.
- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de especialidades farmacéuticas. Madrid, 1996.
- Rondanelli, R.: Clinical Pharmacology of Drug Interactions. Ed. Picin, 1988.
- Shinn, A.F.; Shrewsbury, R.P.: Evaluations of Drug Interactions. Ed. CV Mosby, 1985.
- Stockley, I.H.: Drug Interactions. Ed. Blackwell Scientific Publications, 1991.

Antiasmáticos. Teofilina: estrecho margen terapéutico. Numerosos inductores/inhibidores enzimáticos modifican su semivida de eliminación.

OTROS MEDICAMENTOS

Inmunosupresores. Ciclosporina: es un fármaco muy sensible al efecto inductor o inhibidor enzimático hepático de otros medicamentos.

Nota: El resumen de *Interacciones de los medicamentos (II)* (páginas 87 a 96) pretende ser un recordatorio o guía rápida, donde se resalta en una frase el rasgo más sobresaliente del Grupo Terapéutico analizado o de algún principio destacado del mismo.

La relación pormenorizada de interacciones de cada principio activo figurará cuando se aborde su estudio monográfico en el módulo correspondiente.