



“Si no fuera por la gran variabilidad entre los pacientes, la medicina podría ser considerada como una ciencia y no un arte”

(The Principles and Practice of Medicine
William Osler, 1892)

LA UNICA DIFERENCIA ENTRE UN MEDICAMENTO Y UN VENENO ES LA DOSIS

Conceptos Generales

Se denomina interacción medicamentosa a toda aquella modificación que se produce sobre la farmacocinética, el mecanismo de acción o el efecto de un fármaco, debido a la administración previa o concomitante de otros fármacos, alimentos, bebidas o contaminantes ambientales, pudiendo ser sus efectos favorables o desfavorables para el organismo. En función de las publicaciones acerca de interacciones potenciales, el problema se magnifica, porque muchos estudios corresponden a modelos *in vitro* y no *in vivo*, además de existir gran variabilidad individual. Una interacción farmacológica no implica necesariamente que una droga tenga consecuencias clínicas para el paciente. El resultado puede ser la intensificación o la disminución de los efectos de uno o ambos medicamentos, o la aparición de un nuevo efecto que no hubiese generado ninguno de los dos por sí solo.

A medida que se amplía el universo de drogas utilizadas, crece el potencial de interacciones perjudiciales entre ellas. Esto es especialmente frecuente al prescribir drogas que no se usan con habitualidad, de tal manera que se tienen menos presentes sus efectos adversos, contraindicaciones e interacciones.

Medicamentos como cerivastatina, astemizol, cisapride y terfenadina han sido retirados del mercado por sus graves efectos adversos, fundamentalmente en asociación con otros fármacos; de todos modos, se los muestra como ejemplos, dado que fueron usados durante largos períodos hasta que se determinaron sus efectos adversos, lo cual puede llegar a hacer pensar que muchos medicamentos de uso actual cotidiano en algún momento podrían ser retirados ante la detección de efectos adversos severos.

Dada la gran cantidad de medicamentos e interacciones, la mayoría de expertos cree que los médicos deberían tener acceso directo e inmediato a un vademécum de interacciones medicamentosas, como www.medicamentosrothlin.com y llegando algunos a proponer la presencia de un farmacéutico en las salas hospitalarias.

Copia N°:	Representante de la Dirección:	Fecha:
	<i>Revisó</i>	<i>Aprobó</i>
<i>Nombre</i>	Dr. Leonardo Gilardi	Dra. Inés Morend
<i>Firma</i>		
<i>Fecha</i>	11/06	26/06

**Esta interacción puede ser de tipo:**

- 1) **Sinérgica**: sobrevienen sobredosis y mayores efectos adversos. Cuando la sinergia se produce a nivel del receptor celular se habla de **agonismo** y las sustancias implicadas serían agonistas. La sinergia puede ser: de suma, de adicción o de potenciación.
- 2) **Antagonista**: sobreviene dosificación insuficiente y disminuyen los efectos. El antagonismo puede ser: farmacológico, fisiológico, bioquímico o químico.

En cuanto a la intención, las interacciones pueden ser buscadas (para lograr un mejor efecto terapéutico) o **no buscadas**.

En ocasiones la interacción no es entre dos fármacos, sino entre un fármaco y otra sustancia presente en el organismo (alimentos, alcohol), o incluso con una situación especial, como puede ser una deshidratación. Otras veces, la interacción no implica al efecto del fármaco, sino que se modifican algunas determinaciones de laboratorio debido a la presencia de un fármaco en la sangre del individuo (**interferencias analíticas**) o se modifica el color de algunos fluidos, como la orina. Igualmente se puede encontrar una interacción fuera del organismo, previa a la administración, como, por ejemplo, al mezclar 2 fármacos en un frasco de suero para su administración intravenosa.

¿Cuándo Son Clínicamente Relevantes?

- Cuando la actividad y/o toxicidad de un fármaco cambia en tal magnitud que se requiere ajuste de la dosis o intervención médica.
- Cuando el uso concomitante de 2 fármacos que interactúan puede ocurrir siendo ambos utilizados según las recomendaciones terapéuticas.

Son sus efectos negativos los que más interesan, por la trascendencia patológica que pueden suponer y también porque en muchas ocasiones no son esperados y, a veces, ni siquiera diagnosticados.



Factores Predisponentes

Deben estudiarse las condiciones que favorecen la aparición de interacciones ayudará a estar alerta para prevenirlas o al menos diagnosticarlas a tiempo (adaptado de Hansten. *Science & Medicine*. 1998;5:16-25)

1. Varios médicos actuantes.
2. Ignorancia del médico actuante.
3. Uso de medicamentos de venta libre.
4. Ancianos: multifactorial. Sobrevienen errores a la hora de la administración.
5. Incumplimiento y hábitos del paciente. Forma de dosificación.
6. Polimedicados, dosis y duración del tratamiento.
7. Factores genéticos. Los genes son los responsables de la síntesis de enzimas que actúan en el metabolismo de los fármacos. Algunos grupos étnicos presentan variaciones respecto al genotipo que pueden hacer que tengan una disminución o un aumento de las enzimas que metabolizan los medicamentos. Es el caso de las variaciones en el genotipo respecto a las isoenzimas del citocromo P450.
8. Enfermos hepáticos o renales. En general aumentan los niveles en sangre.
9. Presencia de múltiples patologías relevantes.
10. Vía de administración.
11. Obesidad: las personas obesas presentan volúmenes de distribución y períodos de eliminación mayores, especialmente en lo que se refiere a medicamentos lipofílicos (como la mayoría de los fármacos empleados en neuropsiquiatría).
12. Tipo de dieta. Hábitos como el tabaco y alcohol.
13. Factores dependientes del fármaco
 - Margen terapéutico estrecho.
 - Curva dosis-respuesta acentuada. Pequeños cambios en la dosis. presentan grandes cambios en la concentración plasmática.
 - Metabolismo hepático saturable.
 - Inductores o inhibidores enzimáticos.
 - Amplia unión a proteínas plasmáticas.

Las interferencias analíticas pueden dar falsos positivos o negativos; es el caso de elevaciones de los niveles de colesterol u otros lípidos sanguíneos como consecuencia de la presencia en sangre de algunos psicofármacos. En general no se consideran verdaderas interacciones, pero es necesario tenerlas en cuenta.

Interacciones Farmacológicas

Existen tres tipos de fármacos:

- 1) **Fármaco objeto**: que es aquel que va a modificar sus efectos.
- 2) **Fármaco precipitante**: es el que modifica los efectos del anterior.
- 3) **Fármaco mixto**: tanto puede ser objeto como precipitante.

Se reconocen 3 tipos de interacciones farmacológicas: las farmacéuticas, las farmacodinámicas y las farmacocinéticas.

Interacciones Farmacéuticas

También se las llama incompatibilidades farmacotécnicas. Se produce inactivación física o química. Se trata de reacciones químicas que se producen fuera del organismo, antes de su indicación, al querer mezclar 2 ó más fármacos para su administración conjunta (habitualmente la interacción es de tipo antagónico y casi siempre suele afectar a los 2 fármacos), o bien de reacciones físicas como la relación entre el frasco de suero y el medicamento. Pueden ser visibles (cambio de color, precipitación, turbidez) o invisibles. Como ejemplo, se destaca que se forman precipitados insolubles si se combinan en un mismo frasco de suero penicilinas y aminoglucósidos, teicoplanina y heparina o ciprofloxacina y furosemida.

Interacciones Farmacodinámicas

Son alteraciones a nivel del mecanismo de acción. Existe la sospecha muy fundada de que se desconocen muchas más interacciones de este tipo que las que se conocen. Junto con las metabólicas son las más importantes. Se pueden producir:

1) SOBRE RECEPTORES FARMACOLÓGICOS:

Las interacciones sobre el receptor son las más claras de definir, pero también las menos frecuentes. Desde el punto de vista farmacodinámico, dos fármacos pueden considerarse:

- a) **Hemodinámicos**: actúan sobre el mismo receptor, con sus distintas variables:
 - ❖ **Agonistas puros** cuando se unen al locus principal del receptor consiguiendo un efecto similar al del fármaco principal.
 - ❖ **Agonistas parciales**, al enlazarse en un locus secundario del receptor, tienen el mismo efecto que el fármaco principal, pero con una intensidad más baja.
 - ❖ **Antagonistas**, se enlazan directamente sobre el locus principal del receptor pero su efecto es contrario al del fármaco principal. Hay dos variantes de antagonistas.

- **Antagonistas competitivos**, si compiten con el fármaco principal por ocupar el receptor. La cantidad de antagonista o de fármaco principal unida al receptor dependerá de las concentraciones de cada uno de ellos en el plasma.
 - **Antagonistas no competitivos**, cuando el antagonista se une al receptor de forma irreversible, y no se desprende de él hasta que no es inutilizado. En un principio, la cantidad de antagonista y agonista que se unen al receptor dependerá de las concentraciones, pero como el fármaco principal se suelta del receptor por la presencia del antagonista y éste no lo hace por mucha cantidad de fármaco principal que exista, terminan todos los receptores ocupados por el antagonista.
- b) **Heterodinámicos**: si actúan sobre distintos receptores.
- 2) **SOBRE LOS MECANISMOS DE TRANSDUCCIÓN DE LA SEÑAL**, es decir, sobre los procesos moleculares que se ponen en marcha tras la interacción del fármaco con el receptor. Por ejemplo, se conoce que la hipoglucemia produce en el organismo una descarga de catecolaminas, la cual por una parte pone en marcha mecanismos de compensación para aumentar la cantidad de glucosa en sangre, y por otra origina una serie de síntomas que el sujeto puede reconocer y le permite actuar en consecuencia. En el supuesto de que un paciente reciba insulina más un betabloqueante, se bloqueará la respuesta adrenérgica en caso de hipoglucemia. Por tanto, no se adoptan mecanismos correctores del proceso y el riesgo de una reacción grave se eleva mucho con la toma coincidente de ambos fármacos.
 - 3) **SOBRE SISTEMAS FISIOLÓGICOS ANTAGÓNICOS**: supóngase un fármaco **A** que ejerce su efecto sobre un órgano determinado. Este efecto se sabe que aumenta cuando hay mayor cantidad de una sustancia fisiológica **S** en el organismo. Supóngase, también, un fármaco **B** que actuando sobre otro órgano aumenta la cantidad de esa sustancia **S**. Si se toman los dos fármacos de forma simultánea, el **A** podrá originar una reacción adversa por el aumento del efecto originado indirectamente por el fármaco **B**. Un ejemplo concreto sería el uso concomitante de digoxina y furosemida. En el primero, su efecto se ve aumentado si hay hipopotasemia y la furosemida puede provocar dicha hipopotasemia, aumentando la toxicidad de la digoxina.

Interacciones Farmacocinéticas

La mayoría son evitables, administrando los fármacos con intervalos de tiempo de 2 a 3 horas.

Son alteraciones a nivel del llamado proceso LADME.

- Liberación del producto activo,
- Absorción del mismo,
- Distribución por el organismo,
- Metabolismo o inactivación, al ser reconocido por el organismo.

Las modificaciones en el efecto se deben a diferencias en la absorción, transporte, distribución, metabolización o excreción de uno o los dos fármacos con respecto a las esperadas de cada fármaco si se toman de forma individual. **Son modificaciones en la concentración de los fármacos.** En este sentido, se describen fármacos **homoérgicos** (si tienen el mismo efecto en el organismo) o **heteroérgicos** (si sus efectos son diferentes).

Absorción

Es el pasaje del fármaco desde el sitio de administración hacia el plasma. La **biodisponibilidad** es la fracción del fármaco que alcanza el plasma respecto de la administrada. **La alteración de la absorción puede deberse por:**

- ❖ **Alteraciones de la motilidad:** algunos fármacos, como los procinéticos (cisaprida, mosapride, metoclopramida), aumentan la velocidad del tránsito intestinal. Al estar menos tiempo el fármaco en contacto con la zona de absorción del tubo digestivo, ésta disminuye. Lo contrario puede ocurrir con fármacos que disminuyen la motilidad intestinal (anticolinérgicos, opiáceos). Estos últimos, si prolongan su estadía en el estómago, pueden disminuir la absorción intestinal. Por ejemplo, la metoclopramida disminuye la absorción de la digoxina.
- ❖ **Alteraciones a nivel de la luz del tubo digestivo**
 - **pH:** algunos fármacos necesitan un pH ácido en el estómago para su absorción. Otros necesitan del pH alcalino del intestino. Los antagonistas del receptor histaminérgico H₂ y los inhibidores de la bomba de protones (IBP), al aumentar el pH, pueden dificultar la absorción de otros fármacos, como zalcitabina (25%), tripanavir (25%) y amprenavir (35%). Ketoconazol e itraconazol requieren un pH gástrico ácido para la absorción óptima; por eso se evitan en caso de aclorhidria o con el uso de antiácidos. Los IBP disminuyen la absorción de quinolonas e isoniacida.

- **Solubilidad del fármaco:** algunos fármacos disminuyen de forma importante su absorción si se administran de forma conjunta con alimentos ricos en grasas, como ocurre con el acenocumarol y el consumo de palta.
- **Formación de complejos no absorbibles**
 - **Quelación:** como ocurre con las tetraciclinas y fluoroquinolonas con los derivados lácteos (por la presencia de calcio), hierro, antiácidos, magnesio, bismuto o didanosina; o bien con la colestiramina + metotrexato o warfarina.
 - **Unión a proteínas:** el sucralfato no debe usarse por la misma sonda de la alimentación enteral; además inhibe la absorción de fenitoína, tetraciclinas y teofilina.
 - **Secuestro en la luz intestinal** por formación de grandes complejos que impiden su absorción. Ejemplos: sulfametoxazol, tiroxina, acenocumarol o digoxina, con colestiramina.
- ❖ **Acción sobre la glicoproteína P del enterocito:** éste parece uno de los mecanismos del jugo de pomelo para aumentar la biodisponibilidad de varios fármacos, al margen de su demostrada actividad inhibidora sobre el metabolismo de primer paso.

Interacciones en el Transporte y distribución

El principal mecanismo es por competición en el transporte asociado con proteínas plasmáticas. No suele ser clínicamente relevante. El incremento de la fracción libre puede llevar a un mayor efecto farmacológico. En los casos de hipoalbuminemia no hay suficientes proteínas para la unión. El incremento de la fracción libre es importante en warfarina, sulfametoxazol, digoxina, quinidina y glibenclamida. En ocasiones, un fármaco puede desplazar a otro de su unión a las proteínas. Así, salicilatos, antiinflamatorios no esteroides (AINE), sulfamidas y benzodiacepinas potencian los efectos de sulfonilureas, fibratos, metotrexato, acenocumarol, warfarina, clopidogrel, cilostazol, valproico, fenitoína, barbitúricos y ciclosporina. **Debería prestarse atención a los fármacos que:**

- Tienen alta unión a proteínas.
- Tienen estrecho rango terapéutico.
- Saturan los puntos de fijación a dosis terapéuticas.
- Tienen bajo volumen de distribución.
- Tienen vida media larga.

Interacciones en la Metabolización

Son las más importantes y son las más variables entre diferentes individuos. Se deben incluir también las posibles interacciones de algunas plantas medicinales. Estas deben ser consideradas a todos los efectos como medicamentos.

El CYP450 es una enorme familia de hemoproteínas con gran actividad enzimática. La mayoría de las enzimas también intervienen en el metabolismo de sustancias endógenas, como pueden ser esteroides u hormonas sexuales, lo cual también es de interés a la hora de su interferencia. La capacidad para metabolizar un fármaco puede variar mil veces de un individuo a otro.

Estas interacciones pueden deberse a:

- **Inhibición enzimática**: la inhibición es inmediata y trae consigo un aumento del efecto del fármaco (una molécula inhibe una enzima necesaria para metabolizar otro fármaco, el cual incrementa su concentración; raramente puede disminuir cuando el metabolito del fármaco [profármaco] es el metabólicamente activo). Hay inhibidores potentes y débiles. No es necesario que el inhibidor sea sustrato de la isoenzima en cuestión. La finalización suele sobrevenir al suspender el fármaco inhibidor pero influye la vida media del mismo.
- **Inducción enzimática**: la síntesis enzimática requiere de 1 a 2 semanas y un fármaco puede inducir varios genes a la vez (ejemplo, ritonavir). Un fármaco induce una enzima necesaria para metabolizar otro fármaco el cual disminuirá su concentración, lo que trae consigo una disminución del efecto (raramente puede aumentar su concentración cuando el metabolito del fármaco [profármaco] es el metabólicamente activo). La inducción persiste varios días luego de eliminado el fármaco inductor. No es infrecuente que, en ocasiones, un sujeto esté tomando 2 fármacos que sean ambos inductores enzimáticos, uno inductor y otro inhibidor o ambos inhibidores. Ciertos alimentos también tienen la capacidad de actuar como inhibidores o inductores enzimáticos.

Consecuencias de una interacción metabólica por competición de sustrato:

- 1- Dos fármacos con igual afinidad pero sin saturación: ambos se metabolizan y no hay interferencia.
- 2- Dos fármacos, uno de ellos tiene mayor afinidad, pero no satura el sistema: ambos se metabolizan y no hay interferencia.
- 3- Dos fármacos con igual afinidad y se satura el sistema: ambos se acumulan, hay interacción, produciéndose o no efecto clínico.
- 4- Dos fármacos, uno de ellos tiene mayor afinidad y se satura el sistema: se acumula el fármaco con menor afinidad, produciéndose o no efecto clínico.

Principales Fármacos Inhibidores Enzimáticos

- Eritromicina
- Ketoconazol
- Itraconazol
- Ciprofloxacina
- Enoxacina
- Cloramfenicol
- Isoniacida
- Cimetidina (la ranitidina en menor proporción)
- Ácido valproico (único antiepiléptico inhibidor)
- Amiodarona
- Diltiazem
- Verapamilo
- Fluoxetina (inhibe sobre todo otros psicofármacos, como, por ejemplo, los tricíclicos aumentando su concentración a niveles tóxicos)
- Alcohol (Ingesta aguda en grandes cantidades, peligroso con benzodiazepinas)
- Jugo de pomelo (se ha usado para aumentar la dosis de ciclosporina en trasplantados ya que tiene importante metabolismo de primer paso, el cual se inhibe por este jugo)

Fármacos Objeto de Inhibición Enzimática

- Anticoagulantes orales
- Ciclosporina,
- Teofilina (puede dar arritmias graves con eritromicina u otro macrólido, o cimetidina)
- Fenitoína
- Carbamacepina
- Terfenadina
- Astemizol

Principales Fármacos Inductores Enzimáticos

- Carbamazepina
- Fenitoína
- Fenobarbital
- Alcohol (ingesta crónica)
- Tabaco
- Rifampicina
- Griseofulvina

Fármacos Potencialmente Objeto de Inducción Metabólica

- Anticoagulantes orales
- Corticoides
- Anticonceptivos orales
- Ciclosporina
- Quinidina
- Teofilina

Ejemplos de Interacción en el Proceso de Biotransformación		
<i>Medicamento</i>	<i>Inductor</i>	<i>Inhibidor</i>
Cafeína Teofilina	Humo del tabaco Omeprazol Rifampicina Ritonavir Carbamezepina	Cimetidina Quinolonas
Diclofenac Ibuprofeno Tolbutamida Warfarina	Rifampicina	Cloranfenicol Isoniacida
Captopril Haloperidol Risperidona	Rifampicina	Cimetidina Fluoxetina Sertralina
Propranolol Diazepam Omeprazol	Rifampicina	
Dapsona		Isoniacida
Cisapride Itraconazol	Difenilhidantoína	Macrólidos
Ciclosporina Astemizol Loratadina	Carbamazepina Rifampicina Esteroides	Inhibidores de las proteasas Esteroides



Interacciones en la Excreción

- **Excreción renal:** pueden ser eliminados a través del riñón sólo en la fracción libre que va disuelta en plasma en forma del fármaco o sus metabolitos (activos o inactivos). El *clearance* de creatinina sólo orientará en aquellos casos en los que el fármaco se elimina de forma inalterada por la orina. Los fármacos que funcionan como bases débiles se eliminan en mayor medida conforme se acidifica el pH urinario, y a la inversa cuando se trata de ácidos débiles.
Por bloqueo de la secreción en el túbulo renal, el probenecid disminuye la eliminación de la penicilina (compite con el transporte de de ácidos orgánicos). Los inhibidores de la anhidrasa carbónica alteran el pH renal.
La alcalinización de la orina incrementa la eliminación de metotrexato, salicilatos, penicilinas, tiazidas, diuréticos de asa, antidepresivos y barbitúricos. La acidificación de la orina aumenta la eliminación de anfetaminas, metformina, meperidina y morfina.
- ❖ **Excreción biliar:** este sistema de transporte también es saturable si la concentración plasmática de un fármaco es elevada. La glucuronidación del fármaco a nivel hepático facilita la excreción biliar. En ocasiones, el fármaco excretado por la bilis puede ser reabsorbido a nivel intestinal (entrada en el circuito entero-hepático), punto este donde también se puede dar la interacción. Los pacientes con enfermedad de Gilbert deben limitar la dosis de paracetamol ya que se glucuroniza para ser excretado.

Algunos Ejemplos Estadísticos

Shapiro y colaboradores (Manual of Adverse Drug Interaction, 4th Edition, London, 1988): de 744 muertes ocurridas en 6199 enfermos hospitalizados, 27 se debieron a iatrogenia y 9 de ellos por interacción farmacológica. La frecuencia de efectos adversos era de 18% entre los que toman de 2 a 5 drogas y de 81% entre los que tomaban 10 ó más drogas. En los pacientes mayores de 80 años, esta prevalencia era de 5% tomando 2 drogas, 50% con 5 drogas y 100% con 8 ó más drogas.

Estudio Nacional de Efectos Adversos (ENEAS, España, 2009): sobre 5755 historias clínicas de 24 hospitales, el 8.4% de los pacientes hospitalizados presentaron algún efecto adverso. El 37.4% estaba relacionado con el uso de fármacos. Se estima que el 42.8% eran evitables.

En el estudio de Moore TJ y colaboradores (*Reported medication errors associated with methotrexate*, American Journal of Health-System Pharmacy 2004; 61(13): 1380-4), sobre 106 acontecimientos comunicados a la FDA entre 1997 y 2001, se informaron 6



muerres. La distribución de errores graves incluía errores de prescripción (37%), dispensación (19%), administración (17%) y consumo (20%).

Fármacos que Pueden Alterar el Color de la Orina (aunque no siempre)	
<i>Color de la Orina</i>	<i>Producto</i>
Amarillo	Nitrofurantoína
Negro	Dextrán, levodopa
Rojo	Deferoxamina, levodopa
Naranja	Sulfasalazina
Rojo anaranjado	Ibuprofeno, rifampicina
Marrón	Fenitoína, quinidina
Verde	Amitriptilina, triamtireno

Alcohol

Puede modificar en mayor o menor medida la biodisponibilidad de los medicamentos, disminuyendo la absorción. Inhibe el vaciamiento gástrico por espasmo pilórico y produce pérdida de la integridad de la mucosa. Modifica la velocidad (pero no la magnitud) de la absorción de la amoxicilina, por lo que no modifica su biodisponibilidad. Su acción inhibitoria sobre el sistema nervioso central agrava el efecto de los psicofármacos.

Con agentes tipo disulfiram se inhibe la oxidación del acetaldehído. Los efectos adversos surgen 15 minutos luego de la ingesta de alcohol y duran varias horas (reacción disulfirán o antabús); el alcohol no debe tomarse incluso 72 h luego de terminada la ingesta del medicamento o una semana en enfermos con insuficiencia renal. Entre los fármacos capaces de asociarse con efecto disulfirámico se citan metronidazol, cotrimoxazol, algunas cefalosporinas (cefamandol), furazolidona, griseofulvina, ketoconazol, isoniazida y clorpropamida.

Alimentos

Su presencia puede aumentar, disminuir o no afectar a la biodisponibilidad. Se considera que tomar un medicamento lejos de las comidas es o una hora antes o dos horas después de dicha comida.



Los alimentos aumentan la biodisponibilidad de	Los alimentos reducen la biodisponibilidad de
<p>Cefuroxima, diazepam, estolato de eritromicina, teofilina, hidralacina, lovastatina, espironolactona, hidroclorotiazida, ciclosporina, ibuprofeno, itraconazol, ketoconazol, labetalol, midazolam, propranolol, pseudoefedrina, nifedipina, nitrafurantoína, claritromicina, fenitoína, aspirina, saquinavir, amitriptilina (grasas), carbamazepina (grasas), cloroquina, flutamida, gabapentin (proteínas), tramadol, vitaminas A, B y D</p>	<p>Captopril, isoniacida, levodopa, rifampicina, alfa metildopa, tetraciclinas, penicilinas, fenitoína, azitromicina, hierro</p>

Alimentos Específicos		
Alimento	Mecanismo	Fármaco Afectado
Palta y coles	Inductores enzimáticos	Acenocumarol
Jugo de pomelo (*)	Inhibidor enzimático	Bloqueantes cálcicos, ciclosporina, tacrolimus, astemizol, cisapride, carbamazepina, alprazolam, midazolam
Soja	Inhibidor enzimático	AINE, fenitoína, haloperidol, olanzapina. Antagoniza al tamoxifeno. Reduce el metabolismo de la clozapina.
Ajo	Antiagregante	AINE, aspirina, anticoagulantes, ciclosporina, tacrolimus. Reduce la concentración de saquinavir, indinavir y ritonavir.
Ginseng	Desconocido	Aspirina, AINE, warfarina, heparina
Gingko biloba	Inhibe agregación plaquetaria	AINE, aspirina, warfarina
Hierba de San Juan	Inductor de CYP450	Warfarina, digoxina, teofilina, ciclosporina, fenitoína, antirretrovirales, carbamazepina, sertralina, simvastatina, ivermectina, tacrolimus, quinolonas, macrólidos, losartán, anticonceptivos orales



Jengibre	Inhibidor de la tromboxano sintasa	Anticoagulantes
Efedra	Agonista de receptores	Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), xantinas, ergotaminas
Hipérico	Reducción de biodisponibilidad	Digoxina, teofilina, ciclosporina

(*) En relación con **el jugo de pomelo**, a las 4 h de ingesta disminuye el 47% de la actividad de CYP 450 3A4 que persiste durante 72 h. Doscientos cincuenta ml de jugo son suficientes para una alteración significativa.

Medicamentos que Afectan la Absorción de Nutrientes

- Uso exagerado de bisacodilo: colitis perdedora de proteínas
- Colestiramina: disminuye la absorción de vitaminas A, D, E, K y ácido fólico.
- Furosemida: favorece la excreción de sodio, cloro, potasio, calcio, magnesio, hidrogeniones, amonio y bicarbonato.
- Metformina: disminuye la vitamina B₁₂.
- Isoniacida. disminuye la piridoxina activa.

Tabaco

Los pacientes fumadores y los médicos, en general, desconocen que los componentes básicos del tabaco pueden modificar la acción de un medicamento. Para muchas de las interacciones descritas en la práctica clínica, se desconocen los motivos por los que se producen; sin embargo, en un creciente número de casos se han establecido los mecanismos biológicos que las determinan. El tabaco tiene componentes con marcado efecto inductor enzimático y otros con moderado efecto inhibidor.

- **Teofilina:** acelera su metabolismo por aumento de su depuración. Las dosis necesarias de teofilina pueden ser entre un 30% y un 50% más elevadas en los fumadores. Una privación brusca de tabaco va acompañada de una acumulación de teofilina, por disminuir la activación de su metabolismo, con riesgo de sobredosis, pudiendo prolongarse su efecto hasta por varios meses.
- **Heparina y warfarina:** existe aumento significativo de la agregación plaquetaria. La depuración de la heparina es mayor entre los fumadores, lo que se traduce en una vida media más corta (40 minutos en lugar de una hora).
- **Ranitidina:** las dosis deben ser más elevadas, así como la duración del tratamiento.
- **Analgesicos:** para paracetamol, cafeína, codeína y dextropropoxifeno, existe disminución del umbral de tolerancia al dolor. Por inducción enzimática, el

paracetamol tiene menor efecto. Con antipirina, cafeína y dextropropoxifeno hay aumento del metabolismo hepático. En general se deben aumentar las dosis.

- **Cardiovasculares:** el tabaco favorece la eliminación de betabloqueantes (BB) liposolubles de fuerte metabolismo hepático (labetolol, metoprolol, Propranolol) y su eliminación renal. Por lo tanto, es preferible utilizar en un fumador hipertenso un BB hidrosoluble o poco metabolizado (atenolol, betaxolol). En el caso de los antiarrítmicos en pacientes fumadores, puede ser necesario un aumento de dosis del medicamento, debido a la disminución de los niveles plasmáticos con el consiguiente riesgo de pérdida de eficacia terapéutica.
- **Anticonceptivos:** el tabaco favorece el metabolismo del estradiol y la formación de metabolitos inactivos, pero con un efecto procoagulante. No se altera la eficacia de la píldora.
- **Insulina:** puede ser necesario un aumento de la dosis de 15% a 20% (o hasta un 30% en grandes fumadores). Tener mucho cuidado con la supresión brusca del tabaco.
- **Diuréticos:** por aumento de la vasopresina, hay disminución del efecto diurético, pudiendo ser necesario un aumento de la dosis.
- **Lidocaína:** el aumento del metabolismo hepático puede hacer necesario el aumento de las dosis.
- **Antivirales:** disminuye el nivel plasmático de ritonavir, pudiendo ser necesario aumentar las dosis.
- **Vitamina C, B₆ y B₁₂:** Disminución de las concentraciones plasmáticas por un mecanismo desconocido.
- **Psicotrópicos:**
 - Neurolépticos (clorpromazina, flufenazina, clozapina, haloperidol, olanzapina, risperidona): la farmacocinética de la mayoría de los neurolépticos estudiados muestra una disminución de las concentraciones plasmáticas, debido a inducción enzimática. La nicotina permitiría atenuar los efectos secundarios de los neurolépticos. Las variaciones farmacocinéticas podrían necesitar una adaptación posológica en el caso de una interrupción brusca en el consumo de tabaco.
 - Benzodiacepinas (alprazolam, clonazepam, clordiazepóxido, diazepam, lorazepam, oxazepam, triazolam, prozepam, nordiazepam): disminuye la eficacia debiendo aumentarse la dosis.
 - Antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, clomipramina, imipramina, nortriptilina, desipramina, fluvoxamina): hay inhibición enzimática. Debido al amplio margen terapéutico de esta clase de medicamentos, las consecuencias clínicas apenas son apreciables.



Interacciones Clínicamente Más Frecuentes y Significativas

WARFARINA Y ACENOCUMAROL

Cuando es necesaria una medicación es el hematólogo quien debe adaptarse al clínico, y no el clínico al hematólogo.

- **Antibióticos y antimicóticos:** pueden disminuir la vitamina K a nivel intestinal y/o inhibir el metabolismo a nivel hepático, aumentando sus efectos. Dado que en voluntarios sanos la modificación es muy leve, se piensa que mecanismos propios de la infección colaboran con la alteración. Pueden ser casi todos, pero los más importantes son ciprofloxacina, macrólidos (claritromicina, eritromicina), metronidazol y cotrimoxazol (salvo que se pueda controlar el RIN día por medio, se aconseja no darlos). Aumentan el efecto anticoagulante, en general ya desde la primera semana. El miconazol incrementa el RIN en pacientes con warfarina.
- **Paracetamol:** se ha visto prolongación del RIN usando más de 2 g/día por más de una semana, aunque algunos trabajos lo dan con menos dosis y por menos tiempo. El mecanismo postulado es disminución en la capacidad de metabolizar los dicumarínicos por las enzimas del citocromo P450, causado por el paracetamol. La recomendación práctica, de ser necesario el tratamiento combinado, es usar la menor dosis posible, por poco tiempo y monitorear más de cerca el RIN. Su efecto puede ocurrir en cualquier momento del tratamiento.
- **Aspirina:** su asociación aumenta el riesgo de sangrado. Los mecanismos son inhibición de la agregación plaquetaria, daño directo a la mucosa gástrica y aumento en la respuesta del tiempo de protrombina, con dosis de 2 a 4 g por día. En dosis bajas (75 a 100 mg) sólo aumenta los sangrados menores. Su efecto puede ocurrir en cualquier momento del tratamiento. Algunos trabajos notan beneficios con esta asociación a dosis bajas.
- **AINE:** la asociación aumenta el riesgo de sangrado. Los mecanismos son inhibición de la agregación plaquetaria y daño directo a la mucosa gástrica. No se ve aumento del tiempo de protrombina. Su efecto puede ocurrir en cualquier momento del tratamiento. Evitar en pacientes con alto riesgo de gastropatía por AINE. Si el tratamiento, fuera necesario de todos modos, debería usarse un inhibidor de la ciclo-oxigenasa 2 y el RIN debe monitorearse con más frecuencia.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS CON ANTICOAGULANTES:

Interacciones Medicamentosas con Anticoagulantes		
Prof. Dra. Ester Filinger (Directora del Centro de Información de Medicamentos, Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA)		
Fármaco	Efecto	Mecanismo probable
Ácido acetilsalicílico y salicilatos.	Aumento del efecto anticoagulante.	Aditivo.
Ácido nalidíxico o ácido oxolínico.	Aumento del efecto anticoagulante.	Desplazamiento del anticoagulante de sus lugares de unión.
Alcohol.	Disminución del efecto anticoagulante en los alcohólicos crónicos.	Aumento del metabolismo.
Allopurinol.	Aumento del efecto anticoagulante en la intoxicación alcohólica aguda	Disminución del metabolismo.
Andrógenos sustituidos en posición C-17 y anabolizantes.	Aumento del efecto anticoagulante.	Desconocido.
Barbitúricos.	Disminución del efecto anticoagulante.	Inducción de la actividad enzimática de los microsomas.
Clofibrato.	Aumento del efecto anticoagulante.	Desplazamiento del anticoagulante de sus lugares de unión.
Cloranfenicol.	Aumento del efecto anticoagulante.	Inhibición de la actividad enzimática de los microsomas.
Colestiramina.	Disminución del efecto anticoagulante.	Disminución de la absorción.
Contraceptivos orales.	Disminución del efecto anticoagulante.	Aumento de la actividad de algunos factores de la coagulación.
Diazóxido.	Aumento del efecto anticoagulante.	Inhibición de la actividad enzimática de los microsomas.
Difenilhidantoína.	Aumento de la toxicidad de la difenilhidantoína y disminución del efecto anticoagulante.	Desplazamiento del anticoagulante de su unión a proteínas.

Disulfirán.	Aumento del efecto anticoagulante.	Inhibición de la actividad enzimática de los microsomas.
Etilclorivinol.	Disminución del efecto anticoagulante.	Inducción de la actividad enzimática de los microsomas.
Fenilbutazona y oxifenbutazona.	Aumento del efecto anticoagulante.	Desplazamiento del anticoagulante de sus lugares de unión.
Glutetimida.	Disminución del efecto anticoagulante.	Inducción de la actividad enzimática de los microsomas.
Griseofulvina.	Disminución del efecto anticoagulante.	Inducción de la actividad enzimática de los microsomas.
Hidrato de cloral.	Aumento transitorio del efecto anticoagulante.	Desplazamiento del anticoagulante de sus lugares de unión.
Indometacina.	Aumento del efecto anticoagulante.	Inhibición de la función plaquetaria.
Metronidazol.	Posible aumento del efecto anticoagulante.	Inhibición de la actividad enzimática de los microsomas.
Neomicina oral.	Aumento del efecto anticoagulante.	Alteración de la flora intestinal que sintetiza la vitamina K.
Quinina.	Aumento del efecto anticoagulante.	Aditivo.
Rifampicina.	Disminución del efecto anticoagulante.	Inducción de la actividad enzimática de los microsomas.
Sulfonamidas (antiinfeciosas, antidiabéticas).	Aumento del efecto anticoagulante.	Desplazamiento del anticoagulante de sus lugares de unión.
Tetraciclinas.	Aumento del efecto anticoagulante.	Alteración de la flora intestinal.
Extracto tiroideo y hormonas tiroideas.	Aumento del efecto anticoagulante.	Aumento del catabolismo de los factores de la coagulación.
Vitamina E.	Aumento del efecto anticoagulante.	Desconocido, Aditivo.
Vitamina K.	Disminución del efecto anticoagulante.	Antagonismo farmacológico.

ANTIBIÓTICOS

Macrólidos

- La **eritromicina** puede aumentar los niveles sanguíneos de teofilina, warfarina, astemizol, terfenadina, bromocriptina, carbamazepina y ciclosporina. Antagoniza los efectos del cloranfenicol y la clindamicina. La concentración plasmática aumenta con el uso de terfenadina. Evitar asociación con alcaloides del cornezuelo. Aumenta efecto de: triazolam. Aumenta nivel de: teofilina y bromocriptina. Es antagonista de lincomicina y clindamicina. Precaución con: ciclosporina, digoxina, carbamazepina, fenitoína y antiácidos. Prolongación del tiempo de protrombina con anticoagulantes orales.
- La **claritromicina** debe darse con los alimentos. Puede interferir en la absorción de zidovudina. Al inhibir el sistema del citocromo P450, puede aumentar los niveles de teofilina, carbamazepina y de otros fármacos que interactúan con eritromicina. Elevación mutua de niveles séricos con omeprazol. Aumenta concentraciones de: fenitoína, carbamazepina, valproato, ciclosporina, tacrolimus, vinblastina, midazolam, alprazolam, triazolam, fluconazol, itraconazol, ketoconazol, teofilina, metilprednisolona, cilostazol, colchicina, digoxina, sildenafil, tadalafil y vardenafil.
- La **azitromicina** debe darse 2 h lejos de los alimentos. Aumenta el efecto de los anticoagulantes orales. Espaciar de los antiácidos ya que disminuyen su absorción. No combinar con fármacos prolongadores del intervalo QT: antiarrítmicos clase IA y III, propafenona, amiodarona, cisaprida, terfenadina.

Fluoroquinolonas

- Varios fármacos pueden disminuir significativamente su absorción. Productos como Calcio, magnesio, aluminio (sucralfato, antiácidos) y sulfato ferroso pueden formar complejos insolubles en el intestino si se toman al mismo tiempo; la absorción puede disminuir hasta un 60% y 75%, por lo que deben separarse al menos por 2 a 4 horas. Antagonizan el GABA y disminuyen un 50% el metabolismo de la cafeína y la teofilina, aumentando su concentración.
- **Cotrimoxazol**: en ancianos que toman tiazidas aumenta la frecuencia de plaquetopenia. Puede aumentar los niveles plasmáticos de la misma. Aumenta significativamente el efecto anticoagulante de la warfarina. Por disminución del metabolismo hepático de la fenitoína, puede aumentar sus niveles. Puede elevar la concentración de metotrexato por desplazamiento de la unión proteica.
- **Clindamicina**: efecto antagónico al combinarla con eritromicina. Puede disminuir el efecto de los aminoglucósidos. Riesgo de bloqueo neuromuscular con curarizantes.

- **Amoxicilina:** puede darse con o sin alimentos. Unida al alopurinol aumenta la frecuencia de *rash* cutáneo. El probenecid disminuye su secreción tubular. Los antiácidos disminuyen su absorción. Aumenta la concentración de metotrexato. Algunos estudios han demostrado que no hay interferencia con la acción de los anticonceptivos y se describe poca interferencia con los anticoagulantes orales.
- **Sulbactam, ácido clavulánico, tazobactam:** unidos a ampicilina, amoxicilina, ticarcilina y piperacilina impiden que sean destruidas por betalactamasas. La asociación aumenta la frecuencia de tromboflebitis en el sitio de la inyección y de exantema morbiliforme, especialmente con ampicilina. Con amoxicilina aumenta el riesgo de reacciones cutáneas cuando se lo usa en mononucleosis infecciosa o en infecciones por citomegalovirus. Debe tenerse en cuenta las incompatibilidades farmacéuticas con otros preparados como los aminoglucósidos, cuya mezcla en un mismo frasco puede causar la inactivación mutua de ambos principios activos.
- **Tetraciclinas:** no deben ingerirse con leche, la cual las inactiva. Junto con retinoides orales existe el riesgo de la producción de tumores benignos intracraneales. La **minociclina** aumenta la acción de los anticoagulantes orales y su absorción disminuye por antiácidos que contengan Al, Ca o Mg. La **doxiciclina** aumenta la acción de los anticoagulantes orales. Su absorción disminuye por antiácidos que contengan Ca o Mg y por las sales de bismuto (espaciar 2 a 3 h). Aumenta la concentración plasmática de litio, digoxina y teofilina. Es incompatible con solución de Ringer-lactato. La carbamazepina, fenitoína y fenobarbital aumentan su metabolismo.

ANTICONVULSIVANTES

La **carbamazepina**, el **fenobarbital** y la **fenitoína** se eliminan mediante metabolismo hepático. Aumentan su concentración en sangre por drogas que inhiben el citocromo P450 como macrólidos, cimetidina y fluconazol, no así la ranitidina. Generalmente la acción se desarrolla durante la primera semana.

La rifampicina es el clásico inductor de enzimas hepáticas, pudiendo su combinación disminuir los niveles en sangre de antiepilépticos y AINE. La fenitoína es un inductor enzimático del paracetamol. Los barbitúricos son inductores enzimáticos de los dicumarínicos y de la fenitoína. Tanto la carbamazepina como la fenitoína, a través de la inducción enzimática, reducen la concentración de anticonceptivos, ciclosporina y warfarina.



LITIO

Los diuréticos y los AINE alteran el balance de Na a nivel renal. Como resultado, la litemia aumenta secundariamente a una mayor reabsorción, debiendo reducirse la dosis hasta un 50%. Su acción puede desarrollarse en cualquier momento.

ANTICONCEPTIVOS ORALES

Hay controversia en los efectos de la asociación con algunos antibióticos. Con amoxicilina se acepta que no hay inconvenientes. No se aconseja la asociación de rifampicina con anticonceptivos, principalmente los de dosis bajas de estrógenos.

La rosiglitazona y la pioglitazona reducen la concentración de anticonceptivos hasta en un 30%. Si se usan, se recomiendan los de mayor dosis de estrógenos.

PROCINÉTICOS

El cisapride fue retirado de la comercialización, por su asociación con prolongación del intervalo QT, torsión de puntas, síncope, paro cardíaco y muerte súbita.

El mosapride tiene alta unión a proteínas. No tomarse junto con las comidas. Los anticolinérgicos disminuyen su acción. El uso simultáneo con drogas que se metabolizan por citocromo P450 (ketoconazol, itraconazol, macrólidos, inhibidores de la proteasa) pueden aumentar su concentración plasmática.

En relación con **la domperidona**, los inhibidores del CYP3A4 pueden aumentar su concentración plasmática (antimicóticos imidazólicos, en especial ketoconazol, macrólidos, inhibidores de la proteasa y nefazodona). Los anticolinérgicos disminuyen su acción. Dado el potente efecto inductor de prolactina, no se debe usar en combinación con la bromocriptina.

SILDENAFIL

Absolutamente contraindicado en quienes reciban nitratos en cualquiera de sus formas, por la potenciación de los efectos hipotensores de estos últimos. Su metabolismo es fundamentalmente hepático a través del CYP3A4, por lo que los inhibidores enzimáticos (eritromicina, cimetidina, ketoconazol, itraconazol) podrían aumentar sus concentraciones, debiendo en estos casos comenzar con dosis de 25 mg.



ESTATINAS

Se metabolizan a través del citocromo P450. Su uso concomitante con eritromicina, itraconazol, ácido nicotínico o fibratos (especialmente gemfibrozil) puede causar aumento de las transaminasas o de la creatin fosfoquinasa, miopatía, rabdomiólisis e insuficiencia renal aguda. Su combinación con diltiazem, macrólidos y jugo de pomelo puede asociarse con miopatías. En asociaciones, usar preferentemente pravastatina, rosuvastatina y fenofibrato. La lovastatina aumenta el efecto anticoagulante de warfarina y acenocumarol.

FIBRATOS

Gemfibrozil: aumenta el riesgo de miopatías cuando se asocia con estatinas. Incrementa las concentraciones plasmáticas de rosiglitazona y potencia el efecto de los anticoagulantes orales. Las resinas de intercambio inhiben su biodisponibilidad por lo que deben darse con 2 h de diferencia. Dada su alta afinidad por las proteínas plasmáticas puede provocar el desplazamiento de otros fármacos.

Fenofibrato: las cápsulas se indican con alimentos; los comprimidos, con o sin alimentos. Potencia el efecto de los anticoagulantes orales. Con ciclosporina puede deteriorar la función renal.

ANTIDEPRESIVOS TRICICLICOS

Los anticomiciales, como la carbamazepina, pueden aumentar el metabolismo de los tricíclicos llegando a alcanzar un aclaramiento de la sustancia hasta 10 veces mayor, a las 2 a 3 semanas de la estabilización del tratamiento anticomicial. Los neurolépticos y los inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS) pueden incrementar los valores plasmáticos de tricíclicos hasta niveles tóxicos con suma facilidad. La cimetidina y los BB pueden disminuir la depuración de los tricíclicos.

ISRS

Todos ellos, salvo la paroxetina, tienen metabolitos activos. Casi todos los ISRS son metabolizados por el sistema del Cit.P450 2D6 hepático.

- **Antidepresivos tricíclicos:** de ser posible no se recomienda dicha asociación. Cuando se desee pasar de un grupo de drogas a otro dejar pasar 15 días desde la suspensión.
- **Selegilina.** hubo casos aislados de manía e hipertensión con el uso conjunto de fluoxetina y selegilina.



- **IMAO:** todas las combinaciones de ISRS e IMAO están contraindicadas. El uso concomitante puede resultar en síndrome serotoninérgico. Varios casos de reacciones graves o mortales ocurrieron cuando la tranilcipromina se usó junto a fluoxetina. También dejar pasar 15 días si se desea pasar de un grupo de drogas a otro.
- **Tramadol:** se han informado episodios de síndrome serotoninérgico al asociarlo con ISRS.
- **Triptanes:** es discutida su asociación. Se aconseja no usarlos con intervalos menores a 24 horas entre uno y otro.
- **Hipérico:** puede dar síndrome serotoninérgico, posiblemente luego de la dosis inicial.
- **Nefazodona:** reducir dosis de triazolam en un 75% y de alprazolam en un 50%.

INMUNOSUPRESORES

El ketoconazol inhibe el metabolismo de la ciclosporina y duplica su concentración. El fluconazol, como inhibidor, también aumenta la concentración de ciclosporina. El hipérico induce el metabolismo de la ciclosporina y se han relatado rechazos de injertos.

INHIBIDORES DE LAS PROTEASAS.

El ritonavir (inhibidor CYP3A4), si se da con saquinavir (sustrato), aumenta un 33% la concentración de este segundo fármaco. Por otra parte, el jugo de pomelo duplica la concentración de saquinavir. El hipérico como inductor reduce la concentración de indinavir (sustrato) en un 57%.

GLUCOCORTICOIDES

En circulación se hallan ampliamente unidos a las proteínas plasmáticas, con excepción de la triamcinolona y el deflazacort.

Interacciones farmacocinéticas

Albendazol, los corticoides reducen el metabolismo del antiparasitario favoreciendo su toxicidad gastrointestinal y hepática.

Andrógenos, disminuyen la síntesis hepática de transcortina, lo que conduce a un aumento de la fracción libre y posibilidad de mayores efectos adversos.

Antiácidos que contienen aluminio, colestiramina, fibras laxantes, salvado, reducen la absorción de corticoides. Para evitar este efecto, separar la ingesta de estas sustancias por 2 h.

Azoles antifúngicos (ketoconazol, itraconazol, voriconazol), **macrólidos** (eritromicina, claritromicina) e **inhibidores de la proteasa** (ritonavir), son potentes inhibidores del

citocromo P450 3A4 (CYP3A4) por lo que aumentan los niveles plasmáticos de glucocorticoides propiciando efectos adversos.

Barbitúricos, carbamazepina, difenilhidantoína, hipérico y rifampicina, son fuertes inductores CYP3A4 por lo que al aumentar el catabolismo, reducen los efectos de los glucocorticoides.

Estrógenos, aumentan la síntesis hepática de transcortina lo que produce una disminución de la fracción libre. Hecho sin importancia clínica.

Extractos de regaliz y derivados (carbenoxolona): reducen el catabolismo de los glucocorticoides propiciando efectos adversos, y además, por inhibir ambas 11 β -HSD reducen la activación de las prodrogas prednisona y metilprednisona.

Hormonas tiroideas, aceleran el catabolismo de los corticoides lo que lleva a la pérdida de eficacia.

Gestágenos y contraceptivos orales: la progesterona reduce el catabolismo de los glucocorticoides aumentando el efecto e incluso promoviendo toxicidad.

Los glucocorticoides son inductores CYP3A4 por lo que pueden reducir la eficacia de algunas drogas por aumento de su catabolismo: benzodiazepinas, tretinoína, quetiapina, praziquantel, estatinas o inhibidores de las tirosín quinasa (imatinib).

Interacciones farmacodinámicas

Agonistas beta2-adrenérgicos: los glucocorticoides inducen la expresión de receptores β_2 en el músculo liso bronquial. Esto justifica la asociación corticoide-agonista beta-2 para el tratamiento del asma.

AINE: los glucocorticoides aumentan sus efectos antiinflamatorios por acción aditiva, pero también aumentan el riesgo de enfermedad úlcero-péptica.

Antihistamínicos H₁: los glucocorticoides potencian el efecto antialérgico de estos al reducir la activación mastocitaria.

Antileucotrienos: los glucocorticoides potencian el efecto de los antileucotrienos y viceversa. Ello permite reducir la dosis de esteroides empleados en el asma y eventualmente suplirlos cuando están contraindicados.

Ciclosporina y otros inmunosupresores: los efectos inmunosupresores se potencian permitiendo el uso de menores dosis. Sin embargo, se favorece la aparición de infecciones oportunistas.

Curares: los corticoides pueden reducir los efectos de los relajantes no despolarizantes por un mecanismo desconocido, o por el contrario, tras el uso prolongado prolongar el tiempo de recuperación de parálisis posquirúrgica.

Diuréticos de asa y tiazidas, aumentan la excreción de K⁺ potenciando la hipopotasemia.

Insulina y antidiabéticos orales: los glucocorticoides incrementan el requerimiento diario de estas drogas.

Quinolonas: existe riesgo de ruptura tendinosa en pacientes (ancianos sobre todo) que reciben glucocorticoides junto a estos antibióticos. El mecanismo no se conoce.

Vacunas a virus vivos atenuados: no resulta conveniente vacunar a los pacientes bajo tratamiento glucocorticoide pues la respuesta obtenida es menor y existe riesgo de favorecer la infección por la misma.

LEVOTIROXINA (T4)

Los alimentos disminuyen su absorción. La T4 puede aumentar los requerimientos de insulina e hipoglucemiantes orales y la disminución de la dosis puede provocar lo inverso. Al desplazar a los anticoagulantes de sus proteínas transportadoras puede aumentar el efecto de los mismos. Se fija a la colestiramina y colestipol por lo que el lapso entre ambos debe ser de no menos de 5 h. Las pacientes que toman anticonceptivos, estrógenos o que están embarazadas aumentan la proteína transportadora por lo que se produce un aumento de la T4 total con normalidad de la T4 libre. En terapias con andrógenos o glucocorticoides puede disminuir la proteína transportadora con T4 total disminuida y T4 libre normal. Algunos medicamentos la suelen desplazar de la proteína transportadora como los salicilatos, DFH, anticoagulantes. Otros pueden inhibir la transformación periférica de T4 en T3 como los glucocorticoides, contrastes yodados, amiodarona. Sertralina y cloroquina disminuyen el efecto de la T4. El fenobarbital puede aumentar su aclaramiento plasmático. Aluminio, carbonato de calcio y hierro pueden disminuir su absorción por lo que debe haber un lapso de 2 h entre T4 y estos medicamentos.

Clásicamente se la da una hora antes del desayuno y dejar pasar por lo menos 4 h para la ingesta de alimentos con fibra. Para muchos autores se puede tomar en cualquier horario si se toma como mínimo 2 h lejos de los alimentos y otros medicamentos, y todos los días más o menos a la misma hora. Habitualmente cuando no puede antes del desayuno se la da 2 h antes de cenar.

MORFINA Y OPIODES.

- **Morfina:** asociada con IMAO, se describen crisis de hipotensión o hipertensión. La depresión central aumenta si se la combina con tranquilizantes, hipnóticos, anestésicos, fenotiazinas, antipsicóticos, bloqueantes neuromusculares, opiodes, antihistamínicos H₁ y alcohol. Incrementa la actividad de anticoagulantes orales y relajantes musculares. Reduce su efecto si se la asocia con agonistas-antagonistas opiodes como buprenorfina, nalbufina y pentazocina. Existe riesgo de constipación grave con antidiarreicos antiperistálticos y antimuscarínicos. Su efecto se bloquea con la naltrexona. Con antihipertensivos, se observa riesgo de hipotensión. Potencian sus efectos anticolinérgicos los antihistamínicos, antiparkinsonianos y antieméticos.



- **Tramadol:** libera serotonina e inhibe la recaptación de noradrenalina, por lo que no conviene asociarlo a ISRS, antidepresivos tricíclicos, anfetamínicos, IMAO y éxtasis. Dado que baja el umbral convulsivo no debe asociarse con otros productos con igual acción (bupropión, IMAO, fluoroquinolonas, tricíclicos, teofilina). La carbamazepina reduce el tiempo de acción del tramadol. La quinidina aumenta los niveles de tramadol. Con anticoagulantes puede incrementarse el tiempo de protombina.
- **Codeína:** el uso con agonistas opiáceos como la buprenorfina puede incrementar sus efectos. La administración con antagonistas opiáceos como la naltrexona puede retrasar los efectos de la codeína. Incrementa el efecto de los anticolinérgicos. Los IMAO y los tricíclicos pueden aumentar los efectos de la codeína. La hidroxicina puede incrementar el efecto analgésico y la sedación.

ANTIHIPERTENSIVOS

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina: exceptuando el captopril y lisinopril, el resto son profármacos que necesitan ser hidrolizados por las esterasas hepáticas para pasar a la forma activa. Los alimentos interfieren con la absorción de captopril (se reduce un 40%), perindopril y lisinopril. El quinapril disminuye un 30% la absorción de las tetraciclinas.

Para el **enalapril** se observa, con potencial extrapolación a otros fármacos del grupo:

- Aspirina y rifampicina: disminuye efecto hipotensor.
- Antagonistas del calcio, alcohol, BB y anestésicos mayor efecto hipotensor.
- Cimetidina: se asocia con neuropatía grave en pacientes renales crónicos.
- Diuréticos ahorradores de potasio: hiperkalemia.
- Diuréticos tiazídicos y furosemida: aumenta el riesgo de insuficiencia renal.
- Sulfonilureas e insulina: aumento del efecto hipoglucemiante.
- Litio: aumenta la toxicidad por este psicofármaco.

Antagonistas del receptor de angiotensina II: tienen alta unión a proteínas. Sólo losartán e irbesartán se metabolizan a través de citocromos. El candesartán es un profármaco. Los alimentos disminuyen la absorción de losartán y telmisartán. El fluconazol aumenta las concentraciones de losartán. El telmisartán incrementa el nivel de digoxina y puede disminuir el de warfarina. La asociación con amlodipina puede disminuir el edema provocado por esta última.



Bloqueantes cálcicos: la nitrendipina debe tomarse con la comida y la lercanidipina, nicardipina y nimodipina antes de las comidas. Los no dihidropiridínicos no deben asociarse con BB.

ANTIVIRALES

- **Oseltamivir:** es un profármaco. No es sustrato, inhibidor o inductor de los citocromos. Tener cuidado con los fármacos con estrecho margen de seguridad terapéutica que se excretan activamente por vía renal (clorpropamida, metotrexato) ya que puede elevar sus niveles. El probenecid aumenta significativamente la concentración de oseltamivir, pero no es necesario ajustar las dosis. Los alimentos no modifican su absorción.
- **Aciclovir:** sus concentraciones aumentan cuando se indica por vía parenteral en pacientes tratados con probenecid.
- **Ganciclovir:** riesgo de convulsiones cuando se asocia con imipenem-cilastatina y riesgo de neuropatía periférica asociado con zalcitabina. Su toxicidad aumenta con el uso de dapsona, pentamidina, flucitosina, vincristina, vinblastina, adriamicina, anfotericina B, trimetoprima/derivados de sulfamidas, análogos de nucleósidos e hidroxiurea, probenecid, cidofovir y foscarnet.
- **Valaciclovir:** Nivel plasmático aumentado por cimetidina y probenecid.

Bibliografía

1. Wikipedia. *Interacciones de fármacos y sus implicancias clínicas*. En: *Farmacología Humana*. Cap. 10, pp. 165-176. (J. Flórez y col. Eds). Masson SA, Barcelona. 1997.
2. Prospecto de los fabricantes.
3. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Carrera de Farmacia. Tabaco y medicamentos: posibles interacciones farmacológicas. Nº 375 Mariana Fidalgo Alvite; tutora: Hilda Teresa Rapisardi. Universidad de Belgrano. Departamento de Investigaciones. Agosto 2010.
4. DEL RÍO, JM.C.-ALVAREZA, F.J.: *Interacciones entre el Tabaco y los Medicamentos. La medicina hoy*. Área de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid. Valladolid.
5. ZIEHER, Luis María y col: *Farmacología General y de la Neurotransmisión. Farmacología clínica y Farmacoeconomía*, 3º Ed, Capítulo 6: "Farmacología Clínica", pp. 120-122.
6. *Farmacología General*. L.A.Malgor y M.E.Valsecia. Año 2009. Capítulo sobre interacciones farmacológicas.
7. Prof. Dra. Ester Filinger Directora del Centro de Información de Medicamentos Facultad de Farmacia y Bioquímica. Universidad de Buenos Aires. *Interacciones con anticoagulantes*.
8. Datos de Hierba de San Juan (Barone GW, Gurley BJ, Ketel BL, Abul-Ezz SR. Herbal supplements: a potential for drug interactions in transplant recipients. *Transplantation* 2001;71:239-41.).
9. *Medicina* (B. Aires) vol.72 no.2 Ciudad Autónoma de Buenos Aires mar./abr. 2012. Glucocorticoides. Héctor A. Serra, Juan Manuel Roganovich Leonardo F. L. Rizzo
10. Guía de Práctica Clínica de Interacciones Medicamentosas - OSECAC