

## CAPITULO 4: FARMACOLOGIA GENERAL: INTERACCIONES ENTRE DROGAS

### Malgor-Valsecia

Se denomina interacción farmacológica a la modificación del efecto de una droga por otra droga administrada antes, durante o después de la primera droga. Numerosas investigaciones han demostrado que una droga puede alterar la farmacocinética o farmacodinamia de otra droga. Por ello, podemos decir que uno de los factores que alteran la respuesta a fármacos sería la administración conjunta de dos o más drogas. Sin embargo, en algunas enfermedades es necesario el empleo simultáneo de dos o más fármacos como por ejemplo: hipertensión arterial, TBC, lepra, SIDA, insuficiencia cardíaca congestiva, infecciones mixtas, etc.

Otras veces el paciente padece dos o más enfermedades, lo cual determina que para un correcto tratamiento reciba varios fármacos al mismo tiempo como ocurre en diabetes + hipertensión. En estos casos la prescripción de varios fármacos es útil y racional (el paciente puede recibir un hipoglucemiante oral + uno o dos antihipertensivos como tiazidas y beta-bloqueantes).

Muchas veces se prescriben varias drogas en forma irracional, sin objetivos claros (por ejemplo pacientes que reciben 2 o 3 benzodiazepinas semejantes para el tratamiento del insomnio y la ansiedad) y como sabemos la frecuencia de reacciones adversas se incrementa en forma desproporcionada con el aumento del número de drogas administradas al paciente (en este caso puede aparecer amnesia, confusión mental, sedación excesiva, etc.)

También se debe tener en cuenta la tendencia al empleo de la *polifarmacia* o *perdigonada* terapéutica que sería la situación creada por la industria farmacéutica, en la cual varias drogas son combinadas en una cápsula comprimido o ampolla y donde las dosis quedan fijas no pudiendo modificarse la posología de las mismas (antibióticos + analgésicos o anti-

piréticos o mucolíticos o expectorantes, etc.). Además muchas veces no están bien estudiadas las interacciones de sus componentes de tal manera que la asociación puede reducir, anular o invertir el efecto farmacológico deseado.

No todas las interacciones farmacológicas son **adversas**, existen combinaciones útiles y racionales como podemos observar en el siguiente cuadro:

Enfermedad	Combinación de droga	Efecto
Hipertensión arterial	Tiazida + $\beta$ Bloqueante	Potencia el efecto antihipertensivo.
Infecciones urinarias	Sulfametoxazol +TMP	Potencia efecto antimicrobiano
TBC	Rifampicina Isoniazida Etambutol	Prevención resistencia
Asma bronquial	Salbutamol+Beclometasona	Potencia acción farmacológica

Para su mejor estudio podemos clasificar a las interacciones farmacológicas en:

*INTERACCIONES FARMACOCINETICAS E  
INTERACCIONES FARMACODINAMICAS.*

### INTERACCIONES FARMACOCINETICAS

#### 1- A nivel de la absorción:

- Por quelación o combinación química
- Alteración de la motilidad gastrointestinal
- Modificación del pH
- Cambios del flujo sanguíneo

## 2- A nivel del transporte y distribución.

### 3- A nivel del metabolismo o biotransformación:

- a. Inducción enzimática
- b. Inhibición enzimática

### 4- A nivel de la excreción renal:

- a. A nivel de la reabsorción tubular
- b. A nivel de la secreción tubular

## A.INTERACCIONES FARMACODINAMICAS

### 1- A nivel del receptor farmacológico

### 2- A nivel de efectos farmacológicos

## INTERACCIONES FARMACOCINETICAS

**1-INTERACCIONES A NIVEL DE LA ABSORCIÓN:** existen muchos ejemplos de como algunas drogas pueden modificar la absorción de otras, favoreciendo o perjudicando los efectos terapéuticos, podríamos enumerarlas de la siguiente manera:

**1-a.Por alteración de la motilidad gastrointestinal:** Los agentes catárticos aceleran el paso de los medicamentos en la luz intestinal dificultando la absorción.

Por el contrario los agentes anticolinérgicos (atropina y análogos) retardan el tránsito gastrointestinal, favoreciendo en algunos casos la absorción. Sin embargo si a través de esta acción se dificulta la vaciamiento gástrico prolongando la permanencia de la droga en el estómago, la absorción intestinal se dificulta. Además al disminuirse el peristaltismo, puede disminuir marcadamente la capacidad de *mezcla* o disgregación de la forma farmacéutica, dificultándose la absorción, reduciéndose en definitiva la biodisponibilidad de la droga. Además de los agentes anticolinérgicos (tipo atropina), muchos agentes antihistamínicos poseen acciones similares, también los agentes antiparkinsonianos y antidepressivos. Estos últimos, pueden retardar la absorción de analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios no esteroides (AINE). Por todo lo expresado, en terapéutica múltiple debe considerarse si alguno de los agentes a administrar posee accio-

nes que pudieran modificar la motilidad gastrointestinal.

### 1-b.Por combinación química o quelación:

La absorción de algunas drogas puede alterarse por estos mecanismos. La colestiramina (agente hipocolesterolémico) puede sufrir combinación química en la luz intestinal con corticoides, digitálicos, T3 o tiroxina; disminuyendo la absorción de los mismos.

Los cationes bivalentes como el calcio, magnesio, aluminio, bismuto pueden formar quelatos con las tetraciclinas (antibiótico de amplio espectro) reduciendo su absorción y sus efectos antimicrobianos.

El carbón activado forma quelatos con la aspirina, impidiendo la absorción de esta última; esta interacción es útil en intoxicaciones con drogas tipo aspirina.

**1-c.Por cambios en el pH gástrico:** las formas no ionizadas de las drogas son generalmente liposolubles y se absorben por difusión pasiva con facilidad, por ello las drogas ácidas débiles y las bases débiles se absorben mejor en medios que poseen un pH similar a su pK o en relación con el mismo. Los antiácidos (hidróxido de aluminio, OHMg, etc) modifican el pH gástrico y dificultan la absorción de las drogas tipo aspirina que son ácidos débiles, debido a que el cambio de pH facilita la ionización y por lo tanto se dificulta la absorción.

El ketoconazol es un ácido débil que se absorbe bien solamente a pH ácido, es por ello que los antihistamínicos bloqueadores H2 como cimetidina o ranitidina al neutralizar el pH gástrico dificultan la disolución y subsecuente absorción de ketoconazol.

**1-d.Por cambios en el flujo sanguíneo:** Por ejemplo el alcohol es un agente que aumenta el flujo sanguíneo gástrico y por ello aumenta la absorción de la aspirina a este nivel, con incremento de la toxicidad de ambos agentes sobre la mucosa gástrica.

En otros casos la administración conjunta de un vasoconstrictor como la noradrenalina con un anestésico local (lidocaína) prolonga los efectos anestésicos locales de este último agente debido a la disminución del flujo sanguíneo local, efecto útil y buscado en terapéutica.

## 2-INTERACCIONES A NIVEL DEL TRANSPORTE Y DISTRIBUCION:

Una vez absorbidas muchas drogas forman complejos con proteínas plasmáticas, unión de tipo físico que es reversible y guarda equilibrio con la droga que circula libre, que es la farmacológicamente activa. Es decir que la droga ligada a las proteínas (inactiva) se va liberando a medida que la droga libre disminuye. En general las drogas ácidas se ligan a la albúmina (que es la proteína con mayor capacidad de unión) y las básicas se ligan a la  $\alpha$ -1-glucoproteína ácida. Numerosos fármacos como sulfamidas, trimetoprima, piroxicam, minociclina deben la larga duración de sus efectos a la alta capacidad de conjugación con las proteínas plasmáticas.

Los fármacos de carácter ácido tienen gran tendencia a la conjugación. Si dos o más de ellos se administran juntos, el que tenga mayor afinidad o esté en mayor concentración desplazará al otro de la molécula proteica soporte. Los agentes como las mencionadas sulfas + trimetoprima, anticoagulantes tipo dicumarol, analgésicos pirazolónicos, salicilatos, fenamatos, oxicames, derivados del ácido propiónico y algunas benzodiazepinas poseen alta unión a proteínas plasmáticas pudiendo desplazar a otras drogas.

El desplazamiento de la unión proteica incrementará la concentración de la droga libre con lo que el efecto farmacológico aumentará proporcionalmente. Por ejemplo, la administración de piroxicam puede incrementar 3-4 veces la concentración plasmática de la sulfamida libre en plasma, lo mismo ocurre con la administración conjunta de anticoagulantes orales, hipoglucemiantes orales, metotrexato, antidepresivos tricíclicos y fenitoína.

Estas interacciones adquieren gran importancia clínica, sobre todo cuando se desplaza de su unión plasmática a los agentes hipoglucemiantes orales o a los anticoagulantes orales, debido a que se incrementa el riesgo de hipoglucemia severa o hemorragias, respectivamente.

**3-INTERACCIONES A NIVEL DEL METABOLISMO:** Como sabemos el metabolismo de la mayoría de las drogas se realiza en el hígado a través de las oxidasas de función mixta dependientes del citocromo P450 (enzimas microsomales que forman una familia de isoenzimas). Muchas veces ocurren interacciones

entre drogas que estimulan su propio metabolismo o el metabolismo de otras drogas, así la eficacia terapéutica y/o la toxicidad de una droga puede modificarse por la administración de otra droga. Estos efectos pueden ocurrir por inducción de las enzimas metabolizadoras de las drogas o por inhibición de las mismas.

**Características de las enzimas microsomales hepáticas:** Los microsomas son estructuras subcelulares que se obtienen por homogenización y centrifugación diferencial en frío. Representan al retículo endoplásmico del hepatocito que constituyen un 20% de la masa celular total. El retículo endoplásmico es el lugar de síntesis de las enzimas microsomales, estas enzimas poseen características que las hacen diferentes a las enzimas del metabolismo intermedio.

**a-La actividad** de las enzimas microsomales, está dirigida básicamente a la biotransformación de drogas o fármacos (xenobióticos) y no a sustancias del metabolismo intermedio.

**b-Son de baja especificidad:** pueden biotransformar una gran cantidad de fármacos incluso no similares químicamente, esto es importante, debido a que sería imposible la existencia de una enzima para cada droga (a diferencia de las enzimas del metabolismo intermedio que son sustrato específicas).

**c-Son de baja velocidad de biotransformación**(probablemente por su baja especificidad), a diferencia de las enzimas del metabolismo intermedio como por ejemplo la acetilcolinesterasa que hidroliza la acetilcolina en milisegundos.

**d-Solo actúan o biotransforman fármacos muy liposolubles** que pueden atravesar fácilmente la membrana celular del hepatocito y las membranas del retículo endoplásmico.

**e-Las enzimas microsomales son inducibles** es decir que tienen la capacidad de ser estimuladas en su síntesis por los mismos agentes que sufren la biotransformación. La función principal de estas enzimas es metabolizar fármacos y algunas hormonas, por ejemplo hormonas esteroideas, transformando estas sustancias y/o conjugación en compuestos más polares, menos liposolubles (o más hidrosolubles) es decir metabolitos que tienen menor actividad farmacológica o la han perdido

completamente y que son fácilmente excretados por el riñón.

### \*INDUCCION ENZIMATICA

Es un fenómeno que adquiere importancia en la actualidad por las implicancias terapéuticas que posee. El fenobarbital y el 3-metilcolantrene (3-MC) son típicos inductores enzimáticos. Ambos son inductores de oxidasa de función mixta. La inducción enzimática prolongada va acompañada de una hipertrofia del retículo endoplásmico liso y rugoso del hepatocito que es el sitio de la síntesis enzimática microsomal.

**Inducción tipo fenobarbital:** El fenobarbital es el prototipo de los agentes inductores enzimáticos, induce la síntesis del citocromo P450, que es una oxidasa terminal y la más importante del sistema enzimático microsomal hepático (p=pigmento; 450 = 450 nanómetros en la banda de absorbancia), también induce la síntesis de la citocromo P450 reductasa y del sistema NADPH.

El sistema funciona a través de la activación oxígeno molecular por el citocromo P450 (semejante al transporte de electrones en la cadena respiratoria), para incorporarlo a la droga que se transformará en un metabolito oxidado con pérdida de agua.

En realidad se produce un proceso de óxido-reducción (función mixta), este es el sistema de enzimas que contiene citocromo P450, oxida las moléculas por una variedad de reacciones que incluyen hidroxilaciones aromáticas, N-desmetilaciones, O-desmetilaciones y sulfoxidaciones. Los productos de estas reacciones son más polares y más fácilmente excretados por el riñón.

**Inducción tipo 3-metil-colantrene (3MC):** este hidrocarburo policíclico halogenado (cancerígeno) induce la síntesis del llamado citocromo P448, actualmente denominado citocromo P450-I-A-2, es también inducido por omeprazole (inhibidor de la bomba de hidrogeniones, antiulceroso) y por el DDT. Esta enzima activa menos reacciones de transformación que el citocromo P450 para la biotransformación de xenobióticos, pero no nos detendremos aquí en esos detalles.

El fenómeno de la inducción enzimática eleva la actividad metabolizante de los microsomas

hepáticos, tiene un efecto anabolizante en el hígado (aumenta de peso) por aumento de la síntesis de enzimas microsomales.

La inducción enzimática puede ser:

a.DIRECTA O AUTOINDUCCION

b.CRUZADA O HETEROINDUCCION

**AUTOINDUCCION:** se ha observado que algunas drogas administradas crónicamente tienen la propiedad de estimular su propio metabolismo a través del fenómeno de autoinducción enzimática, esta sería una forma de *tolerancia farmacológica* (necesidad de aumentar la dosis para obtener el mismo efecto farmacológico), debido a una más rápida biotransformación por incremento de las enzimas microsomales.

Entre las drogas que estimula su propio metabolismo (autoinducción) encontramos el fenobarbital, clorpromacina, hexobarbital, difenilhidantoína, fenilbutazona, rifampicina, difenhidramina, y muchos otros fármacos.

**HETEROINDUCCION:** La administración continua de una droga puede inducir en los microsomas hepáticos las enzimas capaces de biotransformar otras drogas (inducción enzimática cruzada o hetero-inducción). El efecto farmacológico, la eficacia terapéutica y/o la toxicidad de una droga pueden así modificarse si se administra conjuntamente con otra droga.

Como vimos, cuando se inducen las enzimas que metabolizan una droga, ésta es metabolizada más rápidamente, disminuye la concentración plasmática de la misma y los metabolitos se forman con mayor rapidez.

El fenobarbital es uno de los más potentes inductores enzimáticos, es capaz de inducir su propio metabolismo (autoinducción) y el metabolismo de otras drogas (heteroinducción) con dosis tan pequeñas como 60 mg/día.

Es frecuente en el tratamiento de la epilepsia asociar fenobarbital + fenitoína, el fenobarbital acelera su propia biotransformación y la de fenitoína, disminuyendo a veces peligrosamente el poder antiepiléptico de estas drogas.

También es muy conocida la interacción (fenobarbital + dicumarol), el fenobarbital incrementa tanto el metabolismo del dicumarol (anticoagulante oral) que es necesario aumentar la dosis de este último para obtener un óptimo efecto anticoagulante.

Los barbitúricos (tipo fenobarbital) por el efecto de inducción enzimática disminuyen las acciones psicofarmacológicas de los agentes antidepresivos tricíclicos.

El fenobarbital estimula el metabolismo de la *digitoxina* a *digoxina*, con disminución de los niveles sanguíneos, de la vida media y de la acción farmacológica, lo cual obliga a aumentar la dosis del glucósido cardíaco digitoxina. Cuando se asocian fenitoína (antiepiléptico) con digitoxina se produce el mismo efecto descrito anteriormente.

Las enzimas microsomales biotransforman numerosas drogas como por ej.: Barbitúricos (fenobarbital, tiopental); Benzodiacepinas (diazepam); AINE (aspirina y análogos), antihistamínicos, tranquilizantes mayores, hipoglucemiantes orales, anticonvulsivantes, alcaloides, hormonas.

Como vimos las oxidasas de función mixta también pueden ser inducidas por rifampicina, carbamacepina, fenitoína, ingestión crónica de alcohol, exposición ocupacional a insecticidas como el DDT, etc.

#### INDUCCIÓN ENZIMÁTICA:

##### -DIRECTA O AUTOINDUCCIÓN

RIFAMPICINA  
CARBAMACEPINA  
FENOBARBITAL  
FENITOINA  
DIAZEPAM  
CLORPROMACINA

##### - CRUZADA O HETEROINDUCCIÓN

FENOBARBITAL	ANTICONCEPTIVOS
_____	FENITOINA
RIFAMPICINA	BENZODIACEPINAS
_____	ASPIRINA
CARBAMACEPINA	DIGOXINA
	ETOSUCCIMIDA
	ANTICOAGULANTES

El fenobarbital o cualquier otro inductor enzimático puede disminuir los niveles plasmáticos de muchas drogas, como por ej.: warfarina, digitoxina, quinidina, ketoconazol, metronida-

zol, ciclosporina, dexametasona, prednisona, analgésicos, tranquilizantes. Todas estas interacciones tienen significancia clínica.

Existen considerables "variaciones individuales" en cuanto a la inducción del metabolismo enzimático de drogas. En algunos pacientes el fenobarbital produce una marcada aceleración del metabolismo de otras drogas, mientras que en otros puede haber solo una pequeña inducción.

#### INHIBICIÓN ENZIMÁTICA

Si la forma activa de una droga es aclarada principalmente por biotransformación hepática, la inhibición de su metabolismo por otra droga (inhibición enzimática), lleva a una disminución de su aclaramiento (clearance), prolongación de su vida media ( $t_{1/2}$ ) y acumulación de la droga durante el mantenimiento de la administración conjunta. La excesiva acumulación por inhibición del metabolismo puede producir efectos adversos severos.

Existen numerosos ejemplos demostrativos en los cuales algunas drogas pueden disminuir el metabolismo de otras, prolongando los efectos farmacológicos.

La **cimetidina**, agente antiulceroso antagonista de los receptores H<sub>2</sub> de la histamina, es un potente inhibidor del sistema enzimático microsomal hepático, es decir que tiene la capacidad de inhibir el metabolismo oxidativo de numerosas drogas por ejemplo: teofilina, warfarina, quinidina, nifedipina, lidocaína, fenitoína, benzodiacepinas, propranolol. Las reacciones adversas pueden ser severas como resultado de la administración conjunta de cimetidina con estas drogas.

Como vimos, la cimetidina es un potente inhibidor enzimático, además reduce el flujo sanguíneo hepático, en cambio ranitidina y famotidina, que son también agentes anti-H<sub>2</sub> no producen inhibición enzimática microsomal hepática o alteración del metabolismo de otras drogas apreciable en clínica. Aunque conservan la propiedad de enlentecer el flujo sanguíneo hepático.

La eritromicina (antibiótico macrólido) puede inhibir el metabolismo de numerosas drogas como por ejemplo: ciclosporina (inmunsupresor), warfarina (anticoagulante), carbamacepina (antiepiléptico), triazolam (benzodiacepina) y teofilina (antiasmático).

Se han observado numerosos efectos adversos, algunos muy severos, como consecuencia de estas interacciones.

La biodisponibilidad de estas drogas es alterada de acuerdo a la concentración plasmática, la dosis y la duración de la administración de la eritromicina por ejemplo.

El mecanismo de esta inhibición se debería a que la eritromicina se biotransforma a un metabolito nitroso que es capaz de unirse e inhibir al citocromo P450.

El cloramfenicol, antibiótico útil en salmonelosis y en infecciones severas a haemophilus, también es un potente inhibidor enzimático, lo mismo que el tiamfenicol y la fosfomicina. Estos antibióticos son capaces de inhibir el metabolismo de antiepilépticos como el fenobarbital, primidona, carbamacepina fenitoína, pudiendo producir reacciones adversas como confusión mental, sedación excesiva, trastornos de conducta y del estado de ánimo, debido al aumento de la concentración plasmática de los anticonvulsivantes y debido a la inhibición del metabolismo.

El **cloramfenicol** también puede inhibir el metabolismo del tiopental sódico, agente inductor de la anestesia general, incluso si la última administración del antibiótico ocurrió 24 hs antes, se conserva el efecto inhibidor enzimático, esto podría llevar a una prolongación del tiempo de sueño anestésico incluso llegando a niveles tóxicos peligrosos como depresión respiratoria y cardiovascular. (Malgor L.A.; Valsecia M.; "Interacciones entre drogas de acción hipnótica y agentes antibacterianos", Res. SAFE, Pag.83, 1977 / "Demostración in vitro" de la inducción e inhibición enzimáticas producidas por el fenobarbital y el cloramfenicol sobre los efectos del tiopental", Res. SAFE, pag.19, 1979)

La **ciclosporina** (inmunosupresor) puede inhibir también el metabolismo de otras drogas como por ejemplo el de lovastatina, se observaron efectos tóxicos de lovastatina en pacientes con trasplantes cardíacos que recibieron ciclosporina y lovastatina conjuntamente.

El **disulfiram** (antabús) es un disuasivo alcohólico. Este agente altera profundamente el metabolismo del etanol. Su mecanismo de acción: inhibidor enzimático que provoca un bloqueo en la biotransformación del etanol.

Cuando se ingiere etanol al pasar por el hígado sufre oxidación por la enzima **alcohol deshidrogenasa** y se produce **acetaldehído**. Este metabolito es inmediatamente oxidado por la enzima **aldehído deshidrogenasa** a **ácido acético** que se elimina sin inconvenientes del organismo.

se oxida a:	inhibido por disulfiram
ETANOL----->ACETALDEHIDO----->A. ACÉTICO	
CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub> CHO
(alcohol deshidrogenasa)	(aldehído deshidrogenasa)

Cuando se administra disulfiram, éste inhibe la enzima **aldehído deshidrogenasa** y se acumula **acetaldehído** en sangre, llegando a niveles tóxicos capaces de producir los siguientes síntomas y signos conocidos como efecto **ANTABUS**: si el paciente recibe disulfiram y luego ingiere alcohol, a los 5-10 minutos comienza a sentir rubor y calor en la cara y extremidades y una intensa cefalea pulsátil, vasodilatación general, luego aparecen dificultades respiratorias, temblor, náuseas, vómitos intensos, dolor precordial, vértigo, debilidad, intensa hipotensión arterial que puede llegar al shock. Estos efectos pueden durar 30 minutos hasta varias horas, luego de las cuales el paciente queda exhausto varias horas hasta volver a la normalidad. A veces la prueba puede ser muy grave, pudiendo ocurrir arritmias cardíacas, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva aguda o incluso la muerte.

En otros países (EUROPA) es frecuente el uso de disulfiram para el tratamiento del alcoholismo crónico. El enfermo es claramente alertado acerca de los intensos efectos tóxicos que sufrirá si ingiere alcohol. Además recibe intenso apoyo psicoterapéutico. El disulfiram que ingiere el paciente le sirve como disuasivo alcohólico, en caso de intentar ingerir alcohol.

Los **INHIBIDORES DE LA MONOAMINO-OXIDASA (MAO)** son un grupo de agentes útiles en el tratamiento de la depresión psíquica, son inhibidores de la enzima MAO que interviene en la desaminación oxidativa de las aminas biógenas (dopamina, noradrenalina, 5-hidroxitriptamina), de este modo estas aminas aumentan su concentración, sobre todo intracelularmente. Si se administran conjuntamente un agente IMAO con otros agentes simpaticomiméticos o que provoquen libera-

ción endógena de catecolaminas como las anfetaminas o se ingieren quesos tipo gruyere o camembert que contienen alta concentración de tiramina, se puede producir una crisis hipertensiva severa (síndrome del queso), capaz de provocar una hemorragia cerebral..

Los IMAO inhiben también otras aminooxidasas, interfiriendo de este modo con la biotransformación de otras drogas, potenciando sus efectos. Esto puede ocurrir con las acciones depresoras sobre el SNC que poseen los barbitúricos, hipnoanalgésicos opioides como la meperidina, etanol, antiparkinsonianos, antidepresivos tricíclicos como imipramina o amitriptilina, con los cuales nunca deben combinarse.

El **ácido valproico**, es un antiepiléptico de primera elección en el petit mal o crisis de ausencia, este agente es también un inhibidor enzimático que puede interaccionar con otras drogas dificultando su biotransformación, como por ejemplo fenobarbital, fenitoína o clonazepam, este efecto puede ser beneficioso en terapéutica anticonvulsivante ya que podría retardar la aparición de tolerancia por parte de estos últimos agentes que son inductores de su propio metabolismo.

**INTERACCIONES A NIVEL DE LOS MECANISMOS DE LA EXCRECIÓN** (clearance renal): La excreción de los fármacos ocurre principalmente a nivel renal, pudiendo ocurrir interacciones farmacológicas en este sitio también.

**a-Interacciones en los mecanismos de reabsorción tubular. Modificación del pH urinario:** El grado de ionización de muchos fármacos depende del pH del medio en que se encuentran. Solo se reabsorben las formas **NO** ionizadas de las drogas, es por ello que el pH de la orina a nivel tubular es importante para la excreción de muchas drogas.

La alcalinización de la orina favorece la eliminación de las drogas ácidas como la aspirina, sulfonamidas y barbitúricos. Esta interacción se vuelve útil en terapéutica, cuando existe una intoxicación aguda con aspirina o barbitúricos se alcaliniza la orina con bicarbonato de sodio y de este modo se favorece la excreción del agente intoxicante. Si la intoxicación es con bases débiles (morfina, procaína, anfetaminas o quinidina, etc.) la acidificación de la orina con cloruro de amonio favorece la eliminación.

**b-Interacciones a nivel de la secreción tubular.** En los túbulos renales existen mecanismos de transporte que facilitan la secreción de drogas ácidas o básicas, siendo éste el mecanismo usual para la eliminación de drogas. Las interacciones se producen a este nivel generalmente por competición con el mecanismo de transporte activo que facilita la secreción de fármacos.

Existen algunas drogas que pueden interferir con la secreción tubular de otras drogas. Por ejemplo el **PROBENECID** es un agente que inhibe el transporte tubular de ácidos orgánicos. Fue descubierto por Bayer y col., quienes trataban de hallar una droga que retrasara la eliminación de la penicilina para prolongar su corta vida media. La penicilina y otros ácidos orgánicos que se excretan por secreción tubular principalmente, se ven inhibidos en este mecanismo y permanecen más tiempo en plasma. Actualmente se utiliza este mecanismo de interacción de Probenecid con Azidotimidina (AZT), para prolongar la vida media de este agente antirretroviral y los intervalos entre las dosis en el tratamiento del SIDA.

Los salicilatos (aspirina), la fenilbutazona y el probenecid inhiben competitivamente el mecanismo de transporte a nivel tubular (sistema de secreción). Por ejemplo la aspirina, disminuye el clearance renal del metotrexato (antineoplásico) pudiendo llegar este último agente a niveles tóxicos y producir mayores efectos depresores a nivel de médula ósea. Los analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios no esteroides (AINEs) y los diuréticos tiazídicos por el mismo mecanismo pueden incrementar los niveles plasmáticos de litio.

La **cimetidina** inhibe el sistema de secreción tubular impidiendo el clearance de procaína y de su metabolito activo la N-acetilprocainamida (antiarrítmico).

## INTERACCIONES FARMACODINAMICAS

**A-Interacciones a nivel del receptor farmacológico:** A nivel del receptor dos o más drogas pueden actuar como agonistas o como antagonistas.

Se denomina **agonista** a aquella droga que posee afinidad y eficacia en su interacción con el receptor. **Antagonista** es la droga que posee afinidad pero carece de eficacia o actividad intrínseca en su interacción con el receptor, es

decir que son drogas antagonistas aquellas que unidas al receptor, lo ocupan, lo bloquean, sin desencadenar ningún efecto. Este tipo de antagonismo se llama farmacológico o competitivo, por ejemplo: el diazepam es agonista del receptor BZ, el flumazenil es el antagonista del mismo receptor.

Acetilcolina (agonista del receptor muscarínico) Atropina (antagonista del mismo receptor) Morfina, fentanilo, meperidina (agonistas opioides), Naloxona, naltrexona (antagonistas opioides).

Las interacciones a nivel del receptor farmacológico constituyen la base de la utilización terapéutica de numerosas drogas.

#### **B-Interacciones de efectos farmacológicos:**

Este tipo de interacción ocurre cuando dos o más fármacos actuando por diferentes mecanismos y tal vez sobre diversos receptores producen efectos que pueden sumarse o antagonizarse entre sí.

Los agentes AINEs como indometacina, piroxicam, ibuprofeno (pero no el sulindac) disminuyen el efecto diurético de la furosemida (diurético de alta eficacia) y antagonizan o declinan el efecto antihipertensivo de bloqueadores beta adrenérgicos, tiazidas, inhibidores de convertasa de angiotensina y otras drogas por inhibir la síntesis de prostaglandinas renales. La elevación de la presión puede ser leve o severa en paciente hipertensos cuando se administran conjuntamente los AINEs con estos antihipertensivos.

Los ansiolíticos benzodiazepínicos como el diazepam, se potencian con otros depresores del SNC que actúan a través de otros mecanismos u otros receptores como son los opioides, tranquilizantes mayores, antidepresivos, etanol, antihistamínicos, etc.

En otros casos se pueden ver potenciados los efectos tóxicos de algunas drogas al ser administradas conjuntamente o pueden aparecer efectos imprevistos. Una interacción peligrosa es la que producen los diuréticos tiazídicos (pérdida de potasio) y la aparición de toxicidad por los digitálicos.

En otros casos la administración de furosemida (diurético de alta eficacia) junto con gentamicina (antibiótico aminoglucósido) aumenta el riesgo de nefrotoxicidad de ambos agentes.

También la administración de aminoglucósidos junto con bloqueadores neuromusculares pue-

de hacer evidente el efecto bloqueante neuromuscular que poseen los aminoglucósidos produciéndose sinergismo, pudiendo ser riesgoso en postoperatorios debido a la aparición de apneas.

Muchas veces las interacciones farmacodinámicas también son benéficas para el paciente y son útiles en terapéutica. Por ejemplo, en la medicación antihipertensiva son muy frecuentes las asociaciones de fármacos que actuando por mecanismos completamente diferentes conducen a la obtención del mismo efecto (interacciones beneficiosas) Se pueden asociar diuréticos tiazídicos + betabloqueantes; o sino bloqueadores  $\alpha_1$  adrenérgicos como el prazosin + un musculotrópico como el diazóxido, en este caso se observa sinergismo de suma o aditivo.

En las crisis severas de anafilaxia donde existe gran liberación de histamina (mediando sus efectos a través de receptores H1 y H2), prostaglandinas, leucotrienes, lipoxenos, MIF, y otros factores que son capaces de producir vasodilatación, hipotensión y broncoconstricción severa, se utiliza la adrenalina que por otro mecanismo produce vasoconstricción (receptores alfa adrenérgicos) y broncodilatación (receptores beta adrenérgicos). Este tipo de antagonismo se llama fisiológico porque los fármacos actúan sobre receptores diferentes y por distintos mecanismos.

**EN CONCLUSIÓN:** podemos decir que existe un número infinito de interacciones farmacológicas y que las mismas constituyen uno de los problemas de la terapéutica. Todo esto se ve potenciado con el empleo de la polifarmacia o con la automedicación del paciente.

Existen tantas interacciones medicamentosas que resultaría imposible describirlas todas, además la mayoría carece de importancia clínica. Para el médico, son importantes las que modifican la eficacia y/o la toxicidad del tratamiento, por ello se insistió en determinados grupos de drogas: HIPOGLUCEMIANTES, ANTICOAGULANTES, DIGITALICOS, AMINOGLUCOSIDOS, que pueden sufrir frecuentes interacciones y a menudo peligrosas.

El médico tampoco debe olvidarse de las interacciones beneficiosas donde se aumenta la actividad terapéutica o se disminuye la toxicidad de las drogas, las cuales son interacciones buscadas o proyectadas.



## INTERACCIONES

### Referencias Bibliográficas:

Alvarez, A:P;; Fischbein,A.; Anderson, K.; Kappas,A.

Alterations in drug metabolism in workers exposed to polychlorinated biphenyls. Cl.Pharm.and Ther.Vol 22,Nº 2,140-46, 1977

Malgor, L. A., Valsecia M. E., Blanc C. Interacciones de drogas hipnóticas y agentes antibacterianos.Res. Soc. Arg. de Farmacología Experimental. Pag.83, 1977

Malgor L.; Valsecia M. Demostración "in vitro" de la inducción e inhibición enzimáticas producidas por el Fenobarbital y Cloramfenicol sobre los efectos del hexobarbital. Re. SAFE pag.19, 1979

Diaz,D.; Fabre,I.; Daujat,M.; Saint Aubert,B.; Bories P.; Michel H.; Maurel P. Omeprazole is an aryl hydrocarbon-like inducer of human hepatic cytochrome P450. Gastroenterology, 1990,99:737-747.

Guenguerich, Peter. Characterization of human microsomal cytochrome P450 enzymes. Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 1989, 29 : 241-64.

Nebert Daniel; Gonzalez, Frank. P450 genes, structure, evolution and regulation. Ann. Rev. Biochem. 1987 56:945-93

Lu,A.; West,S.; Multiplicity of mammalian microsomal cytochromes. Pharmacological Reviews. Vol 31, Nº 4 277-291, 1980.

Park, Kitterinham. Las reacciones adversas y el metabolismo de los medicamentos. Adverse drug reaction Bulletin. Nº 22, Feb. 1987.

Geoffrey Farral, Murray,M. Human cytochrome P450. Isoforms. Their genetic heterogeneity and induction by omeprazole. Gastroenterology. 1990, 99:885-889.

Fabré. Terapéutica Médica.1984.

Litter Manuel. Farmacología experimental y clínica. 7 edic. 1986.

Velazquez. Farmacología. 16 edic. 1992.

Goodman y Gilman. Las bases Farmacológicas de la terapéutica. 8ª edición.1990.

Harrison.Principios de Medicina Interna. 11ª edición.1987.

## FARMACOMETRÍA

### REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

-Klaasen Curtis D. "Principios de Toxicología", en Goodman y Gilman, Ed.Médica Panamericana, 8ª edición, 1991.

-Ross Elliott "Farmacodinamia: Mecanismo de acción de los fármacos y relación entre su concentración y efecto". en Goodman y Gilman, Ed.Médica Panamericana, 8ª edición, 1991.

-Nies Alan "Principios de Terapéutica" . en Goodman y Gilman, Ed.Médica Panamericana, 8ª edición, 1991.